

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL EN CIRUGÍA COLO-RECTAL.
BASES ANATÓMICAS, IMPLEMENTACIÓN Y RESULTADOS.

Fernando Gutiérrez Conde

2015

Salamanca

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL EN CIRUGÍA COLO-RECTAL.
BASES ANATÓMICAS, IMPLEMENTACIÓN Y RESULTADOS.

DOCTORANDO

Fernando Gutiérrez Conde

DIRECTOR

José Manuel Riesco Santos
Catedrático de Anatomía e Histología Humana
Facultad de Medicina
Universidad de Salamanca

CO-DIRECTORES

Sixto Carrero García
José María Riesco López



DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA
HUMANAS
FACULTAD DE MEDICINA

D. José Manuel Riesco Santos, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Universidad perteneciente al Departamento de Anatomía e Histología Humanas de la Universidad de Salamanca, D. Sixto Carrero García, Doctor en Medicina y Cirugía, y D. José María Riesco López, Doctor en Medicina y Cirugía, Licenciado Especialista en Gastroenterología en el Hospital del Sureste de Madrid

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “**Programa de rehabilitación multimodal en Cirugía Colo-rectal. Bases anatómicas, implementación y resultados**” ha sido realizado por D. Fernando Gutiérrez Conde, bajo nuestra dirección, reuniendo, a nuestro juicio, los requisitos y méritos suficientes para que el autor del mismo pueda optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmamos la presente certificación en Salamanca a 9 de octubre de 2015.

Fdº: Prof. Dr. José M. Riesco Santos Fdº: Dr. Sixto Carrero García Fdº: Dr. Jose Mª Riesco López

Agradecimientos

A María Pía, Marta y Natalia, por su inmensa paciencia y colaboración.

A Antonio Carmona Sáez que fue pionero en este país en la cirugía *fast track* y el que me abrió los ojos.

A Álvaro Hernández, residente de cirugía del Hospital Clínico de Salamanca, por su trabajo tenaz contra viento y marea.

A José Carretero González y Fernando Sánchez Hernández, integrantes del Departamento de Anatomía e Histología Humanas, por el material aportado y sus consejos.

Al profesor Henrik Kehlet por su gran aportación a la cirugía del siglo XXI.

Índice de contenido

PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL EN CIRUGÍA COLO-RECTAL	1	3.4 Criterios de alta	85
BASES ANATÓMICAS, IMPLEMENTACIÓN Y RESULTADOS.....	1	3.5 Seguimiento	85
Agradecimientos.....	7	3.6 Auditoria	85
ÍNDICES	I	3.7 Implementación de un Programa <i>Fast Track</i>	86
Índice de contenido	III	3.8 Beneficios de los programas <i>Fast Track</i>	88
Índice de abreviaturas y acrónimos	V	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	89
Índice de tablas.....	VII	Hipótesis de Trabajo	91
Índice de figuras	IX	Objetivos	91
INTRODUCCIÓN	1	MATERIALES Y MÉTODOS	93
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	3	A. Objetivo 1.....	95
1. RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO.....	4	A.1 Protocolo inmunohistoquímico	95
1.1 Concepto de Estrés Quirúrgico. Antecedentes	4	A.2 Análisis morfológico y morfométrico.	96
1.2 Factores que influyen en el estrés quirúrgico	7	A.3 Implementación de un PRM (Figura 45).....	97
1.3 Respuesta inflamatoria-inmune	8	1. Diseño e implementación de un programa de rehabilitación multimodal de cirugía colo-rectal	97
1.4 Respuesta neuroendocrina	23	B. Objetivo 2.....	104
1.5 Respuesta metabólica	30	1. Grupo de pacientes control cirugía colo-rectal tradicional	105
1.6 Respuesta hemodinámica	31	2. Recogida de datos	105
1.7 Bases anátomo-fisiológicas de la respuesta a la agresión quirúrgica	32	3. Cálculo de indicadores	105
1.8 Efectos adversos de la respuesta a la agresión quirúrgica.....	42	4. Análisis estadístico de los indicadores ...	105
1.9 Modular o Atenuar la respuesta al estrés quirúrgico	46	5. Análisis del grado de implementación del programa y dificultades encontradas	105
2. CIRUGÍA TRADICIONAL	50	RESULTADOS	109
2.1 Riesgos del manejo convencional.....	51	Objetivos Primarios.....	111
2.2 Indicadores de eficacia, eficiencia y calidad asistencial con el manejo quirúrgico tradicional	52	Estudio inmunohistoquímico del núcleo paraventricular del Hipotálamo.....	111
3. CIRUGÍA <i>Fast Track</i>	54	Estudio inmunocitoquímico del núcleo supraóptico del hipotálamo (NSO).	116
3.1 Origen y desarrollo de los Programas de Rehabilitación Multimodal	54	Análisis morfométrico de las neuronas i.r. a aVP en los NPV y NSO	119
3.2 Programa de Cirugía <i>Fast Track</i> o Rehabilitación Multimodal (PRM)	57	Implementación de un PRM	122
3.3 Elementos de un programa de Cirugía " <i>Fast Track</i> "	58	Objetivos Secundarios	126
		Efectos adversos y Complicaciones	126
		Reintervenciones	128
		Reingresos.....	128
		Mortalidad	129
		Estancia postoperatoria.....	129
		Coste económico.....	130
		Modelo de Regresión logística binario	131

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....	133
Comportamiento de los núcleos hipotalámicos en la cirugía simulada	135
Implementación del PRM	138
Cómo se implementa.....	138
Quien lo Implementa.....	144
Dificultades de implementación	147
Iniciativas.....	149
Potenciales problemas asociados a los PRM	151
Beneficios de los PRM	153
CONCLUSIONES.....	163
Conflicto de intereses	167
REFERENCIAS	169
Anexos	225
Anexo I. Principales mediadores de la respuesta inflamatoria después de un trauma.	227
Anexo II. Principales citoquinas pro-inflamatorias.	228
Anexo III. Escala Cr-POSSUM	229

Anexo IV. Niveles de evidencia y Grados de Recomendación del.....	231
Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.....	231
Anexo V. Grado de Recomendación de Valoración, Desarrollo y Evaluación.	232
Anexo VI Protocolo Consenso Cirugía del Colon del GERM.....	233
Anexo VII Protocolo Consenso Cirugía del Recto del GERM.....	234
Anexo VIII Protocolo Consenso Cirugía Torácica del GERM.....	235
Anexo IX Protocolo Consenso Cirugía Bariátrica del GERM.....	236
Anexo IX Protocolo Consenso Cistectomía del GERM.....	237
Anexo X Protocolo Consenso Cirugía hepática del GERM.....	238

Índice de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado		
ACCP/SCCM	Colegio Americano de Neumología/Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (del inglés American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine)	MHC-II	Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (del inglés Major Hystocompatibility Complex)
APR	Reactante de fase aguda (del inglés Acute Phase Reactant)	Nivel I	Nivel de Evidencia I
APC	Células presentadoras de antígenos (del inglés Antigen-Presenting Cells)	NK cell	Células asesinas naturales (del inglés Natural Killer cell)
CD	Grupo de diferenciación (del inglés Cluster of Differentiation)	OT	Oxitocina
CRH	Corticotropin-releasing hormone (Hormona estimulante de la corticotrofina).	PMN	Polimorfonucleares
CCR	Cáncer Colo-rectal	PAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (del inglés Patogen-Associated Molecular Pattern)
DAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Daño o Peligro (del inglés Danger-Associated Molecular Pattern)	PRM	Programa de Rehabilitación Multimodal
ERAS	Cirugía de recuperación precoz (del inglés Early Recovery After Surgery)	NPV	Núcleo paraventricular
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo	NSO	Núcleo supraóptico
EDEV	Enfermedad Tromboembólica Venosa	SIGN	Grado de recomendación y Nivel de evidencia según Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
FAP	Factor Activador de Plaquetas	SIRS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (del inglés Systemic Inflammatory Response Syndrome)
GERM	Grupo Español de Rehabilitación Multimodal	SDMO	Síndrome de Disfunción Multiorgánica
Grado A	Grado de Recomendación A	SEDOM	Sociedad Española de Documentación Médica
GPCRs	Receptores acoplados a proteínas G (del inglés G Protein Coupled Receptors)	SON	Núcleo supraóptico (del inglés Supraoptic Nucleus)
GTP	Guanosina Trifosfato	SNA	Sistema Nervioso Autónomo
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular	SNC	Sistema Nervioso Central
HMGB1	Proteínas de alta movilidad (del inglés High Mobility Box 1 Protein)	SNV	Sistema Nervioso Vegetativo
HTA	Hipertensión Arterial	SRA	Sistema Reticular Activador
IFN	Interferón	TNF	Factor de necrosis tumoral (del inglés Tumoral Necrosis Factor)
IL	Interleuquina	TNFR	Receptores solubles del TNF
IL-1ra	Antagonista del receptor de la IL-1	Linfocito Th	Linfocito Auxiliar (del inglés Linfocito T Helper)
LPS	Lipopolisacárido	TLR	Receptores de tipo peaje (del inglés Toll-like Receptor)
MC2-R	Receptor de la melanocortina tipo II	VP	Vasopresina
MBP	Preparación mecánica intestinal (del inglés Mechanical Bowel Preparation)	V1b	Receptor tipo I de vasopresina
MAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Microorganismos (del inglés Microbe-Associated Molecular Pattern)	TRIM	Inmunomodulación asociada a la transfusión (del inglés Transfusion-related Immunomodulation)
		X ²	Estadístico de Chi-cuadrado de Pearson

Índice de tablas

Tabla 1. Hitos históricos en el estudio de la respuesta sistémica a la agresión.....	4	Tabla 20. Factores de riesgo para sufrir NVPO, nivel de evidencia científico y grado de su recomendación.....	72
Tabla 2. Respuesta sistémica a la agresión quirúrgica. Tomado de Desborough (2000).....	5	Tabla 21. Consecuencias y complicaciones de las NVPO	72
Tabla 3. Principios quirúrgicos de Williams S. Halsted (1852-1922).....	8	Tabla 22. Antieméticos de eficacia demostrada clínicamente.	73
Tabla 4. Fases de la cicatrización de heridas.....	9	Tabla 23. Factores de riesgo de íleo postoperatorio.	74
Tabla 5: Componente celulares y humorales de la inmunidad innata y adaptativa. Tomado de Scholl (2012).	11	Tabla 24. Manejo del íleo postoperatorio.	75
Tabla 6. Efectos proinflamatorios de la IL-1 y TNF- α . Tomado de Scholl (2012).	18	Tabla 25. Programa de cirugía <i>Fast Track</i> colorrectal.....	101
Tabla 7. Efectos de la IL-6. Adaptado de Scholl (2012).	18	Tabla 26. Comparativa Cuidados Tradicionales – Rehabilitación Multimodal.....	106
Tabla 8. Respuesta de fase aguda. Adaptado de Sheeran (1997), Desborough (2000) y Burton (2004).	20	Tabla 27. Clasificación de Clavien Dindo de las complicaciones quirúrgicas. Clavien et al. (2009)	107
Tabla 9. Células de la inmunidad adaptativa	23	Tabla 28. Análisis Morfométrico.....	119
Tabla 10. Cambios hormonales durante la cirugía. Tomado de Burton (2004).	28	Tabla 29. Análisis Morfométrico.....	120
Tabla 11. Parámetros clínicos en SIRS.	43	Tabla 30. Datos demográficos y clínicos de los pacientes.....	122
Tabla 12. Cuidado tradicional en cirugía colo-rectal	50	Tabla 31. Patología	123
Tabla 13. Factores de riesgo con el manejo tradicional en cirugía colo-rectal.....	51	Tabla 32. Técnicas asociadas.....	124
Tabla 14. Diferentes denominaciones de los Programas de Rehabilitación Multimodal.	57	Tabla 33. Grado de implementación del programa.	125
Tabla 15. Principales elementos de un Programa <i>fast Track</i>	59	Tabla 34. Efectos Adversos y Complicaciones....	126
Tabla 16. Elementos y recomendaciones del ERAS Study Group.....	60	Tabla 35. Efectos adversos y Complicaciones quirúrgicas.	127
Tabla 17. Nivel de evidencia de los elementos <i>Fast Track</i>	64	Tabla 36. Complicaciones Médicas.	127
Tabla 18. Cribado de Riesgo Nutricional (NRS) ..	68	Tabla 37. Reintervenciones.....	128
Tabla 19. Cribado de Riesgo Nutricional y morbilidad postoperatoria.....	69	Tabla 38. Reingresos.....	128
		Tabla 39. Mortalidad.....	129
		Tabla 40. Estancia postoperatoria.	129
		Tabla 41. Ahorro económico.	130

Tabla 42. Tabla resumen.....	130
Tabla 43. Regresión logística binaria univariante	131
Tabla 44. Regresión logística binaria multivariante	132
Tabla 45. Práctica habitual de la cirugía colo-rectal.	145

Tabla 46. Factores que dificultad la implementación de un PRM.	147
--	-----

Tabla 47. Factores para el éxito. Tomado de Guía NICE.....	149
---	-----

Tabla 48. Beneficios de los Programas de Rehabilitación Multimodal.	157
---	-----

Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática de la interconexión sistema nervioso central, endocrino e inmune.	5	Figura 20. El estrés metabólico inducido por la cirugía.	31
Figura 2. Respuesta al estrés.	6	Figura 21. Anatomía coronal y sagital normal de hipotálamo. Adaptado de Loes et al. (1991).	33
Figura 3. Factores que influyen en el estrés quirúrgico. Adaptado de Giannoudis (2006).	8	Figura 22. Distribución neuronal del NPV. Tomado de www.endotext.org	33
Figura 4. Inflamación. Tomada de Kumar (2005).	9	Figura 23. Neurosecreción eje hipotálamo-hipofisario.	34
Figura 5. Mediadores de la inflamación. Tomado de Kumar (2005).	10	Figura 24. Principales estructuras troncoencefálicas inervadas por el núcleo paraventricular hipotalámico (PVH). Tomado de Geerling et al. (2010).	34
Figura 6. La respuesta proinflamatoria inducida por un trauma. Tomado de Brochner (2009).	10	Figura 25. Esquema de las vías ascendentes sensoriales viscerales de la médula espinal y el tronco cerebral caudal hacia el hipotálamo y prosencéfalo límbico. Tomado de Rinaman (2007).	35
Figura 7. Reclutamiento de leucocitos. Tomado de Kumar (2005).	14	Figura 26. La unidad neurovascular de la barrera hematoencefálica. Tomado de Dalvi et al. (2014).	36
Figura 8. Vías de activación del complemento. Tomado de Kumar (2005).	15	Figura 27. Órganos Circunventriculares.	36
Figura 9. Efectos de las citoquinas.	17	Figura 28. La hipófisis. Tomado de http://thebiologyzone.wordpress.com/	37
Figura 10. Respuesta normal a la cirugía. Tomado de Toft (2008).	19	Figura 29. Síntesis de ACTH.	38
Figura 11. Respuesta de fase aguda.	20	Figura 30. Anatomía e histología de las glándulas suprarrenales.	39
Figura 12. Integración en el sistema nervioso central de la respuesta de estrés. Tomado de Hannon (2009).	24	Figura 31. Secreción de epinefrina.	40
Figura 13. Locus Coeruleus en la regulación de la respuesta de estrés. Tomado de Kunert (2009).	25	Figura 32. Eje HHA bajo control excitador de la amígdala e inhibidor del hipocampo.	41
Figura 14. Esquema general de las vías de regulación aguda de estrés del cerebro. Adaptado de Ulrich-Lai (2009).	26	Figura 33 . Zonas del sistema nervioso y neurotransmisores que dan inervación aferente a la zona medial parvocelular del NPV. Adaptado de Smith (2006).	41
Figura 15. Respuesta de los ejes HHA y simpático-médulo-adrenal al estrés. Tomado de Ulrich-Lai (2009).	27	Figura 34. Esquema que representa las reacciones fisiopatológicas a un traumatismo grave. Adaptado de Stahel et al. (2010).	42
Figura 16. Esquema del eje Hipotálamo-hipofisario-adrenal. Adaptado de Smith et al. (2006).	27	Figura 35. Balance de la respuesta a la agresión quirúrgica.	42
Figura 17. Diferencias morfológicas fibrilares en el sistema nervioso autónomo.	29	Figura 36. Fases del SIRS/MOD-SMOF. Adaptado de García Lorenzo y Mateos (2008).	43
Figura 18. Sistema Nervioso Simpático	30		
Figura 19. Sistema Nervioso Parasimpático	30		

Figura 37. Principios para la modulación de la respuesta al estrés peroperatorio. Adaptado de Kehlet y col (2008).....	48	Figura 53. Grado de Implementación del programa.	125
Figura 38. Henry Kehlet.....	54	Figura 54. Efectos adversos y Complicaciones..	126
Figura 39. Distribución mundial del “ERAS Study Group” y Centros de Excelencia. Tomado de www.erassociety.org	56	Figura 55. Reintervenciones.	128
Figura 40. Cronograma de un Programa de Cirugía <i>Fast Track</i>	58	Figura 56. Reingresos.	128
Figura 41. Pilares fundamentales de un Programa de Rehabilitación Multimodal	58	Figura 57. Mortalidad.	129
Figura 42. Proceso de implementación del programa.	87	Figura 58. Estancia postoperatoria.....	129
Figura 43. Aspectos que mejoran los programas <i>Fast Track</i> . Adaptado guía NICE.	88	Figura 59. Implementación información.	141
Figura 44. Distribución neuronal del NPV de la rata	96	Figura 60. Implementación acondicionamiento con carbohidratos.....	141
Figura 45. Proceso de implementación del programa.	97	Figura 61- Implementación ayuno.	141
Figura 46. Grupo Control.....	104	Figura 62. Implementación sueroterapia optimizada.....	141
Figura 47. Análisis morfométrico de las neuronas parvocelulares y magnocelulares de los NPV y NSO.	121	Figura 63. Implementación prevención hipotermia.	141
Figura 48. Distribución de los enfermos controles y casos.....	122	Figura 64. Duración de drenajes.	142
Figura 49. Localización de los tumores.....	123	Figura 65. Implementación drenajes selectivos.	142
Figura 50. Cirujanos.	123	Figura 66. Implementación Tolerancia precoz..	142
Figura 51. Vías de abordaje.....	123	Figura 67. Implementación dieta precoz.....	143
Figura 52. Técnicas aplicadas.....	124	Figura 68. Implementación movilización.	143
		Figura 69. Implementación movilización.	143
		Figura 70. Implementación retirada de sonde vesical.....	143

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En los últimos 50 años el **cuidado de los pacientes quirúrgicos** evolucionó espectacularmente. Por un lado, tenemos el desarrollo de la cirugía cardiaca o vascular, los trasplantes y la cirugía mínimamente invasiva. Por otro lado, el desarrollo y evolución de la atención quirúrgica al paciente politraumatizado han mejorado el tratamiento de este tipo de paciente críticamente enfermo. Finalmente, las medidas de soporte y la tecnología disponible para la monitorización, los cuidados anestésicos o las diferentes técnicas de imagen, mejoran las perspectivas de los enfermos quirúrgicos (Wilmore 2002).

La **cirugía mayor abdominal ha tenido dos avances** fundamentales en las últimas tres décadas: la Cirugía Mínimamente Invasiva y los Programas de Rehabilitación Multimodal (PRM), también llamados Cirugía *Fast Track*. Ambos buscan una recuperación más rápida de los pacientes y una menor estancia hospitalaria (Jacobs et al. 1991; Wilmore et al. 2001).

El **cáncer colo-rectal** (CCR) constituye el tercer cáncer más **prevalente** a nivel mundial (después del cáncer de pulmón y el de mama) y uno de los que más **muertes** produce. Casi el 60% de los casos se diagnostican en países desarrollados, siendo Europa una de las regiones con las tasas más altas, tanto en **incidencia** como en **mortalidad** (Parkin et al. 2005; Ferlay et al. 2010). En el año 2008, en **España**, se diagnosticaron 28.551 casos nuevos de CCR y 14.303 pacientes fallecieron, representando una tasa estandarizada por edad de 32,2 y 13,3 por 100.000 respectivamente (Ferlay et al. 2010). Según el informe **GLOBOCAN** 2012 de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), con los datos del año 2012, (los más actua-

lizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia y mortalidad de los 28 tipos más frecuentes de cáncer de 184 países), el CCR es el que mayor incidencia tiene (15%, 32.240 casos nuevos), el tercero en prevalencia (15.14%; 89.705 casos) y el segundo en mortalidad (14%; 14.700 fallecimientos) (<http://globocan.iarc.fr>).

La **seguridad de la cirugía colo-rectal** ha aumentado notablemente en los últimos 50 años, debido a mejoras en los cuidados quirúrgicos peroperatorios (Paun et al. 2010). Aun así, las intervenciones resectivas colo-rectales tienen una morbilidad y estancia postoperatoria altas y una fase de recuperación larga (Schilling et al. 2008). La tasa de **morbi- lidad grave** varió entre el 20-35 % (Alves et al. 2005; Ragg et al. 2009). Las complicaciones postoperatorias después de la resección de CCR se asocian a una menor supervivencia a largo plazo, independientemente de los factores del paciente, la enfermedad y el tratamiento y el impacto del tratamiento en el resultado a largo plazo depende principalmente de las complicaciones infecciosas, particularmente infecciones postoperatorias graves. (Pucher et al. 2014; Artinyan et al. 2015). La tasa de **mortalidad** a 30 días se sitúa entre el 2 y el 9 por ciento (Prystowsky et al. 2002; Tekkis et al. 2003; Fazio et al. 2004; Alves et al. 2005; Leung et al. 2009; Ragg et al. 2009). No parece haber una diferencia significativa en la tasa de mortalidad a 30-días entre las indicaciones quirúrgicas por patología maligna o benigna (Alves et al. 2005; Leung et al. 2009; Ragg et al. 2009).

El desarrollo de la introducción lo vamos a estructurar, con fines académicos, en tres bloques:

1. Respuesta al estrés quirúrgico
2. Cirugía tradicional, y
3. Cirugía *Fast Track*

1. RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO

1.1 Concepto de Estrés Quirúrgico. Antecedentes

Estrés es un término aplicado en fisiología (Cannon 1932) y neuroendocrinología (Selye 1946) para referirse a aquellas fuerzas o factores

que causan desequilibrio en un organismo y por tanto alteran su homeostasis. El proceso mediante el cual el organismo responde a cualquier evento estresante para mantener o restaurar la homeostasis se denomina **alostasis**. Los **factores** que producen estrés pueden ser *físicos, mecánicos, químicos o emocionales*.

Tabla 1. Hitos históricos en el estudio de la respuesta sistémica a la agresión

Claude Bernard (1813-1878)	En " Introduction à l'étude de la médecine expérimentale " (1865), estableció uno de los conceptos básicos de la fisiología: "todos los organismos vitales, por variados que sean, tienen un solo objeto: mantener la constancia de las condiciones de la vida en el medio interno".
Walter B. Cannon (1871-1945)	Realizó los primeros estudios fisiológicos de la respuesta neuroendocrina al trauma en mamíferos y describió la respuesta adrenocortical al estrés caracterizada por aumento de producción de corticosteroides y catecolaminas (Cannon 1914).
David P. Cuthbertson (1900-1989)	Caracterizó las alteraciones metabólicas post-traumáticas en fases de reflujo (ebb) y de flujo (flow). (1) La fase " ebb ", de breve duración, se asocia con una disminución de la temperatura corporal y el consumo de oxígeno, presumiblemente destinado a reducir el agotamiento de energía postraumático. (2) La fase " flow " se produce tras la resucitación de un estado de choque, lo que conduce a un aumento de recambio metabólico, la activación del sistema inmune innato y la inducción de la respuesta hepática de fase aguda. Esta situación hipercatabólica produce un aumento significativo de consumo de oxígeno y de gasto energético (Cuthbertson 1930). Describió por primera vez la respuesta hemodinámica a un traumatismo mayor (Cuthbertson 1932).
Hans Selye (1907-1982)	Hans Selye estudió la respuesta neuroendocrina al estrés y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Describió el " síndrome general de adaptación ", esencialmente un precursor del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica conocido actualmente. Esta respuesta neuroendocrina se produce en pacientes después de una lesión importante, está causada probablemente por la estimulación de este eje que ocasiona un aumento de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, fiebre, leucocitosis (Selye 1951).
David M. Hume (1917-1973) Richard H. Egdahl (1926-)	Hume (Hume 1953) y Egdahl (Egdahl 1959) estudiaron la respuesta cortico-suprarrenal a las lesiones de las extremidades en los perros. Posteriormente, Hume demostró la importancia del hipotálamo, la eminencia media y la hipófisis anterior en esta respuesta (Hume et al. 1959).
Francis D. Moore (1913-2001)	En la década de los 70 Francis Moore modificó las fases descritas por Cuthbertson . La primera fase hipometabólica (fase Ebb de Cuthbertson), que dura menos de 24 horas, representa una respuesta coordinada dirigida a la supervivencia inmediata. Se inicia con la activación de la coagulación local y el sistema inmune innato. Si el organismo sobrevive, se produce la transición a una fase hipermetabólica (fase Flow de Cuthbertson), que se caracteriza por una actividad metabólica explosiva, aumento de la actividad inmune, actividad enzimática y la reparación tisular (Moore et al. 1978; Abumrad et al. 2012)

Estrés quirúrgico se define como el impacto ejercido en el cuerpo humano por un procedimiento quirúrgico (Giannoudis et al. 2006). Se denomina **respuesta de estrés quirúrgico** a los cambios neuroendocrinos y metabólicos que suceden al trauma o agresión quirúrgica (Desborough 2000).

La **respuesta a la agresión** se conoce desde hace muchas décadas (Tabla 1). Hoy día se sabe que consta de 3 fases (Smith et al. 1998):

1. fase de **flujo hipodinámico** (shock), donde el cuerpo humano intenta limitar la pérdida de sangre y mantener la perfusión a los órganos vitales;
2. fase de **flujo hiperdinámico**, caracterizado por aumento del flujo sanguíneo que tiene por objeto eliminar productos de desecho y aportar los nutrientes necesarios para la reparación en el sitio de la lesión, y
3. fase de **recuperación**, que dura meses e intenta retornar el organismo humano al nivel previo a la lesión.

La respuesta al estrés quirúrgico es compleja y se desencadena por la combinación de los acontecimientos primarios de isquemia/reperfusión y lesión tisular. Controla funciones corporales tales como el ritmo vigilia-sueño, la función cardiovascular, respiratoria y el metabolismo intermedio, e influye en muchas funciones del sistema nervioso central; suprime el comportamiento de alimentación y sexual, y activa la cognición y la emoción, y además, altera la actividad gastrointestinal normal y deprime reacciones inmunes/inflamatorias (Wilmore 2002).

Los **sistemas nervioso, endocrino e inmune** son los encargados de esta respuesta al estrés quirúrgico, y están anatómicamente y funcionalmente interconectados. Estos sistemas orgánicos expresan y responden a un gran número de moléculas reguladoras comunes incluyendo citoquinas, esteroides, neuropéptidos y neurotransmisores, que proporcionan la base molecular de la respuesta neuroendocrina e inmune a las perturbaciones de la homeostasis inducidas por el estrés, de una forma bidireccional, integrada y coordinada (Wilder 1995;

Besedovsky et al. 1996; Turnbull et al. 1999) (Tabla 2)(Figura 1).

Tabla 2. Respuesta sistémica a la agresión quirúrgica. Tomado de Desborough (2000)

Activación del Sistema Nervioso Simpático

Respuesta endocrina:

- Secreción hipofisaria
- Resistencia a la insulina

Cambios inmunológicos y hematológicos

- Leucocitosis (neutrofilia)
- Proliferación de linfocitos
- Producción de citoquinas
- Reacción de fase aguda

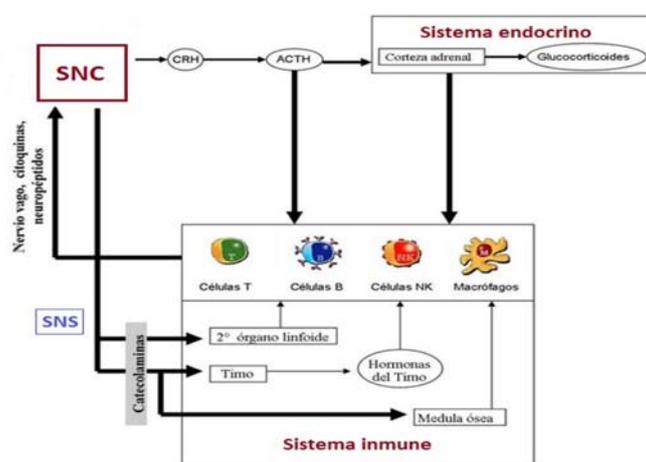


Figura 1. Representación esquemática de la interconexión sistema nervioso central, endocrino e inmune.

SNC: Sistema Nervioso Central; SNS: Sistema Nervioso Simpático; CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina; ACTH: Hormona adrenocorticotropa; NK: Células Natural Killer.

La respuesta de estrés se ha estudiado fundamentalmente en relación con la cirugía, pero tiene características similares a la que se produce en el paciente con traumatismos accidentales, quemaduras, infección grave o tras ejercicio extenuante (Burton 2004). El grado de la respuesta a la cirugía es proporcional a la magnitud del trauma quirúrgico (Kehlet 1997; Giannoudis et al. 2006).

Básicamente, comienza con aferencias neurales (somáticas y autónomas) y bioquímicas desde el sitio de daño tisular que, por un lado, activan neuronas del núcleo paraventricular (NPV) del **hipotálamo** que, a su vez estimulan el **eje hipotálamo-**

hipofisario-corticosuprarrenal (HHA) y, por otro, alertan al **sistema nervioso simpático y a la médula suprarrenal**.

En este último caso se produce una respuesta al estrés rápida, pero de corta duración; en cambio, la corteza suprarrenal proporciona una respuesta más duradera y a largo plazo. Esto produce la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), vasopresina (ADH), catecolaminas, cortisol, aldosterona y glucagón en un esfuerzo por proporcionar al organismo lesionado energía, retener líquido y sal, y mantener la homeostasis cardiovascular cuyo objetivo final es la supervivencia del organismo (Kehlet 1997; Desborough 2000; Ogawa et al. 2000; Wilmore 2002; Burton 2004; Kurosawa et al. 2008) (Figura 2). Los **objetivos** de la respuesta de estrés quirúrgico son:

- (a) movilización rápida de combustible y sustratos del músculo y tejido adiposo (proteólisis y lipólisis) para maximizar las funciones viscerales que faciliten la recuperación (gluconeogénesis, síntesis de glutamina, síntesis de proteínas de fase aguda)
- (b) inicio del proceso de control local y la eliminación del agente causal (respuesta febril y reclutamiento de neutrófilos y macrófagos)
- (c) presentación de señales al sistema inmune específico para inducir su participación en la eliminación del agente causal, y
- (d) disminución de la pérdida de fluido para mantener la hidratación mientras la ingesta está interrumpida.

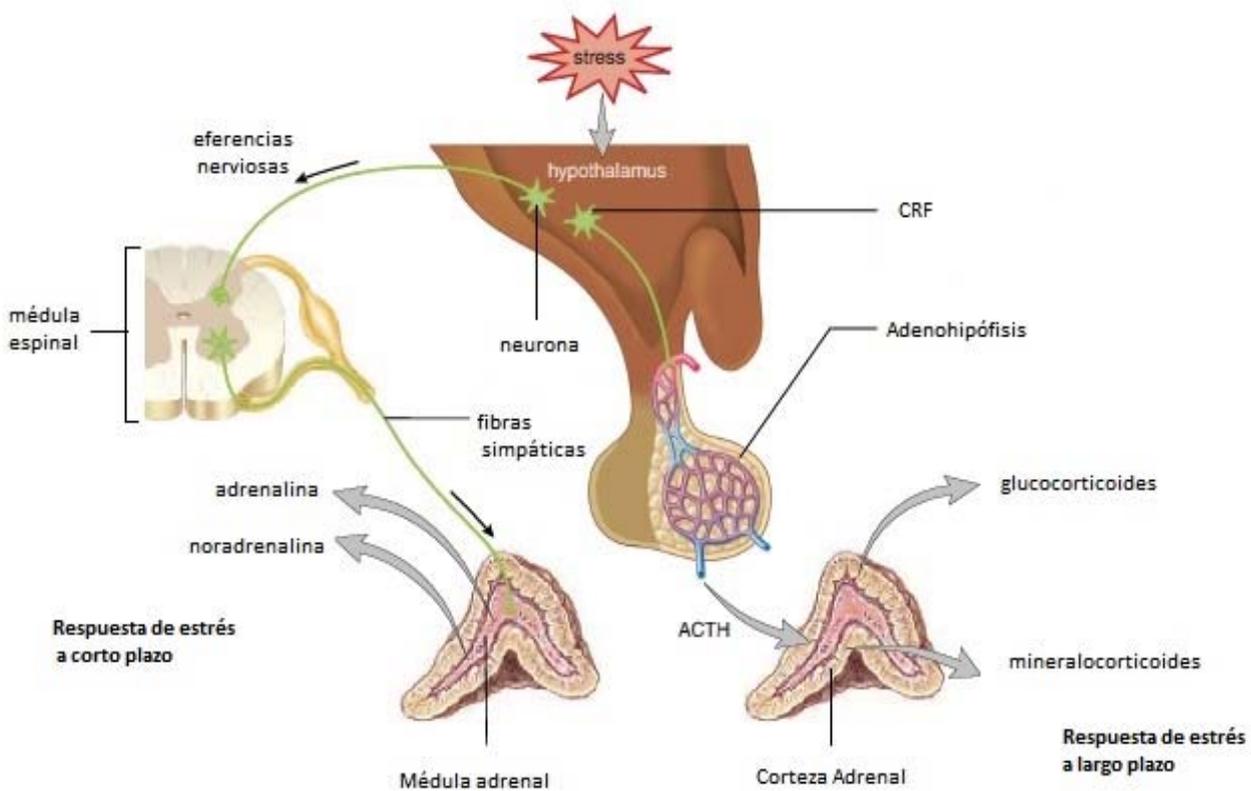


Figura 2. Respuesta al estrés.

1.2 Factores que influyen en el estrés quirúrgico

Varios factores pueden afectar a la intensidad del estrés quirúrgico y la respuesta que desencadena, incluyendo la gravedad de la lesión, en relación con el paciente, patologías pre-existentes y predisposición genética, el personal quirúrgico especializado, la anestesia, la experiencia del cirujano y el tipo de procedimiento quirúrgico (Figura 3).

- A. La **comorbilidad preexistente del paciente** presente en el momento del ingreso o de la intervención quirúrgica - por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia hepática e insuficiencia respiratoria - influyen negativamente en la respuesta al estrés quirúrgico al comprometer los mecanismos compensatorios homeostáticos del paciente.
- B. La **variación biológica de cada paciente** explicaría por qué algunos pacientes desarrollan graves complicaciones post-traumáticas y otros no, a pesar de tener puntuaciones de gravedad y factores de riesgo similares (Guillou 1993). Se sabe que hay una **predisposición genética** responsable de estas diferencias y algunas personas están programadas para desarrollar una reacción excesiva a una agresión quirúrgica (Salmon et al. 1992; O'Keefe et al. 2002).
- C. También sabemos que existen **diferencias de género** en la respuesta inmune después de un trauma quirúrgico. La respuesta de citoquinas y la expresión del antígeno de superficie de los monocitos es diferente en pacientes varones y mujeres después de la cirugía gastrointestinal. La producción del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 10 (IL-10) y la expresión de los receptores Toll-like tipo 2 (TLR-2) y CD16 en los monocitos son significativamente más altas el día antes de la cirugía en las mujeres que en los hombres. Por otra parte, en los varones las células mononucleares en sangre periférica estimuladas por lipopolisacáridos producen más TNF- α y menos interferón

gamma (IFN- γ) que las mujeres después de la cirugía. Según esto, los hombres serían más susceptibles a desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o complicaciones infecciosas postoperatorias (Wehren et al. 2003; Slewa-Younan et al. 2004; Ono et al. 2005; Schneider et al. 2006).

- D. El **personal de quirófano** podría influir, en cierta medida, en la respuesta del paciente al estrés quirúrgico. La familiaridad con el tipo de operación y la instrumentación quirúrgica, en combinación con la ayuda en general y la participación en la intervención, son importantes para alcanzar un resultado intraoperatorio favorable.
- E. El **anestesiólogo** también es clave en el nivel de estrés quirúrgico que sufre el paciente y debe considerar cuidadosamente su impacto clínico sobre la función inmune de los pacientes. En particular, el tipo de asistencia respiratoria, el manejo del dolor, la reanimación adecuada, la utilización de agentes anestésicos volátiles de inicio rápido y duración corta, relajantes musculares, el uso apropiado de vías, sondas y catéteres son una parte integral del tratamiento en las etapas iniciales de la respuesta al estrés quirúrgico. Bien conocido es el papel **inmunomodulador** del bloqueo de las aferencias neurales algicas mediante clonidina, beta-bloqueantes y anestésicos locales, así como evitar los efectos nocivos de la hiperglucemia mediante su control estricto y el uso de insulina, o evitar el efecto inmunosupresor de las transfusiones de sangre alogénicas. Los anestésicos volátiles tienen un efecto inmunosupresor más profundo que la anestesia total intravenosa y la anestesia regional (Stevenson et al. 1990). El uso del **bloqueo epidural** durante una cirugía abdominal mayor atenúa la respuesta al estrés de la cirugía y evita deterioro de la función de los linfocitos (Ahlers et al. 2008). Los **opioides** suprimen la secreción de hormonas del hipotálamo y de la adenohipófisis y, como consecuencia, también la liberación de cortisol de las glándulas suprarrenales (Desborough 2000).



Figura 3. Factores que influyen en el estrés quirúrgico. Adaptado de Giannoudis (2006)

- F. Por parte de los **cirujanos** es fundamental una planificación preoperatoria óptima con respecto al mejor momento de la intervención quirúrgica. Del mismo modo, es muy importante una técnica quirúrgica fina y depurada ya que repercute directamente en el resultado quirúrgico (Tabla 3). Igualmente es básico un uso juicioso de drenajes, catéteres y sondas a la hora de desencadenar mayor o menor respuesta sistémica al trauma quirúrgico.
- G. La vía de abordaje, ubicación y duración del **procedimiento quirúrgico**, la extensión de la disección y el tipo de implante seleccionado, cuando sea necesario, son fundamentales en la respuesta al estrés quirúrgico.

En general, el abordaje laparoscópico y la cirugía mínimamente invasiva se asocian a menor agresión y respuesta inflamatoria (Jess et al. 2000; Suter et al. 2002; Huang et al. 2005), del mismo modo que los procedimientos electivos en comparación con los urgentes (Pape et al. 2000).

Para profundizar en la respuesta al estrés quirúrgico es conveniente diferenciar entre respuesta inflamatoria-inmune, neuroendocrina, metabólica y hemodinámica, aunque todas se dan simultáneamente y están interconectadas.

1.3 Respuesta inflamatoria-inmune

Cuando se produce un trauma, accidental o quirúrgico, se desencadena una **respuesta local defensiva** con activación de células inmunes y liberación de mediadores, que causan cambios secundarios drásticos en los tejidos circundantes no lesionados (Riede et al. 2004), cuya finalidad es mantener la homeostasis, proteger de gérmenes invasores e iniciar la reparación tisular y la cicatrización de la herida (Lenz et al. 2007).

Tabla 3. Principios quirúrgicos de Williams S. Halsted (1852-1922)

- Manejo cuidadoso de los tejidos
- Hemostasia meticulosa
- Preservar la vascularización
- Asepsia estricta
- Cierre de la herida sin tensión
- Lograr una buena aproximación de los tejidos
- Evitar espacios muertos

La **cicatrización de heridas** es un proceso continuo o sucesión de procesos que se inician en el momento de la lesión y continúan durante meses. Es complejo y dinámico en el que se reemplaza tejido desvitalizado y dañado por tejido "sano". El proceso de curación de la herida en el ser humano se produce en 3 (Gilmore 1991) ó 4 (Maxson et al. 2012) fases distintas, según los autores. En el enfoque de tres fases, la hemostasia está dentro de la fase inflamatoria (Tabla 4).

Tabla 4. Fases de la cicatrización de heridas

3 fases		4 fases
inflamatoria	inflamatoria	hemostasia
fibroblástica	proliferación	inflamatoria
maduración	remodelación	proliferación
		remodelación

En estas fases se producen una serie de eventos complejos y coordinados que incluyen la quimiotaxis, la fagocitosis, neocolagénesis, la degradación del colágeno y la remodelación del colágeno. Además, la angiogénesis, la epitelización, y la producción de nuevos glicosaminoglicanos (GAGs) y proteoglicanos son vitales para el medio de curación de heridas. La culminación de estos procesos biológicos resulta en la sustitución de las estructuras normales de la piel por tejido cicatricial mediado por fibroblastos.

Fase Inflamatoria

La **fase inflamatoria** de la cicatrización de la herida comienza con la **hemostasia**, que es esencial, seguido por la llegada inicialmente de neutrófilos y luego de macrófagos. Esta respuesta es más prominente en las primeras 24 horas. En la hemostasia intervienen básicamente 3 componentes (Singer et al. 1999):

1. En los primeros 5 a 10 minutos después de producirse la herida, se produce una **vasoconstricción** que contribuye a la hemostasia me-

diada por las catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) y prostaglandinas (prostaglandina F2 α y el tromboxano A2).

2. Por otro lado, las **plaquetas se agregan y se adhieren** al colágeno de los vasos sanguíneos expuestos por la lesión. La agregación plaquetaria desencadena la liberación de las proteínas de los gránulos α de plaquetas, lo que resulta en mayor agregación plaquetaria y activación de la liberación de citoquinas.
3. La **cascada de la coagulación**. La vía extrínseca es esencial para la hemostasia y se estimula por la liberación de factor tisular del tejido lesionado; la cascada intrínseca no es fundamental y se activa por exposición al factor XII. Ambas vías de la coagulación conducen a la generación de fibrina, que actúa con las plaquetas para formar un coágulo en el área lesionada. La fibrina contribuye a la hemostasia y es el componente principal de la matriz provisional.

La inflamación es un proceso defensivo del organismo contra un daño tisular local. Es una reacción compleja de vasos sanguíneos, ciertos componentes del plasma y células sanguíneas, y componentes celulares y estructurales del tejido conectivo (Riede et al. 2004). Se **caracteriza** por (1) la vasodilatación de los vasos sanguíneos locales y aumento del flujo sanguíneo local consecuente; (2) aumento de la permeabilidad capilar, lo que permite la fuga de grandes cantidades de líquido al espacio intersticial; (3) coagulación del fluido en los espacios intersticiales debido a cantidades excesivas de fibrinógeno y otras proteínas; (4) migración de un gran número de granulocitos y monocitos hacia el tejido, y (5) edema tisular (Guyton et al. 2007) (Figura 4).

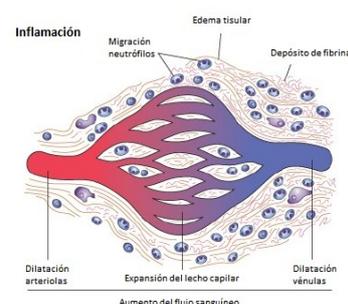


Figura 4. Inflamación. Tomada de Kumar (2005)

La inflamación es **proporcional** a la magnitud de la lesión tisular, y tendrá repercusión sistémica o no según la gravedad del trauma (Chrousos 1995).

Los **monocitos, macrófagos tisulares, mastocitos, plaquetas y células endoteliales** producen gran cantidad sustancias químicas, denominadas **mediadores de la inflamación**, encargadas de la comunicación intercelular (Riede et al. 2004). Estos mediadores pueden ser de origen celular, vivo o necrótico, o plasmático. Los mediadores **celulares** están almacenados en ciertas células que los liberan de forma activada o se sintetizan “ad hoc” por las

células (por ejemplo, histamina, serotonina, proteasas de neutrófilos, citoquinas, quimioquinas, derivados de ácido araquidónico, factor activador de plaquetas). En cambio, los mediadores **plasmáticos** se sintetizan como precursores inactivos. Antes de que actúen en el proceso de inflamación, deben activarse por enzimas o combinarse para formar complejos activos (por ejemplo, sistema de quinas, complemento o proteína c reactiva) (Riede et al. 2004) (Figura 5). Virtualmente, todos los mediadores de la inflamación tienen un pico en su concentración después de la lesión en 1 ó 2 días para luego volver a los niveles de referencia a los 6-7 días. (Abumrad et al. 2012).

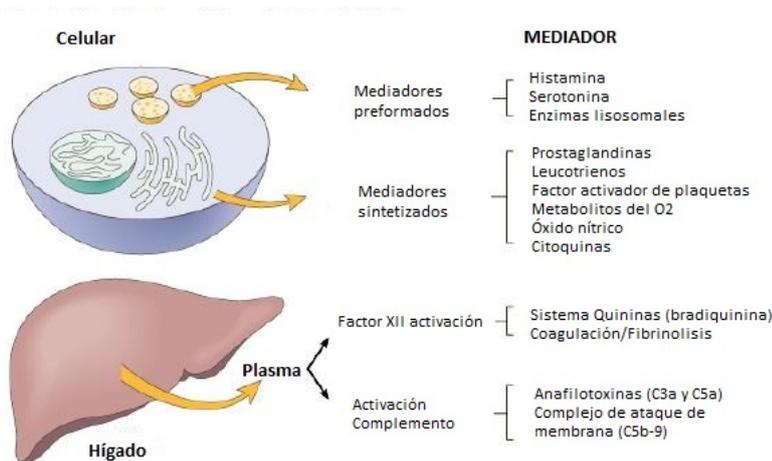


Figura 5. Mediadores de la inflamación. Tomado de Kumar (2005)

La agresión quirúrgica se asocia con una **leucocitosis en sangre periférica y reclutamiento de granulocitos y macrófagos en el tejido dañado** (Toft et al. 1994). Los **leucocitos** son las células efectoras clave en la respuesta a la agresión quirúrgica. Se produce una migración transendotelial de los leucocitos rápidamente al tejido desvitalizado o lesionado para comenzar su reparación y evitar la invasión microbiana secundaria. El **reclutamiento de leucocitos** en el foco de lesión, implica una serie de eventos secuenciales regulados por varias moléculas de adhesión y citoquinas en la superficie de glóbulos blancos y de las células endoteliales (Butcher 1991) (Figura 6). Por su parte, los **monocitos y las células endoteliales** en el área de la lesión liberan **citoquinas proinflamatorias**, de las cuales las

más importantes son la IL-1-β, TNF-α, IL-6, IL-8 e IFN-γ (Svoboda et al. 1994).

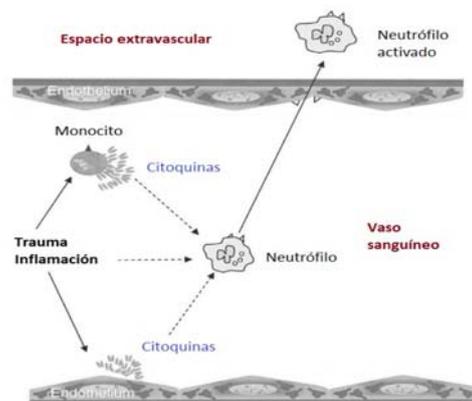


Figura 6. La respuesta proinflamatoria inducida por un trauma. Tomado de Brochner (2009).

La alta concentración inicial de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda, durante las primeras horas hasta los primeros días después de un traumatismo grave, se normaliza gradualmente y se equilibra con una respuesta antiinflamatoria compensatoria (Mokart et al. 2002), fundamentalmente debido a la producción y liberación de **citoquinas antiinflamatorias**, principalmente IL-4 e IL-10, por los linfocitos Th-2, monocitos y células endoteliales. (Decker et al. 1996).

Sistema inmune

El **sistema inmune** es una compleja interacción entre células, moléculas y órganos para defender el organismo contra agentes patógenos y sustancias extrañas. Su **función** principal es distinguir entre “lo propio” y “lo extraño” (Stevenson et al. 1990). En el sistema inmune se diferencian dos tipos principales: la inmunidad **innata** inespecífica y la inmunidad **adaptativa**, específica o adquirida. Cada uno de ellos se compone de elementos celulares y humorales (Tabla 5) (Stevenson et al. 1990).

Tabla 5: Componente celulares y humorales de la inmunidad innata y adaptativa. Tomado de Scholl (2012).

Inmunidad	Componente celular	Componente humoral
Innata	<ul style="list-style-type: none"> • Células fagocíticas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutrófilos, monocitos, macrófagos • Células NK • Mastocitos • Células APC 	<ul style="list-style-type: none"> • Complemento • Reactantes de Fase Aguda (APR): <ul style="list-style-type: none"> ○ Proteína ácida inmunosupresora ○ Proteína-C-reactiva • Citoquinas
Adaptativa	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T <ul style="list-style-type: none"> ○ Helper (CD4) ○ Killer T (CD8) ○ Memoria T ○ Supresor T • Linfocitos B 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulinas

Del ingles NK: natural killer; APC antigen-presenting cells; y CD: cluster of differentiation.

A. Sistema inmune innato

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa del organismo e incluye **barreras físicas**, como la piel y las mucosas, **células y moléculas** preformadas. La inmunidad innata es rápida, no tiene memoria y no requiere exposición antigénica previa para su activación (Stevenson et al. 1990; Sheeran et al. 1997; Meiler 2006; Kurosawa et al. 2008).

El **trauma** accidental o quirúrgico afecta especialmente a la inmunidad innata mediada por células (Lenz et al. 2007). Cuando se produce daño tisular o invasión por microorganismos a través de una o más de las barreras epiteliales, como ocurre en la cirugía, las células implicadas en la inmunidad in-

nata son capaces de detectar una serie de **moléculas de señalización** que indican la presencia de una situación peligrosa para el organismo. Estas moléculas tienen una serie de características bioquímicas reconocibles y colectivamente se conocen Patrones Moleculares Asociados a Daño o Peligro (**DAMPS**). Algunos DAMPS derivan del huésped y se denominan **Alarminas** (Bianchi 2007). Otros DAMPS derivan de microorganismos o patógenos, se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (**PAMPs**) o a microorganismos (**MAMPs**), y son determinadas secuencias moleculares invariables en una clase de patógenos, y de esta forma permite a las células del sistema inmune iniciar un ataque inmediato sin contacto previo con el patógeno (Meiler 2006). Los ejemplos más conocidos de PAMPs son lipopolisacáridos de bacterias

Introducción

gram-negativas, ácidos lipoteicoico en bacterias Gram-positivas, oligosacáridos ricos en manosa en glicoproteínas microbianas, mananos, secuencias CpG no metiladas en las bacterias, ARN de doble cadena en virus que se replican, glucanos, y N-formilmetionina bacteriana (Abumrad et al. 2012).

Los receptores que reconocen estos DAMPs se denominan **receptores de reconocimiento de patrones**, y funcionalmente se pueden dividir en receptores **endocíticos**, que intervienen en la fagocitosis de microbios, y receptores de **señalización**, que activan vías de señalización celular que inducen la expresión de una variedad de genes de la respuesta inmune.

- Los **receptores de endocitosis** más importantes son los **receptores de manosa calcio-dependientes de la familia de lectina**, que reconocen los restos de manosa terminales y fucosa de glucoproteínas y glucolípidos característicos de los microorganismos, así como los **receptores “scavenger”** que se unen a las paredes celulares bacterianas.
- Entre los **receptores de señalización**, los dos grupos principales de receptores son los receptores de tipo “Toll-like” (**TLR**) y los receptores acoplados a proteína G (**GPCR**), de los cuales los TLRs son los más importantes en la inducción de respuestas inmunes e inflamatorias (Abumrad et al. 2012).

Receptores “Toll-like” (**TLR**)

Son una familia de receptores transmembrana de tipo I que se caracterizan por un dominio extracelular con repeticiones ricas en leucina y un dominio citoplásmico. Al menos se han identificado 11 receptores “TLR” humanos, y cada uno detecta un PAMP específico y tiene una vía de señalización intracelular específica. TLR-1, 2, 4, 5, y 6 principalmente reconocen productos bacterianos; el TLR2 se ha implicado en el proceso de señalización de bacterias gram-positivas. TLR4 es el receptor principal mediador de la respuesta de los citoquinas proinflamatorias a lipopolisacáridos. TLR-3, TLR-7, y TLR-8 son específicos para la detección viral y

TLR-9 parece estar implicado en el reconocimiento microbiano y viral (Abumrad et al. 2012).

Receptores acoplados a proteínas G (**GPCR**)

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) son la mayor familia de receptores transmembrana en el genoma de mamíferos. Se activan por una multitud de ligandos diferentes que provocan respuestas intracelulares rápidas que regulan la función celular. (Hazell et al. 2012). Estos receptores inician la respuesta intracelular a través de la unión guanosina trifosfato asociado (GTP)-proteína G. Se activan por quimioquinas, proteínas del complemento (por ejemplo, C5a), y los mediadores lipídicos de la inflamación (factor activador de plaquetas, prostaglandina E y el leucotrieno B4) (Abumrad et al. 2012).

Otras familias de Receptores de Reconocimiento de Patrones

Hay otras dos familias de receptores de reconocimiento de patrones que son importantes para el reconocimiento de Patrones Moleculares Asociados a Daños (DAMPs) e iniciar la respuesta inmune innata. Estas dos familias son “retinoid acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors” (**RLRs**) y el “nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors” (**NLRs**) (Mogensen 2009).

A.1 Células del sistema inmune innato.

La respuesta celular inmune innata a un trauma incluye **granulocitos polimorfonucleares (PMN), monocitos/macrófagos, células asesinas naturales (NK) y los mastocitos.**

- Los **PMN** representan 50-60% del total de leucocitos circulantes. Después de una agresión quirúrgica se produce **leucocitosis** en la sangre periférica (Botha et al. 1995), que puede explicarse en parte por la disminución de la apoptosis que puede durar hasta 3 semanas después de un traumatismo grave (Taneja et al. 2004).

Los PMN son las primeras células en llegar a la zona de la lesión (Toft et al. 1994) y son las principales

células en la respuesta inicial a un trauma severo hasta el segundo o tercer día (Botha et al. 1995). Los factores activadores y quimiotácticos más potentes para los PMN son diferentes radicales de oxígeno producidos después de la isquemia y la reperusión después de una lesión traumática (Botha et al. 1995).

Los neutrófilos funcionalmente tienen 3 **estados**: reposo, activado y estado intermedio, de cebado o preactivación. Los neutrófilos preactivados se caracterizan por aumento de la expresión de moléculas de adhesión en superficie. En esta situación ante una segunda agresión, como podría ser la cirugía en un enfermo con politrauma accidental o el desarrollo de complicaciones postoperatorias, les permite hacer una respuesta más rápida y exagerada (Koike et al. 1992). En un estudio realizado por Botha y colaboradores, la preactivación máxima de neutrófilos se produce entre 3-24 horas después de un trauma mayor (Botha et al. 1995).

El **reclutamiento local** de los neutrófilos en el sitio de daño tisular es fundamental para la cicatrización de heridas y para la protección contra la invasión de microorganismos. Se produce en varias **fases**: en primer lugar hay una **marginación** en la que se inmovilizan y ruedan a lo largo del endotelio, posteriormente una **adhesión** de los neutrófilos y finalmente la **migración transendotelial** hacia el tejido. Es fundamental un aumento en la expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos y en el endotelio, que facilite la migración de los neutrófilos de la corriente sanguínea al tejido y posteriormente que queden retenidos en el tejido dañado por la acción de sustancias quimiotácticas (Figura 7).

1. **Marginación leucocitaria**: Los granulocitos esféricos inactivos viajan normalmente en el eje axial de los vasos sanguíneos. Pocos minutos después del inicio de la inflamación, en la segunda fase de cambios en la microcirculación, se producen determinados mediadores como histamina, PAF, TNF- α , IL-1 y C5a que inducen

la expresión de moléculas de adhesión (inicialmente **selectina-P** y después selectinas E y L) en la superficie endotelial, y aumenta la “adhesión inicial” de los neutrófilos al endotelio.

2. **Adhesión de leucocitos**: Treinta minutos más tarde, los granulocitos se activan, expresan en superficie **integrinas** como la CD11b/CD18 que proporcionan una adhesión más firme (Seekamp et al. 1998). Las citoquinas TNF- α e IL-1 estimulan el endotelio para expresar moléculas de adhesión tales como ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) en su superficie, que hacen que los granulocitos se adhieran firmemente a la superficie endotelial (adherencia estable).
3. **Migración de leucocitos**: Los granulocitos son atraídos en la región inflamada según un gradiente de concentración de factores endo y/o exógenos. A la primera pertenecen distintos productos bacterianos (péptido N-formil). Entre los últimos se encuentran factores del complemento (C5a), eicosanoides (leucotrienos) y citoquinas (quimioquinas). Los granulocitos al unirse a ICAM-1 y PECAM-1 (“platelet endothelial cell adhesion molecules”) endotelial, desencadenan una contracción focal del endotelio creándose huecos en su superficie a través de la cual los granulocitos se deslizan como amebas, y disuelven la membrana basal subendotelial, migrando hacia la fuente de factores quimioatrayentes. Una vez allí, se les retiene localmente mediante la liberación de factores inhibidores de la migración (Riede et al. 2004).

Una vez reclutados los neutrófilos generan varias sustancias (Riede et al. 2004):

- La lisozima, un germicida inespecífico;
- Enzimas catabolizadores de tejido para “eliminación de residuos”;
- La NO sintetasa, que a su vez produce óxido nítrico y peróxido de nitrilo, un bactericida;
- El sistema de la NADPH oxidasa, que utiliza mieloperoxidasa para producir metabolitos de oxígeno, como HOCl, un bactericida.

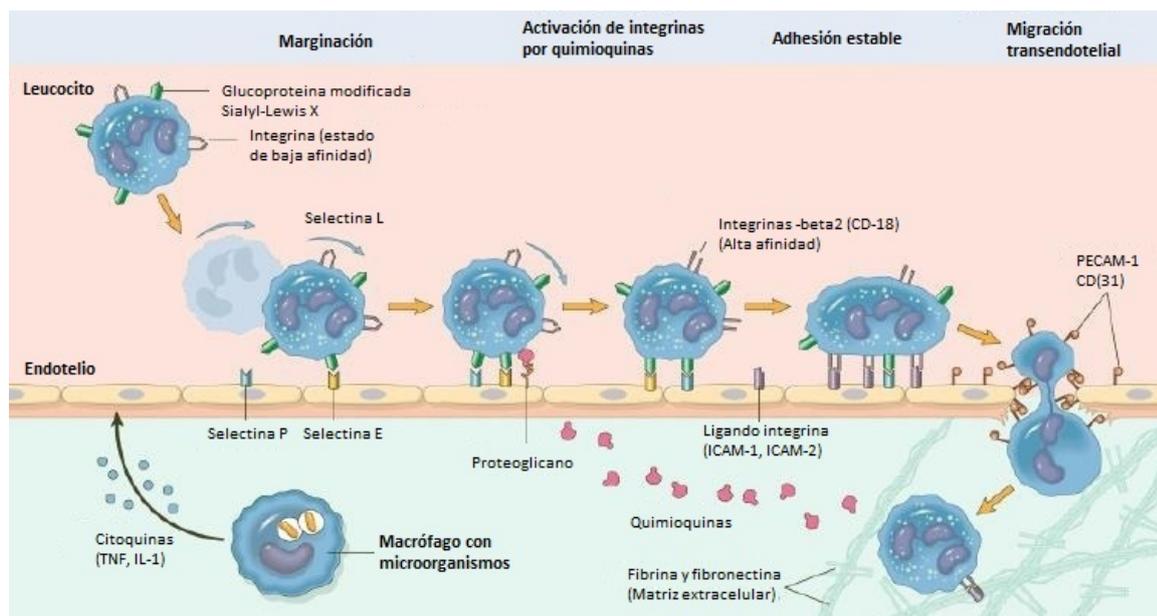


Figura 7. Reclutamiento de leucocitos. Tomado de Kumar (2005)

El segundo componente de la inmunidad mediada por células no específica es el **sistema de fagocitos mononucleares o monocito-macrófago**. Estas células mononucleares se conocen como monocitos cuando circulan en el torrente sanguíneo y como macrófagos cuando se encuentran en el tejido (por ejemplo, las células de Kupffer en el hígado). A las 48 a 96 horas después de la herida, el leucocito predominante a nivel tisular es el macrófago. Los monocitos y los macrófagos son capaces de fagocitar y generar radicales libres de oxígeno; tienen una capacidad limitada de secreción de enzimas, pero tienen una síntesis muy activa de **citoquinas**. Además son capaces de **presentar antígenos** (células APC) por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 2 (MHC-II). Después de un trauma mayor se produce una desactivación de los monocitos, que se caracteriza por una menor expresión en la superficie celular del MHC-II. Esta reducción se correlaciona con el grado de traumatismo, y existe cierta evidencia de que también se correlaciona con el desarrollo posterior de la sepsis (Ayala et al. 1996). La reducción de la expresión de MHC-II en monocitos se ha utilizado para controlar el grado de parálisis inmune. Cuando el traumatismo no tiene complicaciones, la expresión de MHC-II en monocitos se normaliza en una semana (Giannoudis et al. 2000). La expresión MHC-II redu-

cida en pacientes traumatizados se puede normalizar con el tratamiento con IFN- γ , aunque el tratamiento con IFN- γ no cambia la incidencia de infección o mortalidad (Polk et al. 1992). Del mismo modo, la capacidad de los monocitos para producir citoquinas se deteriora después de un trauma mayor.

Los macrófagos tienen una vida útil larga y generan varias sustancias (Riede et al. 2004):

- Enzimas que catabolizan tejido para “eliminación de residuos”;
- El sistema de la NADPH oxidasa, que utiliza mieloperoxidasa para producir metabolitos de oxígeno, como HOCl, un bactericida;
- La NO sintetasa, que a su vez produce óxido nítrico y peróxido de nitrilo, un bactericida;
- El factor de crecimiento derivado de macrófagos (F-ODM) para los fibroblastos;
- Los factores quimiotácticos que atraen a los neutrófilos;
- La activación de citoquinas para los linfocitos y granulocitos;
- Derivados de ácido araquidónico.

El tercer componente de la inmunidad no específica mediada por células son las **células asesinas naturales (“NK cells”)**. Son linfocitos granu-

lares grandes, especializados en la defensa no específica contra virus, células tumorales, micobacterias, etc. Reconocen las células infectadas y las células tumorales por moléculas extrañas en su superficie (citotoxicidad celular anticuerpo dependiente). Las perforinas liberadas por las células NK forman poros en las paredes celulares, permitiendo de este modo su posterior lisis (citólisis) (Despopoulos et al. 2003).

▪ **Mastocitos.** Otros leucocitos reclutados durante la inflamación son los mastocitos. Los mastocitos aumentan su número en el lugar de la lesión. Los gránulos dentro de los mastocitos contienen histamina, citoquinas (TNF- α), prostaglandinas y proteasas. Su desgranulación provoca mayor permeabilidad vascular, activación celular, depósito de colágeno y la remodelación en la cicatrización de heridas.

A.2 Complemento

El sistema de **complemento** es un componente de las defensas innatas del paciente que se activa de forma inespecífica después de un trauma o infección (Sarma et al. 2011). Está formado por unas 30 glucoproteínas y fragmentos que se encuentran en el plasma sanguíneo y otros líquidos orgánicos de

forma inactiva, y que al activarse de forma secuencial, potencian la respuesta inflamatoria, facilitan la fagocitosis y dirigen la lisis de células incluyendo la apoptosis. Los productos de degradación de la activación del complemento son capaces de lizar directamente bacterias, opsonizar antígenos, atraer neutrófilos y activar plaquetas. La activación del sistema del complemento en la zona de lesión tisular está estrechamente relacionada con la cascada de coagulación. (Huber-Lang et al. 2006). Las proteínas de la cascada del complemento se producen principalmente en el hígado.

El sistema de complemento puede **activarse** fundamentalmente por tres vías (Figura 8):

1. clásica (por complejos antígeno-anticuerpo)
2. alternativa (por los componentes de la pared celular bacteriana), y
3. por la vía de la manosa unida a lectina.

Todas las vías convergen en la proteína C3 (que es la proteína del complemento más abundante que se encuentra en la sangre), lo que resulta en la formación de los productos de activación, C3a, C3b, C5a y el complejo de ataque de membrana (C5b-9) (Sarma et al. 2011).

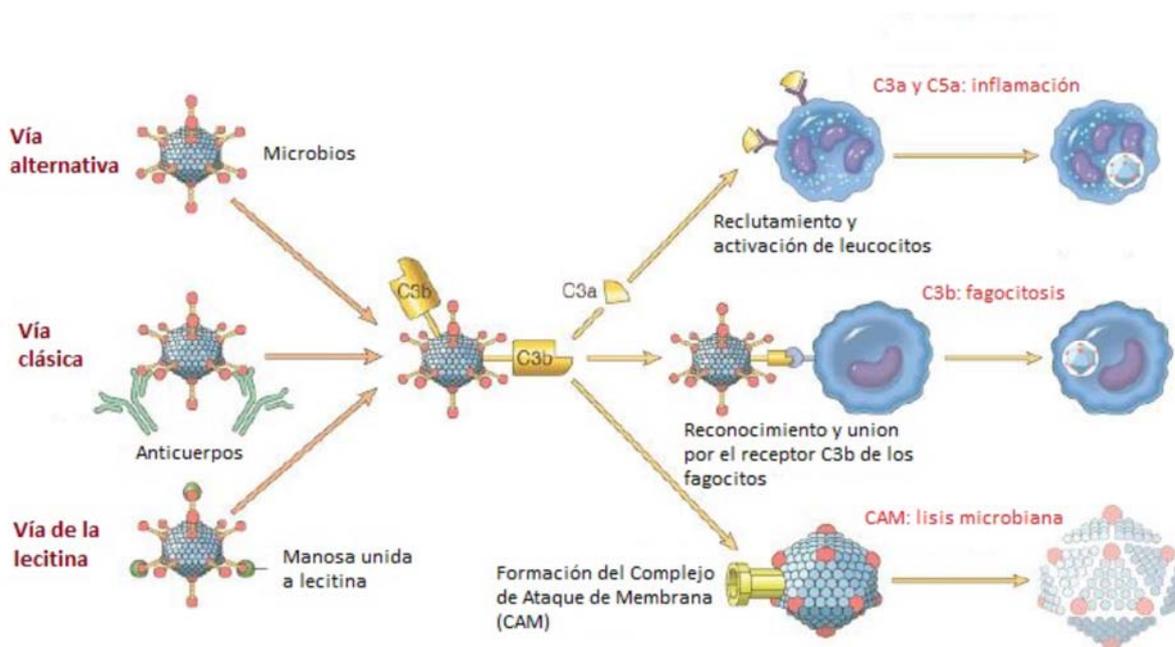


Figura 8. Vías de activación del complemento. Tomado de Kumar (2005)

Las **anafilotoxinas C3a y C5a** son proteínas que tienen 77 y 74 aminoácidos respectivamente (Klos et al. 2009), y ejercen una multitud de efectos en la respuesta inflamatoria. Actúan como potentes quimiotácticos de los fagocitos (neutrófilos, monocitos) hacia zonas de lesión o inflamación. Actúan como vasodilatadores e inducen un aumento de la permeabilidad vascular. Provocan la liberación de histamina de los mastocitos e inducen respuestas oxidativas en los neutrófilos. Están implicadas en la producción de la citoquina TNF- α durante la regeneración hepática (Markiewski et al. 2006). C3a y C5a tienen efectos pleiotrópicos mediante la unión a sus receptores respectivos, C3aR y C5aR y C5aRL2 ("C5a receptor-like 2").

El **complejo de ataque a la membrana C5b-9** (CAM – del inglés "Membrane Attack Complex") puede lisar bacterias gram-negativas, parásitos, virus encapsulados, eritrocitos y células nucleadas. Las bacterias gram-positivas son bastante resistentes a la acción del complemento.

A.3 Citoquinas

Las citoquinas son un grupo heterogéneo de polipéptidos de bajo peso molecular producidas por una variedad de células, como los macrófagos, linfocitos y células endoteliales, en respuesta a una lesión tisular, infección o inflamación. Tienen una actividad biológica muy diversa y están involucradas junto con el sistema inmune en la modulación de la respuesta al estrés quirúrgico y la infección (Sheeran et al. 1997; Lin et al. 2000).

Las citoquinas, entre otras muchas **funciones**, facilitan la intercomunicación entre las células implicadas en la inmunidad y la inflamación y se considera que desempeñan un papel esencial en la regulación de la amplitud y duración de la respuesta inflamatoria (Fong et al. 1990).

Sus principales **características** son que no se almacenan, tienen efectos a nivel local y sistémico, estimulan la secreción de otras citoquinas y tienen alta afinidad por sus receptores (Figura 9). Las citoquinas tienen dos **propiedades** importantes. Una es su **pleiotropismo**, de tal manera que una

misma citoquina puede ejercer efectos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares. Otra es la **redundancia**, esto es, que varias citoquinas pueden tener la misma función en un determinado tipo celular.

La mayoría de las citoquinas se pueden agrupar en varias **familias**:

- Interleuquinas (IL 1-35) que son las citoquinas que mayor efecto poseen en el sistema inmune. Este término se aplicó a aquellas moléculas que servían como señales de comunicación entre distintos tipos de leucocitos.
- Interferones (INF tipo 1, 2 y 3) que fueron originalmente descubiertos por su acción de interferencia en la replicación de virus.
- Factores de necrosis tumoral (TNF α y β) denominadas así por su acción necrótica sobre tumores, observada cuando se describieron por primera vez.
- Factores estimuladores de colonias (CSF) que poseen capacidad selectiva de inducir la diferenciación de células inmaduras.
- Factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor transformador de crecimiento (TGF- β), factor de crecimiento de fibroblastos) que poseen capacidad de influir en la diferenciación celular.
- Citoquinas quimiotácticas o quimioquinas (por ejemplo, IL-5 e IL-8)
- Otros (Factor inhibidor de la leucemia (LIF), MIF (Factor inhibidor de la migración))

Su **mecanismo de acción** se produce mediante la unión a **receptores** de superficie específicos de alta afinidad en las células diana, provocando la activación de vías de señalización intracelular que regulan la transcripción de genes, lo que provoca múltiples efectos, algunos de los cuales incluyen la síntesis de otras citoquinas (Lin et al. 2000). La mayoría de las células humanas expresan receptores de superficie para la citoquinas y se pueden detectar pequeñas cantidades de receptores solubles en el plasma.

Cascada postquirúrgica de citoquinas: citoquinas pro-inflamatorias y antiinflamatorias.

Se sabe que se producen niveles elevados de citoquinas circulantes después de una variedad de lesiones de tejidos, como el trauma, la sepsis, lesión térmica y la cirugía (Roumen et al. 1993; Martin et al. 1997; Shirakawa et al. 1998).

La respuesta de citoquinas al trauma se produce en tres **fases** (Bone 1996):

Las citoquinas tienen la capacidad de ejercer sus efectos en los tejidos localmente a través de la comunicación directa de célula a célula de una manera paracrina o autocrina. Las citoquinas también pueden estimular la producción de otras citoquinas, lo que lleva a cascadas que amplifican y diversifican los efectos de la citoquina inicial. Cuando se producen en exceso alcanzan la circulación sistémica y pueden actuar como hormonas, produciendo respuestas sistémicas a través de mecanismos endocrinos (Smith et al. 2006).

Citoquinas proinflamatorias

Después de un trauma, hipovolemia o sepsis aumentan los niveles en plasma de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 1-beta (IL-1 β), y la interleuquina 6 (IL-6) (Ayala et al. 1990; Ayala et al. 1991; Damas et al. 1992; Martin et al. 1997). Estas citoquinas activan la cascada inflamatoria tanto local como sistémicamente en un intento de controlar el daño tisular, eliminar los agentes patógenos y mantener la homeostasis (Lin et al. 2000). La IL-1 y el TNF- α inducen la liberación de IL-6 que tiene efectos pro y anti-inflamatorios (Lin et al. 2000; Ogawa et al. 2000; Mannick et al. 2001; Angele et al. 2002; Menger et al. 2004). Por tanto, el

- 1º. En la primera fase existe una producción local de citoquinas para neutralizar el estímulo traumático e iniciar la curación y reparación.
- 2º. En la segunda fase, están presentes en la circulación sistémica pequeñas cantidades de las citoquinas, lo que ayuda a optimizar el mecanismo de defensa.
- 3º. En la tercera fase aumenta considerablemente la cantidad circulante de citoquinas.

Las concentraciones plasmáticas de citoquinas circulantes normalmente son bajas o indetectables (Desborough 2000).

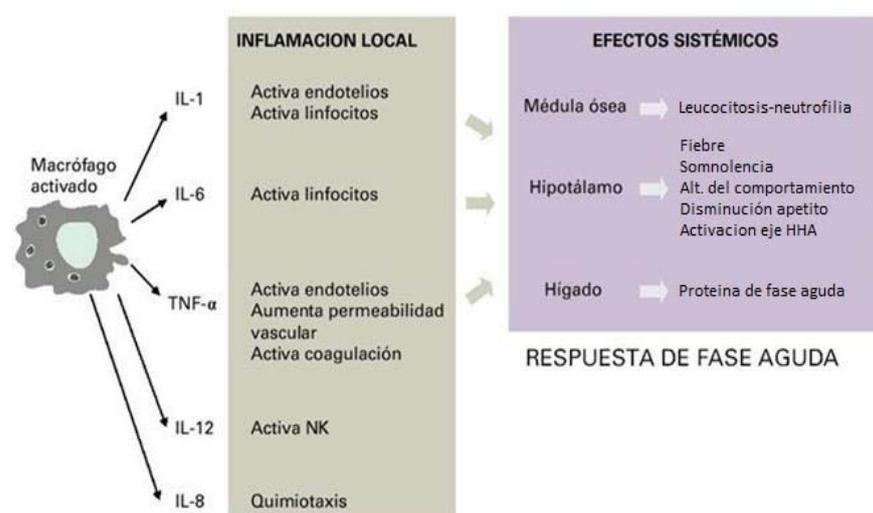


Figura 9. Efectos de las citoquinas

TNF- α , IL-1 β , y la IL-6 son los principales mediadores de la respuesta de fase aguda en humanos (Tabla 6 y 7).

Los niveles postoperatorios de estas citoquinas se correlacionan con la magnitud de la cirugía y la presencia de complicaciones (Cruickshank et al. 1990; Baigrie et al. 1992). Se sabe que los niveles de citoquinas proinflamatorias es mayor en los pacientes con trauma y pérdida de sangre severa en comparación con los pacientes con trauma sin más (Roumen et al. 1993), y en pacientes con trauma y complicaciones sépticas frente a los que no tienen estas complicaciones (Martin et al. 1997). Estos hallazgos sugieren efectos aditivos del trauma, la pérdida de sangre y las complicaciones sépticas en la

Introducción

respuesta inmuno-inflamatoria. También sabemos que los niveles de citoquinas proinflamatorias, así como la duración de la elevación, se correlacionan con la gravedad de la lesión (Shirakawa et al. 1998). **TNF- α** e **IL-1** son las primeras citoquinas liberadas después de un trauma. Son citoquinas de corta duración y tienen un efecto similar sobre el sistema inmunológico. La vida media del TNF- α y la IL-1 es de 20 minutos y 6 minutos, respectivamente (Ferguson et al. 1997).

El TNF- α y la IL-1 tienen efectos locales y sistémicos (Tabla 6), estimulan muchas células inmunológicas importantes y son capaces de inducir la secreción de otras citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y IFN- γ , y antiinflamatorias como IL-10 (Dinarello 1988; Keel et al. 1996; Lyons et al. 1997).

Las citoquinas proinflamatorias, bien directamente o a través de mediadores, activan las cascadas de la coagulación y del complemento y la liberación de óxido nítrico, factor activador de plaquetas, prostaglandinas y leucotrienos.

Tabla 6. Efectos proinflamatorios de la IL-1 y TNF- α . Tomado de Scholl (2012).

Efectos locales

- Aumenta la permeabilidad vascular
- Aumento de moléculas de adhesión celular
- Reclutamiento de neutrófilos

Efectos sistémicos

- Fiebre
- Activación de eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal
- Activación sistema de coagulación

La **IL-6** es una proteína de 26 kDa. Aumenta su concentración en los primeros 30-60 minutos después del inicio de la cirugía, es detectable en el plasma una hora después, aunque el cambio en la concentración no llega a ser significativa hasta las 2-4 h. Estimula la síntesis y liberación de proteínas de fase aguda hepática como la proteína C-reactiva (PCR) y procalcitonina (Nast-Kolb et al. 1997). Activa los neutrófilos y células NK e inhibe la apoptosis de neutrófilos observados después de un trauma.

Aunque la IL-6 funciona como una citoquina proinflamatoria en las primeras horas después de un trauma, también tiene un efecto anti-inflamatorio al promover la liberación de antagonistas de los receptores de la IL-1 y receptores solubles del TNF- α (Tilg et al. 1994; Xing et al. 1998), e inducir la producción de la prostaglandina E₂, que estimula la liberación de la potente citoquina antiinflamatoria IL-10 (Koller et al. 1998) (Tablas 7 y 8, Figura 10).

Tabla 7. Efectos de la IL-6. Adaptado de Scholl (2012).

Proinflamatorio

- Síntesis hepática de reactantes de fase aguda:
 - Proteína ácida inmunosupresora (IAP)
 - Proteína C reactiva (PCR)
- Aumenta la proliferación de leucocitos PMN y la respuesta oxidativa

Antiinflamatorio

- Favorece la síntesis de corticosteroides
- Disminuye la acción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1ra y receptores solubles TNF- α)
- Induce la liberación de PGE₂ por los macrófagos

La secreción de IL-6 se correlaciona con la magnitud del trauma, la duración de la cirugía y el riesgo de complicaciones postoperatorias (Shenkin et al. 1989; Mokart et al. 2002). Los mayores aumentos se producen después de procedimientos como reemplazo articular, cirugía vascular mayor y cirugía colo-rectal (Desborough 2000). Después de estas operaciones, las concentraciones de IL-6 son máximas alrededor de 24 horas y permanecen elevadas durante 48-72 h después de la operación (Desborough 2000).

La **IL-8**, es una quimioquina que inicialmente recluta neutrófilos, pero más tarde también recluta linfocitos, monocitos y fibroblastos a la zona de la lesión. Puede activar los neutrófilos y prolonga la vida media de los neutrófilos en el área de la lesión (Partrick et al. 1996).

Citoquinas antiinflamatorias

Otras citoquinas tienen propiedades antiinflamatorias y controlan las respuestas de las citoquinas pro-inflamatorias bloqueando estas respuestas o

suprimiendo su intensidad. Estas citoquinas antiinflamatorias tienen la habilidad de suprimir la síntesis de IL-1, TNF y otras citoquinas. Por eso son relevantes para la regulación de la respuesta de fase aguda. Las principales sustancias antiinflamatorias incluyen el IL-1ra, y las citoquinas IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13 y el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β , transforming growth factor). Se sabe que el resultado final de la agresión orgánica está determinada por la balanza entre los efectos de citoquinas pro-inflamatorias y antiinflamatorias (Llamas et al. 2006).

La **IL-10** es una citoquina con función anti-inflamatoria e inmunoreguladora (Zhang et al. 2010). La producen los monocitos, macrófagos y células T activadas. Estimula la producción de anticuerpos, inhibe la presentación de antígeno y la producción de citoquinas pro-inflamatorias (Moore et al. 2001). En contraste con el aumento precoz de citoquinas proinflamatorias en el plasma, el aumento de los niveles de citoquinas **antiinflamatorias**, como el factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) o la IL-10, no son detectables hasta 24 horas después de la lesión y persisten hasta 72 horas después del trauma y la hemorragia (Ayala et al. 1993).

Equilibrio citoquínico

Las células T auxiliares (T Helper) se diferencian a partir de células T precursoras (Th0) en Th1 o Th2 según el estado inmunológico y el entorno citoquínico/hormonal del huésped. Liberan una variedad

de citoquinas que aumentan la actividad y proliferación de otros componentes del sistema inmune. Las células Th1 refuerzan la inmunidad mediada por células, mientras que las células Th2 apoyan la inmunidad humoral. Para el mantenimiento de la homeostasis inmune es crítico un equilibrio entre poblaciones Th1 y Th2 (Decker et al. 1996).

Inicialmente después de la cirugía se produce una **respuesta proinflamatoria** temprana que es el resultado de un predominio de las citoquinas producidas por linfocitos T helper 1 (Th1) (Decker et al. 1996). Sin embargo, más tarde en el postoperatorio, se produce un aumento de la liberación de glucocorticoides, catecolaminas y reactantes de fase aguda, que junto a la reducción de la producción de IFN- γ por parte de células NK favorece un cambio en la relación de linfocitos Th-1/Th-2, hacia un patrón con predominio Th-2, que resulta en la producción y predominio de citoquinas antiinflamatorias, fundamentalmente IL-4 e IL-10, con la consiguiente depresión en la inmunidad celular (Decker et al. 1996; Lin et al. 2000; Ogawa et al. 2000; Mannick et al. 2001; Homburger et al. 2006; Kurosawa et al. 2008; Ishikawa et al. 2009). Este cambio en la balanza del lado de los linfocitos Th-2 induce una regulación a la baja de la inmunidad mediada por células y es parte de la **respuesta antiinflamatoria** compensatoria (Decker et al. 1996). Por otro lado, se sabe que hay receptores solubles para el TNF- α (sTNFR1, sTNFR2) y un antagonista competitivo del receptor de la IL-1 (IL-1ra), que contribuye aún más a dicha inmunosupresión (Gilliland et al. 1997) (Figura 10).

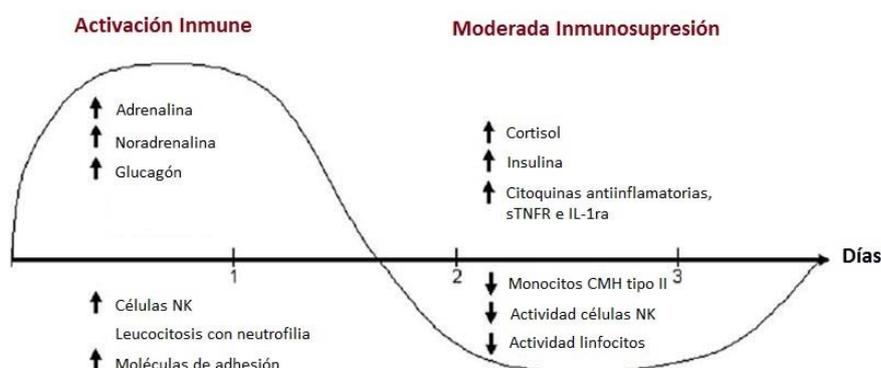


Figura 10. Respuesta normal a la cirugía. Tomado de Toft (2008).

Introducción

Todo esto ha dado lugar al concepto de “**equilibrio citoquínico**” (Gilliland et al. 1997), mediante el cual las citoquinas antiinflamatorias bloquean o contrarrestan la cascada proinflamatoria. Este equilibrio parece que es clave para determinar cuál será el resultado de la agresión o enfermedad (Dinarello 2000) (Figura 11).

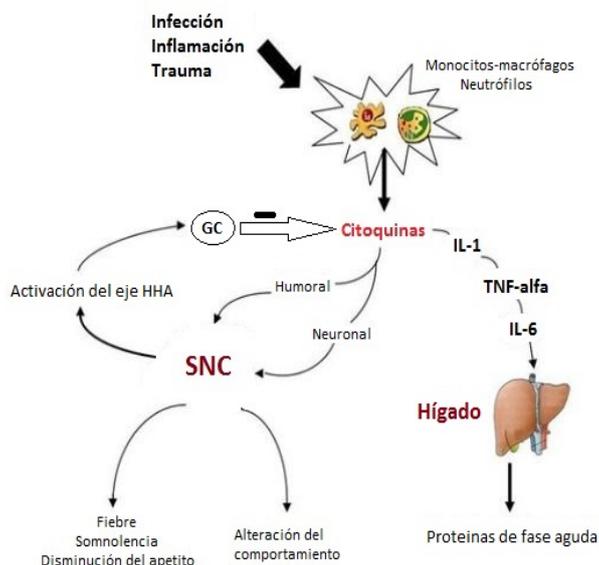


Figura 11. Respuesta de fase aguda.

A.4 Moléculas de adhesión

Las células inmunocompetentes, para desarrollar adecuadamente sus funciones defensivas, necesitan circular por todo el organismo y concentrarse según las necesidades en ciertos órganos donde pueden interactuar entre ellas. Para esto se requieren moléculas con capacidad para la interacción celular y para dirigir los movimientos celulares en los tejidos.

Las moléculas de adhesión o **adhesinas** se encuentran en la superficie de los leucocitos, endotelios y otras células y hacen posible la adhesión de unas células con otras o componentes del tejido conjuntivo, lo que permite la comunicación entre ellas. La estructura de estas proteínas son típicamente receptores transmembrana y están formados por tres dominios: un dominio intracelular que interacciona con el citoesqueleto, un dominio transmembrana que atraviesa la membrana, y un dominio extracelu-

Tabla 8. Respuesta de fase aguda. Adaptado de Sheeran (1997), Desborough (2000) y Burton (2004).

Lesión tisular → producción de citoquinas, en particular IL-6

- Fiebre
- Leucocitosis con neutrofilia
- Síntesis de proteínas de fase aguda: proteína C reactiva, amiloide A sérico, componente sérico amiloide P, proteínas de unión de metales, inhibidores de proteinasa, proteínas del complemento, proteínas de la coagulación
- Cambios en las concentraciones séricas de cationes divalentes:
 - ↓ hierro y zinc (secuestro hepático)
 - ↑ cobre
- Alteración de las proteínas de transporte:
 - ↓ albúmina, transferrina, α2-macroglobulina
 - ↑ ceruloplasmina
- Aumento de la proteólisis muscular
- Cambios en la permeabilidad vascular
- Activación del eje HHA
- Diferenciación de los linfocitos

lar que interacciona con otras proteínas de adhesión celular del mismo tipo (uniones homofílicas), con otras moléculas de adhesión o con la matriz extracelular (uniones heterofílicas). La mayoría de las moléculas de adhesión celular pertenecen a cinco **familias** de proteínas:

- Selectinas
- Integrinas
- Superfamilia de las inmunoglobulinas,
- Cadherinas, y
- Receptores “homing” de linfocitos o adhesinas

1. **Selectinas.** Estas moléculas son necesarias para la migración, por una parte, de los leucocitos a los nódulos linfoides periféricos durante la circulación linfocitaria, y por otra, de que estas células accedan a los focos inflamatorios locales. Las selectinas ejercen su efecto uniéndose a carbohidratos, como las mucinas, y son de tres tipos L, E y P dependiendo respectivamente de su presencia en leucocitos, eritrocitos o plaquetas.

2. **Integrinas.** Están asociadas con la extravasación de los leucocitos de los vasos sanguíneos. Esta familia comprende a un grupo amplio de moléculas heterodiméricas constituidas por dos subunidades polipeptídicas transmembrana, la cadena alfa y la cadena beta, que define la clase de integrina. Así, las integrinas de clase beta-1 se expresan en la mayor parte de las células del organismo. Incrementan su expresión días después de que estas células se activen, por lo que se les conoce como antígenos de activación tardía de linfocitos (VLA). Las integrinas beta-2 se expresan en granulocitos y monocitos y, a veces, en linfocitos. Las integrinas beta-7 se expresan principalmente en linfocitos que se localizan en las placas de Peyer, lámina propia y el epitelio intestinal. Las integrinas poseen una gran movilidad sobre la membrana celular, lo que les permite formar agrupamientos que facilitan su función adhesiva y su capacidad de transmitir señales al interior celular.
3. **Superfamilia de inmunoglobulinas (IGs) implicadas en adherencia.** Algunos miembros de la superfamilia de las IGs, tales como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM 1, ICAM 2), la molécula celular de adhesión vascular 1 (VCAM 1) y las moléculas de adhesión plaqueta-endoteliales (PECAM), poseen funciones de adherencia de leucocitos a células endoteliales, facilitando así la extravasación y la migración a los tejidos.
4. Las **cadherinas** son una familia de moléculas de adhesión celular homofílicas dependientes de calcio. Los miembros más importantes de esta familia son la E-cadherina (epitelial), la P-cadherina (placentaria) y la N-cadherina (neuronal). Las E-cadherinas forman dímeros que se unen a otros dímeros semejantes en células contiguas; Las N-cadherinas están en el tejido nervioso, el cristalino y las células musculares esqueléticas y cardíacas.
5. Las moléculas de adhesión del tipo **receptor homing de linfocitos**, también conocidas como **adresinas**, son proteínas con un alto

grado de glucosilación. Las 3 proteínas más características de esta familia son GLYCAM-1, CD44 y MadCAM-1.

A.5 Quimioquinas

Las quimioquinas son moléculas relativamente pequeñas (6-14 kD), estructuralmente relacionadas, que controlan el tráfico de las células inmunes. Tienen la capacidad de atraer células, especialmente leucocitos, como factores quimiotácticos. Se han descrito más de 40 moléculas de quimioquinas distintas. Dependiendo de que los dos residuos de cisteína N-terminal, que son esenciales para la actividad de la molécula, estén o no separados por otro aminoácido se agrupan en dos **familias**: quimioquinas CXC (cis-X-cis) y quimioquinas CC (cis-cis). Las quimioquinas CXC son potentes sustancias quimiotácticas para neutrófilos mientras que las CC atraen más eficientemente a los monocitos. Dentro de la familia CXC, la quimioquina endógena más potente es la **IL-8** (CXCL8). Esta quimioquina sintetizan todos los tipos de leucocitos.

Las quimioquinas secretadas se unen a proteínas de la matriz extracelular donde permanecen inmobilizadas sin pasar a la circulación. Las quimioquinas son citoquinas que atraen y reclutan células de la circulación. Algunas de ellas intervienen en la atracción de linfocitos circulantes en los ganglios linfáticos. Otras sólo se expresan durante la inflamación para reclutar leucocitos en el sitio de la inflamación. Un ejemplo es la IL-8 que la producen los monocitos, macrófagos y células endoteliales que han sido estimulados por la IL-1 y TNF- α . Los neutrófilos interactúan con IL-8, que se expresa en la pared del vaso y se prepara para salir de la circulación. Los neutrófilos en el tejido se mueven según el gradiente de concentración de IL-8.

A.6 Patrones moleculares asociados a daños (*Danger Associated Molecular Patterns - DAMPs*)

Hay una serie de **moléculas de señalización** que indican la presencia de situaciones peligrosas para el organismo. Estas moléculas tienen una serie de características bioquímicas reconocibles y colectivamente se conocen como Patrones Moleculares

Asociados a Daño o Peligro (**DAMPS**). Algunos DAMPS derivan del huésped y se denominan **Alarminas** (Bianchi 2007). Otros DAMPS derivan de microorganismos o patógenos y se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (**PAMPs**) o a microorganismos (**MAMPs**). Los PAMPs-MAMPs son un conjunto diverso de moléculas microbianas que comparten varias características bioquímicas reconocibles que alertan al organismo de la presencia de patógenos intrusos

Alarminas son moléculas endógenas que se liberan cuando se produce un daño tisular y su función básica es activar el sistema inmunológico. Son moléculas multifuncionales, estructuralmente diversas y no relacionadas evolutivamente, que se liberan de forma pasiva desde células necróticas después de la infección o lesión tisular o son secretadas por leucocitos estimulados y epitelios. Una vez liberadas, las alarminas activan las células de la inmunidad innata y reclutan células presentadoras de antígenos que participan en la defensa del huésped y la reparación de tejidos a través de receptores de reconocimiento de patrones, tales como los TLR (Chan et al. 2012). A esta familia de factores endógenos pertenece la **proteína *high mobility group box 1* (HMGB1)**, **proteínas de choque térmico (HSPs)**, **defensinas**, **catelicidina**, **neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN)** y **las proteínas S100A y B**, entre otras. Estas proteínas sirven como mediadores endógenos de la inmunidad innata, bien sea como quimiotácticos o activadores de las células presentadoras de antígenos (Oppenheim et al. 2005).

Las **defensinas**, **catelicidina** y **EDN** se liberan rápidamente ante la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o citoquinas pro-inflamatorias. La **HMGB1** se libera de las células lesionadas (Bianchi 2007). La HMGB1 es una proteína nuclear, que no sólo influye en las reacciones nucleares, sino que también desempeña un papel importante en la señalización después del daño tisular (Harris et al. 2006). El receptor dedicado a los diferentes efectos de HMGB1 es el receptor para el producto final de glicación avanzada (RAGE-re-

ceptor of advanced glycation end products). Lo liberan células necróticas, pero no por apoptosis, del mismo modo que células inmunes activadas, macrófagos, las células mieloides maduras y células NK activadas.

Las células del sistema inmune innato y adquirido reconocen estos PAMPs y Alarminas a través de unos receptores de reconocimiento de patrones, principalmente los TLR (“Toll Like Receptors”), que activan varias vías de señalización intracelular, entre los que el NF-KB es el más representativa.

La interacción entre un DAMP y un receptor inicia cascadas de señalización intracelulares que culminan en última instancia en la expresión de una amplia gama de moléculas, incluyendo citoquinas y quimioquinas, moléculas de adhesión de la superficie celular y enzimas, tales como la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que forman parte en el desarrollo de la respuesta inflamatoria.

B. Sistema inmune adaptativo

La **inmunidad adaptativa o adquirida** es específica, requiere la exposición antigénica previa, se ve reforzada por la exposición repetida a patógenos (respuesta secundaria), es más lenta y tiene memoria (Bruce et al. 1971). La iniciación de la respuesta inmune adaptativa comienza con la fagocitosis de un antígeno por una célula mononuclear que posteriormente presenta el fragmento de péptido antigénico en su membrana (célula presentadora de antígeno). Esto estimula la producción y amplificación de clones de linfocitos T y B específicos para ese antígeno (Stevenson et al. 1990; Sheeran et al. 1997). La respuesta adaptativa del huésped se produce en dos frentes principales:

1. inmunidad humoral, que se basa en la producción de anticuerpos por las células B y células plasmáticas.
2. inmunidad mediada por células, que implica la interacción de células T con diversas células diana.

B.1 Células del sistema inmune adaptativo

Los **linfocitos T** son parte de la inmunidad específica mediada por células y se ven menos afectados por el trauma. Las funciones de los linfocitos T se pueden medir como la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) o su capacidad para proliferar después de la estimulación. Ambas, hipersensibilidad retardada y proliferación de células T, se suprimen después de un traumatismo como la cirugía. Las subpoblaciones de células T son capaces de matar cualquier célula que presenta un antígeno apropiado (Brochner et al. 2009). Los **linfocitos T** se pueden dividir en cuatro tipos principales: helper o

auxiliares, citotóxicos, de memoria y supresores/reguladores (Scholl et al. 2012). Los **linfocitos B** son responsables del elemento humoral de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T Helper secretan citoquinas que intervienen en la maduración de las células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos o células B de memoria. Las células plasmáticas secretan **anticuerpos** (opsoninas) que se unen a un receptor de membrana complementario de un patógeno lo que resulta en la eliminación por células fagocíticas (opsonización). La exposición repetida a un antígeno activa las células B de memoria latentes que inician una respuesta inmune humoral secundaria rápida (Brochner et al. 2009) (Tabla 9).

Tabla 9. Células de la inmunidad adaptativa

Tipo Celular	Funciones
Linfocitos T auxiliares (Th)	Liberan citoquinas
Linfocitos T citotóxicos (Tc)	Apoptosis de células tumorales y células infectadas por virus Rechazo de trasplantes.
Linfocitos T de memoria	Provocar una respuesta inmune más fuerte y más rápido (respuesta secundaria)
Linfocitos T supresores/reguladores	Prevención de la reacción excesiva después de un desafío inmunológico resuelto Regulación de las respuestas inmune frente a los propios tejidos
Linfocitos B	Producción de anticuerpos

1.4 Respuesta neuroendocrina

El **sistema nervioso central** (SNC) es el regulador principal de la respuesta a la agresión quirúrgica. Aquí se elaboran respuestas de estrés que son acordes con la naturaleza del estímulo. Situaciones de **estrés físico** - tales como la hemorragia, infección y dolor - requieren una reacción "sistémica" inmediata que se desencadena por un mecanismo reflejo. La respuesta inmune innata a las señales de peligro, ya sea causada por una infección o trauma, debe ser rápida, y el SNC es capaz de responder a los estímulos externos en cuestión de milisegundos. Los factores de **estrés psíquicos** requieren otro tipo de respuesta en la que interviene la expe-

riencia previa; estas respuestas precisan de un procesamiento en el cerebro anterior y pueden anticiparse a las situaciones de estrés (Herman et al. 2003).

La **integración de la respuesta de estrés**, que se produce a nivel del SNC, es muy compleja y no se conoce completamente. Se basa en conexiones neuronales de la corteza cerebral, el sistema límbico, el tálamo, el hipotálamo, la glándula hipófisis y el sistema de activación reticular (RAS) (Figura 12). La **corteza cerebral** está implicada en la vigilancia, la cognición y la atención, y el sistema **límbico** se relaciona con el componente emocional de la respuesta al estrés (por ejemplo, el miedo, la emoción, la rabia, la ira). El **tálamo** funciona como un centro de relé y es importante en la recepción, clasificación y distribución de la información sensorial. El

hipotálamo coordina la respuesta del sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo (SNA). El **sistema reticular activador ascendente** modula el estado de alerta mental, la actividad del SNA y el tono muscular esquelético (Kunert 2009).

Ante una situación de estrés físico se activan el tronco del encéfalo y/o estructuras límbicas del prosencéfalo. El **tronco del encéfalo** recibe aferencias que indican que se ha producido una alteración en la homeostasis del organismo, como una hemorragia, dolor visceral o somático e inflamación. Genera respuestas del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y del sistema nervioso autónomo (SNA) a través de proyecciones directas a las neuronas hipofisiotropas en el NPV del hipotálamo o

neuronas simpáticas preganglionares de la zona intermedio lateral de la médula espinal tóraco-lumbar (zona gatillo de la respuesta).

Por el contrario, las **regiones límbicas del prosencéfalo** no tienen conexiones directas con el eje HHA o el SNA y por lo tanto requieren sinapsis antes de que puedan acceder a las neuronas autonómicas o neuroendocrinas (regulación jerárquica). Una gran proporción de estas neuronas intermedias se encuentran en los **núcleos hipotalámicos** que también son sensibles a cambios del estado homeostático, proporcionando un mecanismo mediante el cual la información descendente del sistema límbico puede ser modulada de acuerdo con el estado fisiológico del organismo (Gestión intermedia) (Ulrich-Lai et al. 2009) (Figuras 12,13 y 14).

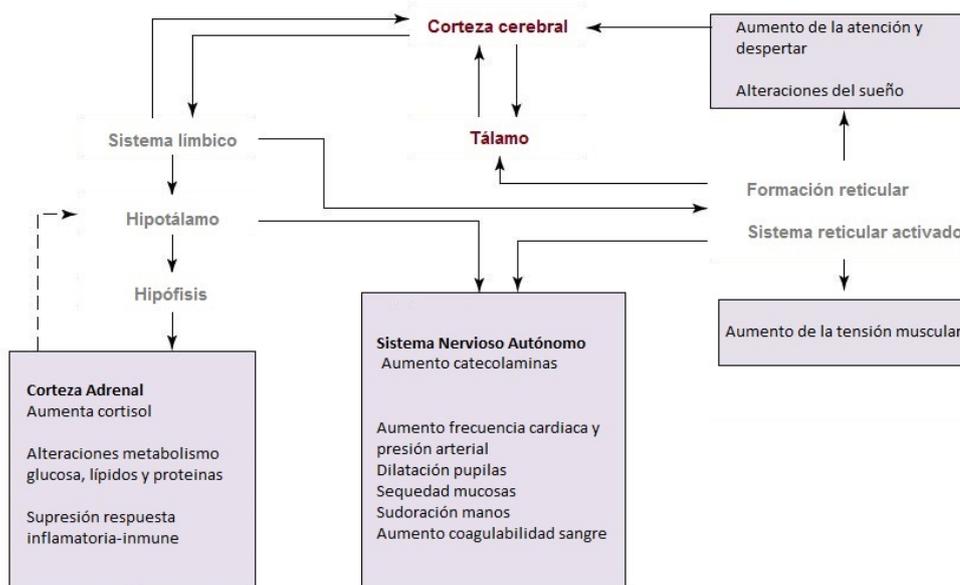


Figura 12. Integración en el sistema nervioso central de la respuesta de estrés. Tomado de Hannon (2009).

A. Aferencias del SNC

Cuando se produce una agresión quirúrgica, las aferencias desde el sitio lesionado llegan al SNC a través de dos rutas principales: ruta **neural o somatosensorial** y ruta **sanguínea**. La primera se produce por fibras nociceptivas sensoriales aferentes mielínicas A-δ y amielínicas C a través del tracto espinotalámico y fibras vagales. La ruta **sanguínea**

implica mediadores inflamatorios, básicamente citoquinas, histamina y prostaglandinas (Scholl et al. 2012).

A.1. Ruta neural

Los aferencias neurales, tracto espinotalámico y el nervio vago, son un medio rápido de activación del SNC. Aunque el mecanismo de su activación no está

del todo claro, parece que intervienen fragmentos de complemento (C5a), citoquinas (TNF- α , IL-1 e IL-6), PGE₂, factores de coagulación (factor XII) y quininas (bradiquininas). Cada vez hay más evidencia de que las vías vagales se utilizan como enlace de comunicación entre la cavidad peritoneal y el SNC (Abumrad et al. 2012). El **X par craneal** inerva áreas de la cabeza, tórax y abdomen. Es el nervio parasimpático más potente dentro del sistema nervioso vegetativo. Contiene fibras motoras (músculos del IV arco branquial), sensoriales exteroceptivas, visceromotoras, viscerosensoriales y gustativas (Kahle et al. 2003).

A.2 Ruta sanguínea

Las **citoquinas** son moléculas lipofóbicas que no tienen fácil acceso al SNC, ya que la barrera hematoencefálica (BHE) las bloquea. Las citoquinas pueden actuar a nivel cerebral a través de uno o más de los siguientes **mecanismos**:

- 1) unión a receptores de citoquinas en el endotelio de la barrera hematoencefálica cerebral (IL-1 β , TNF- α , pero no las citoquinas gp130) (Ericsson et al. 1997; Oka et al. 2000; Ek et al. 2001; Rivest 2001; Quan et al. 2002)
- 2) mecanismos de transporte activos específicos para la IL-1, IL-6, factor inhibidor de la leucemia (LIF), INF y TNF- α (Kastin et al. 1999)
- 3) penetración en el cerebro a través de órganos circunventriculares, zonas que tienen capilares con uniones abiertas y abundantes fenestraciones (Reichlin 1999)
- 4) síntesis de novo del sistema nervioso central (Wilder 1995; Besedovsky et al. 1996; Licinio et al. 1999; Turnbull et al. 1999), y
- 5) acción sobre nervios periféricos con proyección central (Dantzer et al. 1998).

El **locus coeruleus (LC)** es un área del tronco del encéfalo que es fundamental en la respuesta neuroendocrina al estrés. El locus coeruleus contiene muchas neuronas que producen norepinefrina y se cree que es el sitio de integración central de la respuesta del SNA a estímulos estresantes. El LC tiene aferencias desde el hipotálamo, el sistema límbico, el hipocampo y la corteza cerebral (Kunert 2009).

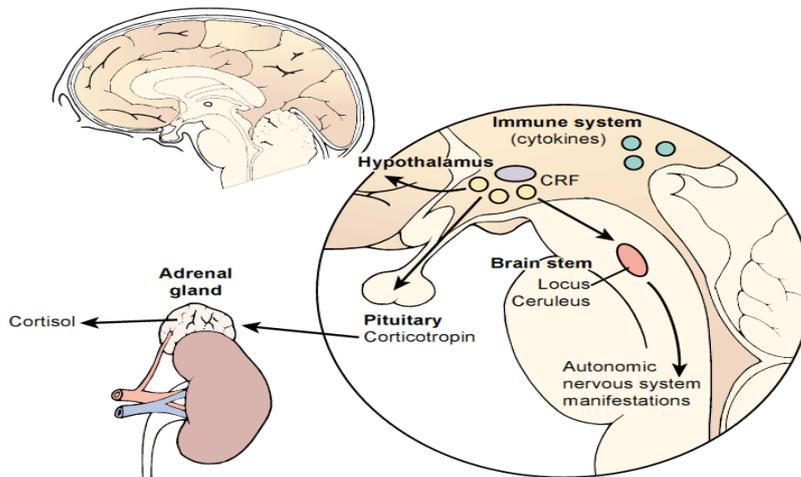


Figura 13. Locus Coeruleus en la regulación de la respuesta de estrés. Tomado de Kunert (2009).

Casi todas las citoquinas proinflamatorias **estimulan el eje HHA** in vivo (Turnbull et al. 1999) y la expresión de la proopiomelanocortina (POMC) in vitro (Auernhammer et al. 2000). La estimulación

del eje HHA se puede producir ya sea a nivel hipotalámico (IL-1 β , TNF- α) mediante la inducción de la expresión de genes CRH y la liberación de CRH, o a nivel hipofisario en las células corticotropas interviniendo en su desarrollo y proliferación. Además

de CRH, las citoquinas inflamatorias también desencadenan otros secretagogos centrales de ACTH tales como noradrenalina (Giovambattista et al.

2000), el polipéptido activador de la pituitaria adenilato ciclasa (PACAP) (Hannibal et al. 1999), la vasopresina (Chikanza et al. 2000) y otras citoquinas (Sugiura et al. 2000).

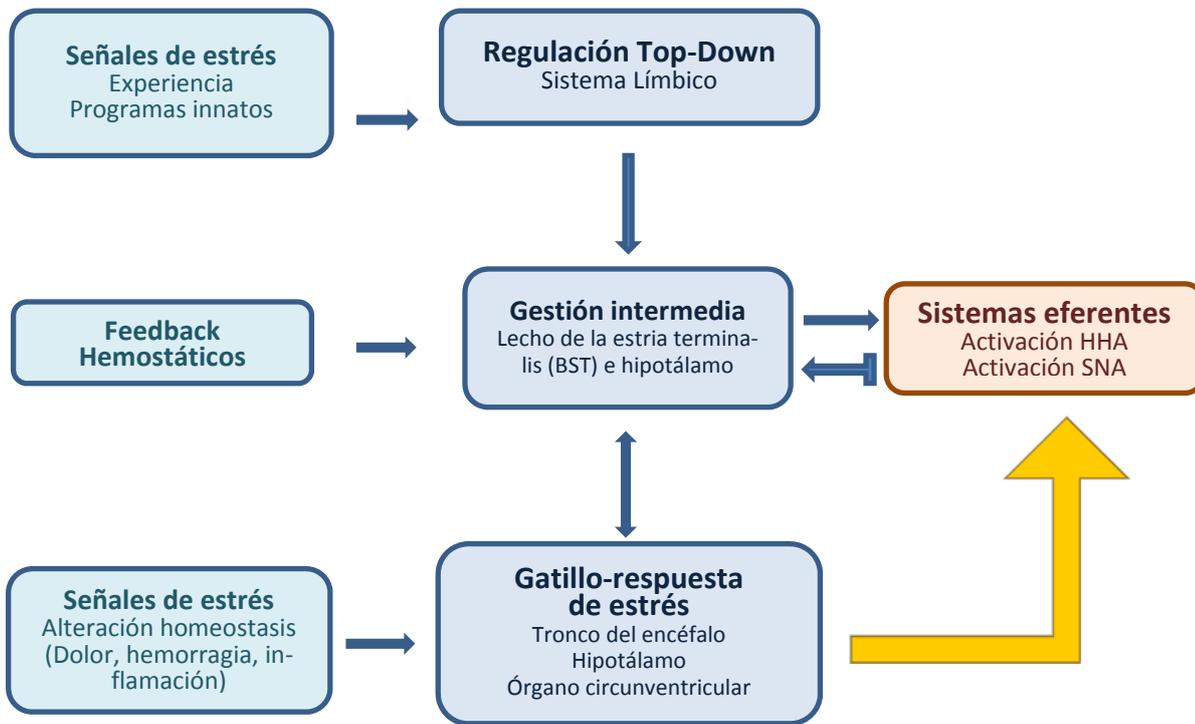


Figura 14. Esquema general de las vías de regulación aguda de estrés del cerebro. Adaptado de Ulrich-Lai (2009). (HHA: eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; SNA: sistema nervioso autónomo).

B. Eferencias

Tras la integración de las señales aferentes, el sistema nervioso central tiene dos brazos eferentes principales para regular las respuestas fisiológicas que restablezcan la homeostasis durante el estrés quirúrgico. El primero es la activación de los **ejes hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal (HHA) e hipotalámico neurohipofisario**, y el segundo es la activación del **eje simpático-adrenomedular**. La respuesta del eje simpático es inmediata pero de corta duración. En cambio, la activación del eje hipotálamo-hipofisario-corticosuprarrenal (HHA) es más lenta y de mayor duración, provoca elevación

del cortisol circulante, cuyo pico en plasma se produce decenas de minutos después del inicio del estrés (Droste et al. 2008) (Figura 15).

B.1 Respuesta endocrina

La respuesta endocrina se regula a través de las vías hipotálamo-hipofisarias. El **eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA)** es un sistema neuroendocrino adaptativo. Regula la secreción de **glucocorticoides** a través de la hormona corticotropina (ACTH), que es fundamental para la vida y esencial para mantener la respuesta al estrés de los mamíferos (Pedersen et al, 2001; McEwen, 2007; Lupien et al, 2009).

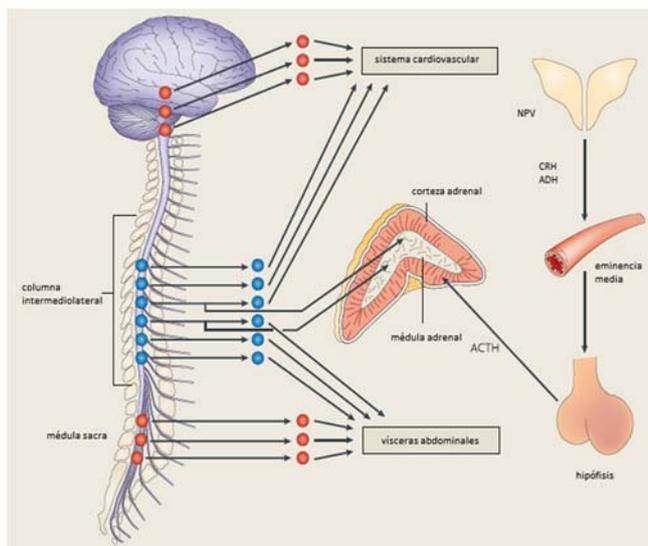


Figura 15. Respuesta de los ejes HHA y simpático-médulo-adrenal al estrés. Tomado de Ulrich-Lai (2009).

El **hipotálamo** coordina de esta forma la mayoría de los procesos endocrinos y autonómicos e integra las señales de control del medio interno, del ciclo sueño-vigilia, el crecimiento, desarrollo, reproducción y otras funciones. El hipotálamo recibe numerosas señales sensoriales y humorales y aquí a) se pueden convertir señales humorales periféricas (por ejemplo, a partir de cortisol circulante) en señales neuronales eferentes, o b) las señales aferentes neuronales se pueden convertir en mensajeros endocrinos (neurosecreción). El primer caso es posible debido a que el hipotálamo está situado cerca de los órganos circunventriculares como el órgano vasculosum de la lámina terminalis, órgano subfornical, la eminencia media del hipotálamo y la neurohipófisis. Y en los órganos circunventriculares no hay barrera hematoencefálica, y por tanto, las hormonas peptídicas hidrófilas también pueden llegar al SNC (Despopoulos et al. 2003).

Esquemáticamente, el eje HHA está constituido por neuronas hipofisiotropas parvocelulares situadas en la porción medial del **NPV hipotalámico**, que secretan hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina-vasopresina (aVP) a la circulación portal de la eminencia media (Swanson et al. 1983). La aVP se conoce también como vasopresina (VP), hormona antidiurética (ADH) o argipresina. La CRH actúa a nivel del receptor CRH tipo 1 que activa el adenosin monofosfato cíclico (AMPC) de las células

corticotropas de la **glándula hipofisaria** que responden liberando hormona adrenocorticotropa (ACTH) a la circulación sistémica.

La ACTH circulante se une al receptor de la melanocortina tipo II (MC2-R) en las células de la **zona fasciculada de la corteza de la glándula suprarrenal** que responden a la interacción con ACTH sintetizando y segregando glucocorticoides (GC), principalmente cortisol, y dehidroepiandrosterona (DHEA) en los seres humanos y primates no-humanos. La DHEA y el sulfato de DHEA son reguladores importantes de la actividad de los glucocorticoides (Dallman et al. 1973; Maninger et al. 2009) (Figura 16).

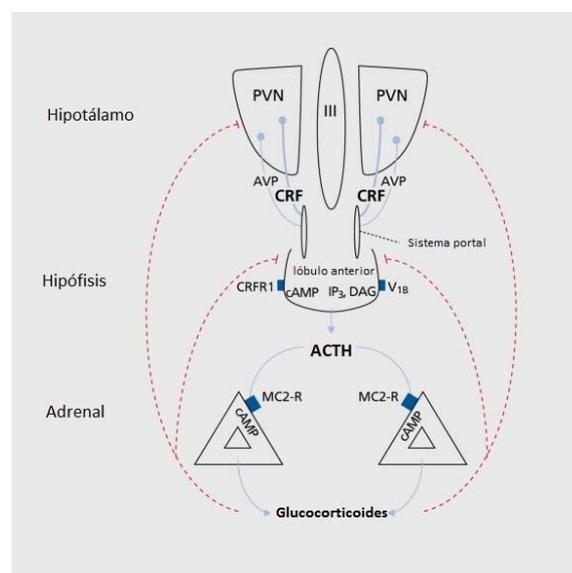


Figura 16. Esquema del eje Hipotálamo-hipofisario-adrenal. Adaptado de Smith et al. (2006).

(NPV: núcleo paraventricular, CRH: hormona liberadora de corticotropina, AVP: vasopresina, CRFR1: receptor de CRH tipo 1, AMPc: adenosin monofosfato cíclico, ACTH: hormona adrenocorticotropa, V1b: receptor tipo I de vasopresina, MC2-R: receptor tipo 2 de melanocortina, IP₃: inositol trifosfato, DAG: diacil-glicerol)

En presencia de CRH, la AVP tiene efectos sinérgicos en la liberación de ACTH a través del receptor V1b. A su vez los GC inhiben la activación del eje mediante receptores intracelulares (Smith et al. 2006).

Las respuestas específicas de cada hormona trófica hipofisaria dependerá del control humoral hipotalámico, la duración y el grado de estrés, así como de

Introducción

los cambios en la secreción y la acción de las citoquinas periféricas y centrales (Chrousos 1998; Reichlin 1999; McEwen 2000). En general, la respuesta endocrina se caracteriza por un aumento de la liberación de hormonas catabólicas y una supresión de las hormonas anabólicas (Tabla 10)

Los **glucocorticoides** actúan sobre receptores específicos presentes en la mayoría de tejidos periféricos y el cerebro y desencadenan cambios metabólicos, inmunológicos, neuromoduladores y de comportamiento necesarios para hacer frente al impacto de los factores de estrés (Tuckermann et al,

2005; McEwen, 2007; Vegiopoulos y Herzig, 2007). Promueven la movilización de la energía almacenada y potencian numerosos efectos mediados por el sistema simpático, tales como la vasoconstricción periférica. Por otra parte, la corteza suprarrenal está directamente inervada por el sistema nervioso simpático, y puede regular la liberación de corticosteroides. Por lo tanto, el eje HHA y el sistema simpático tiene acciones en gran parte complementarias en todo el organismo (Ulrich-Lai et al. 2009).

Tabla 10. Cambios hormonales durante la cirugía. Tomado de Burton (2004).

Alteración Hormonal	Hipófisis	Adrenal	Páncreas	Otros
↑ de la secreción	<ul style="list-style-type: none"> • ACTH • GH • β-endorfina • Prolactina • AVP (hipófisis posterior) 	<ul style="list-style-type: none"> • Catecolaminas • Cortisol • Aldosterona 	Glucagón	Renina
↕ ó ↓ de la secreción	<ul style="list-style-type: none"> • LH • FSH • TSH 		Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Testosterona • Estrógenos • T3

ACTH, hormona adrenocorticotropa; AVP: arginina-vasopresina; FSH, hormona estimulante folicular; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de tiroides; T3, triyodotironina

En condiciones de **reposo**, la **actividad del eje HHA** muestra un **ritmo circadiano y ultradiano** con secreción pulsátil de glucocorticoides que es de mayor amplitud durante la fase de vigilia. De esta manera hay mayores niveles medios de glucocorticoides durante el día en la mayoría de los seres humanos y otros primates y una mayor actividad del eje HHA durante la noche en roedores (Walker et al. 2010; Kalsbeek et al. 2012). La capacidad de **respuesta al estrés** del eje HHA en los seres humanos y los primates no humanos también muestra ritmo circadiano, con mayor respuesta de estrés en la tarde y noche, y menor en la mañana (Goncharova et al. 2006; De Weerth et al. 2007). Este ritmo del eje HHA es esencial para el funcionamiento normal del cerebro y otros órganos sensibles a glucocorticoides (Van Cauter et al. 1997; Lupien et al. 2002; Goncharova et al. 2008).

B.2 Respuesta sistema nervioso autónomo

El **sistema nervioso autónomo** (SNA) proporciona una respuesta de estrés inmediata, a través de su rama simpática y parasimpática, provocando cambios fisiológicos rápidos a través de la inervación de órganos terminales. Sin embargo, la respuesta del simpático se desvanece rápidamente, es una respuesta de corta duración, debido a la activación del reflejo parasimpático (Ulrich-Lai et al. 2009).

La exposición a un factor de estrés como el trauma quirúrgico activa las neuronas **simpáticas** preganglionares de la zona intermediolateral de la médula espinal toracolumbar. Estas neuronas preganglionares se proyectan a los ganglios pre-o paraverte-

brales que se proyectan a su vez a los órganos terminales y a células cromafines de la médula suprarrenal.

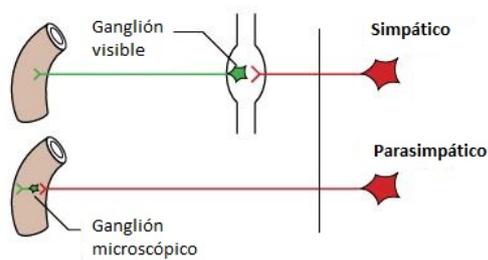


Figura 17. Diferencias morfológicas fibrilares en el sistema nervioso autónomo.

Fibras preganglionares: rojo. Fibras posganglionares: verde.

Por el contrario, el sistema **parasimpático**, activa núcleos preganglionares craneosacros, que a su vez activan núcleos posganglionares situados en o cerca de los órganos terminales que inervan; sus acciones son generalmente opuestas a los del sistema simpático; provoca relajación y coordina las fases de la digestión, con su repuesta típica “descansa y digiere” (Ulrich-Lai et al. 2009) (Figura 17).

El **sistema simpático** se activa por una amplia gama de estímulos estresantes psíquicos o físicos. Recibe aferencias neurales directas variables en cantidad y calidad (quimiorreceptores, baroreceptores y receptores viscerales), pero también recibe aferencias descendentes excitadoras e inhibitorias de varias regiones del cerebro, incluyendo la corteza cerebral y el hipotálamo. Una fuente importante de aferencias excitadoras a las neuronas preganglionares simpáticas proviene de la porción rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. Esta región del tronco del encéfalo contiene los centros autónomos cardíacos, respiratorios y vasomotores, y de esta forma conecta áreas cerebrales superiores con la médula espinal.

Por tanto, del tronco del encéfalo, parten proyecciones neuronales a la médula espinal para inhibir o excitar la actividad simpática. En contraste con el sistema nervioso parasimpático con su inervación predominantemente selectiva de órganos efectores individuales, el sistema simpático a menudo reacciona en forma de “descarga masiva inespecífica de

órganos” (Cannon 1932). Por tanto, se produce un aumento de estímulos descendentes por los cordones laterales de la médula espinal que provoca un aumento de la actividad en las fibras nerviosas simpáticas preganglionares; esto se traduce en la liberación en ráfaga de **norepinefrina** de las terminales nerviosas postganglionares simpáticas, así como **epinefrina** (alrededor del 80% de la secreción), **norepinefrina y dopamina** en la médula suprarrenal. La secreción de norepinefrina desde las terminales nerviosas es inmediata tras el estímulo desencadenante; después de su liberación en el espacio sináptico, y posteriormente desaparece por recaptación en las terminaciones nerviosas, degradación por la catecol-o-metiltransferasa o difusión en el espacio extra-sináptico y la sangre.

La epinefrina y la norepinefrina circulantes se degradan 5 a 10 veces más lentamente que cuando se secretan en el espacio sináptico (20 a 30 segundos). El mecanismo de degradación de las catecolaminas circulantes pueden ser no-enzimático (captación extraneuronal en el pulmón, riñón e intestino y la captación neuronal en las terminaciones nerviosas simpáticas postsináptica) o enzimático (monoamino-oxidasa citoplasmática en las terminaciones nerviosas simpáticas, el hígado, el riñón, el estómago y el yeyuno).

Por otro lado, el **tracto intestinal**, dada su riqueza en terminaciones nerviosas simpáticas, es el principal productor de la norepinefrina (40% del total de norepinefrina del organismo) y dopamina (50% de la dopamina del organismo).

El sistema simpático juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis durante la respuesta al estrés y los **cambios que produce** afectan a casi todos los sistemas del organismo. Es una respuesta masiva, adrenal y neural. El gasto cardíaco aumenta por el efecto de los receptores β en la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. La presión arterial aumenta por vasoconstricción mediada por el receptor α y el flujo sanguíneo se redistribuye en favor de los órganos más vitales. Se produce broncodilatación, a través de la influencia β -2, lo que alivia la necesidad de aumento de la

ventilación minuto. Se restablece la termorregulación. Los riñones secretan renina y retienen agua y sodio. La motilidad intestinal disminuye (Figura 18).

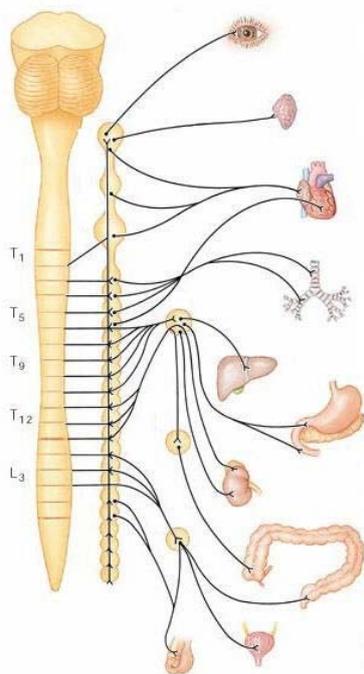


Figura 18. Sistema Nervioso Simpático

http://faculty.ccri.edu/kamontgomery/pharmacology_of_the_nervous_syst.htm.

El tono adrenérgico también juega un papel importante en la regulación del **metabolismo intermedio** orgánico. La capacidad de la epinefrina para influir en el metabolismo es 5 a 10 veces mayor que la norepinefrina. La hiperglucemia relacionada con las catecolaminas se produce por el aumento de la secreción de glucosa en el hígado y por la disminución de la captación periférica de la glucosa, debido a la resistencia a la insulina y la inhibición de la secreción de insulina. Las catecolaminas provocan catabolismo, en forma de lipólisis y proteólisis, que son necesarios para suministrar energía para las funciones vitales y sustratos para la síntesis de varias enzimas, anticuerpos y glucosa.

De manera coordinada se produce una **modulación del sistema simpático por el parasimpático**, que controla la duración y los efectos de la respuesta del simpático (Figura 19). Esta respuesta al estrés del parasimpático está mediada por el **nú-**

cleo ambiguo y el núcleo motor dorsal del nervio vago, posiblemente a través de aferencias desde el **núcleo del tracto solitario**. Es una respuesta restauradora y conservadora, que suele afectar a órganos individuales (Figura 19).

Además, existen sitios de integración autonómicas superiores en el bulbo raquídeo y protuberancia (por ejemplo, el rafe pálido, el núcleo parabraquial lateral y el núcleo Kölliker-Fuse), el mesencéfalo y el prosencéfalo (por ejemplo, el hipotálamo dorso-medial), que modulan la respuesta autónoma a los factores estresantes de acuerdo con información descendente desde el hipotálamo y el prosencéfalo límbico

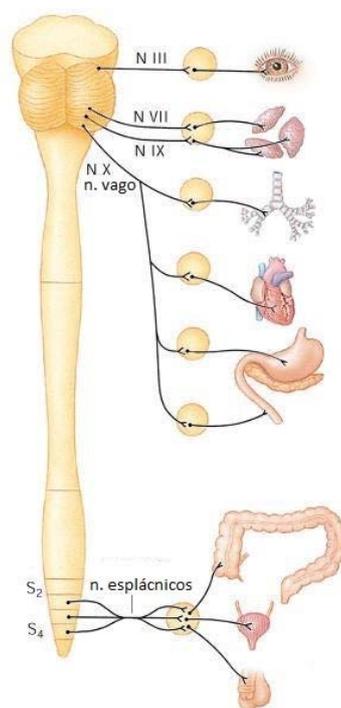


Figura 19. Sistema Nervioso Parasimpático

http://faculty.ccri.edu/kamontgomery/pharmacology_of_the_nervous_syst.htm.

1.5 Respuesta metabólica

Cualquier lesión corporal mayor, quirúrgica o accidental, induce una respuesta metabólica reproducible, en dos fases:

- 1) En las primeras horas después de la cirugía se produce una **fase hipometabólica**, en la que se

reduce el metabolismo. Posteriormente aparece una **fase catabólica e hipermetabólica** que dura 4-5 días si el período postoperatorio cursa sin incidentes. La fase catabólica se caracteriza por proteólisis muscular, lipólisis del tejido adiposo, aumento de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, y por el descenso en la síntesis y la resistencia periférica a la insulina que se manifiesta como hiperglucemia (Woolfson et al. 1979; Deibert et al. 1980; Simmons et al. 1984; Frayn 1986; Bessey et al. 1989; Richardson et al. 2002). En esta fase aumenta mucho el consumo de O_2 y la producción de CO_2 . El aumento del metabolismo refleja el

aumento de la actividad de las células de reparación del tejido lesionado (Figura 20).

- 2) A este período le sigue una **fase de anabolismo**. En ausencia de complicaciones postoperatorias, esta fase comienza 3 a 6 días después de un procedimiento abdominal como una colectomía o gastrectomía, y a menudo coincide con el inicio de la alimentación oral en el manejo tradicional. Se caracteriza por balance positivo de nitrógeno y aumento de peso. La síntesis de proteínas se incrementa como resultado de la alimentación enteral, se empieza a recuperar la masa magra corporal y la fuerza muscular.

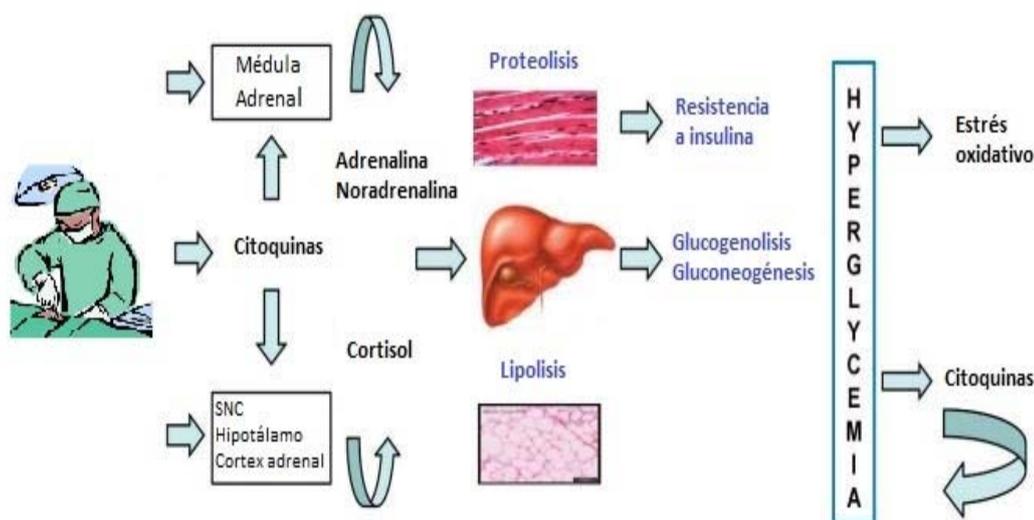


Figura 20. El estrés metabólico inducido por la cirugía.

La capacidad de los pacientes quirúrgicos para recuperarse depende de su capacidad para suministrar el oxígeno necesario a los tejidos durante la fase catabólica con el aumento de la demanda de oxígeno consecuente. Los pacientes con **comorbilidades** tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad cardíaca tienen reducida la capacidad de aumentar el suministro de oxígeno o el rendimiento cardíaco, respectivamente. Estos pacientes pueden no ser capaces de hacer frente a la mayor demanda de oxígeno tisular (Toft et al. 2008; Brochner et al. 2009). Otro aspecto importante es que si la respuesta hipermetabólica dura

más de 1 ó 2 semanas, el paciente probablemente ha desarrollado una respuesta inflamatoria sistémica severa (SIRS) y se debe sospechar infección y sepsis subyacente

1.6 Respuesta hemodinámica

Al igual que las respuestas inmune, endocrina y metabólica es bifásica.

- 1) Hay una **fase de choque** inicial de la lesión, en la que la hipovolemia provoca una vasoconstricción periférica intensa, retención de agua y

sal y redistribución del volumen de sangre circulante a los órganos vitales. (Russell et al. 1990).

- 2) A las pocas horas de la reanimación con líquidos del paciente lesionado, la respuesta hemodinámica cambia a una **fase de flujo** que se caracteriza por vasodilatación y aumento del flujo no sólo a los órganos vitales, sino también a los músculos y el tejido lesionado, aumento de la frecuencia y el gasto cardíaco, y aumento de la frecuencia respiratoria para compensar el aumento de demanda de O₂ y eliminar el exceso de CO₂ (Russell et al. 1990).

Es importante durante la fase de flujo mantener un volumen intravascular suficiente mediante la administración de líquidos por vía intravenosa (Rivers et al. 2001), o iniciar tratamiento con fármacos inotrópicos o vasoactivos en los casos en que el sistema cardiovascular no pueda soportar el aumento de la demanda. En el paciente con trauma sin complicaciones, los síntomas de la fase de flujo duran sólo unos pocos días. Si la taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria, leucocitosis asociada y el aumento de la temperatura después de un traumatismo grave no se normalizan en 4-5 días, se debe sospechar la presencia de complicaciones (Kohl et al. 2006).

La **microcirculación en el tejido lesionado** accidental o quirúrgicamente se ve comprometida por el traumatismo directo o por trombosis. Para proporcionar nutrientes a la zona de daño tisular se produce vasodilatación local y aumento de la permeabilidad capilar que resulta en edema local. En 3-7 días se produce revascularización del tejido lesionado (Haddad et al. ; Russell et al. 1990; Haddad et al. 2010). Después de estos días de postoperatorio el tejido dañado ya no es dependiente del aumento de la permeabilidad capilar y del gradiente de concentración de la glucosa. Si no hay complicaciones, el sistema capilar recupera su integridad y

el exceso de líquido del edema se reabsorbe y se elimina por la orina. (Russell et al. 1990; Rivers et al. 2001; Gaieski et al. 2006; O'Neill et al. 2012).

1.7 Bases anátomo-fisiológicas de la respuesta a la agresión quirúrgica

A. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

A.1 Hipotálamo

El hipotálamo actúa como un centro superior de coordinación del sistema nervioso vegetativo (Schünke et al. 2011) y regulación del sistema endocrino a través de su conexión a la hipófisis (Kahle et al. 2003). Se sitúa en la parte más ventral del **diencéfalo**, del que forma el suelo, y forma parte de las paredes laterales del tercer ventrículo. Su límite superior es el surco hipotalámico. Caudalmente se continua gradualmente con la sustancia gris periventricular y el tegmento del mesencéfalo. El límite posterior lo define un plano vertical que ventralmente pasa inmediatamente caudal a los cuerpos mamilares. El límite rostral coincide con un plano vertical que transcurre desde el agujero interventricular de Monro hasta la mitad del quiasma óptico (Figura 21) (Loes et al. 1991).

En el hipotálamo se localizan los diferentes **núcleos hipotalámicos**, que están implicados en la regulación de **funciones** como la emoción y la homeostasis del organismo. Anatómicamente se han descrito más de 30 núcleos (Schünke et al. 2011). La anatomía de todos estos núcleos es muy compleja debido a la gran cantidad, a los límites imprecisos que tienen muchas veces y a sus múltiples conexiones. Conceptualmente se pueden dividir en 4 zonas: anterior, posterior, medial y lateral, tomando como criterios 1) un plano coronal que pase por el tallo hipofisario para la división antero-posterior; y 2) un plano sagital a la altura del fórnix para la división latero-medial.

Núcleos paraventricular y supraóptico

Los **núcleos paraventricular (NPV) y supraóptico (SON)** son dos de los núcleos hipotalámicos es-

tudiados más exhaustivamente y son fundamentales en el control de la homeostasis de fluidos, lac-

tancia, regulación cardiovascular, conducta alimentaria, nocicepción, comportamiento y respuesta al estrés.

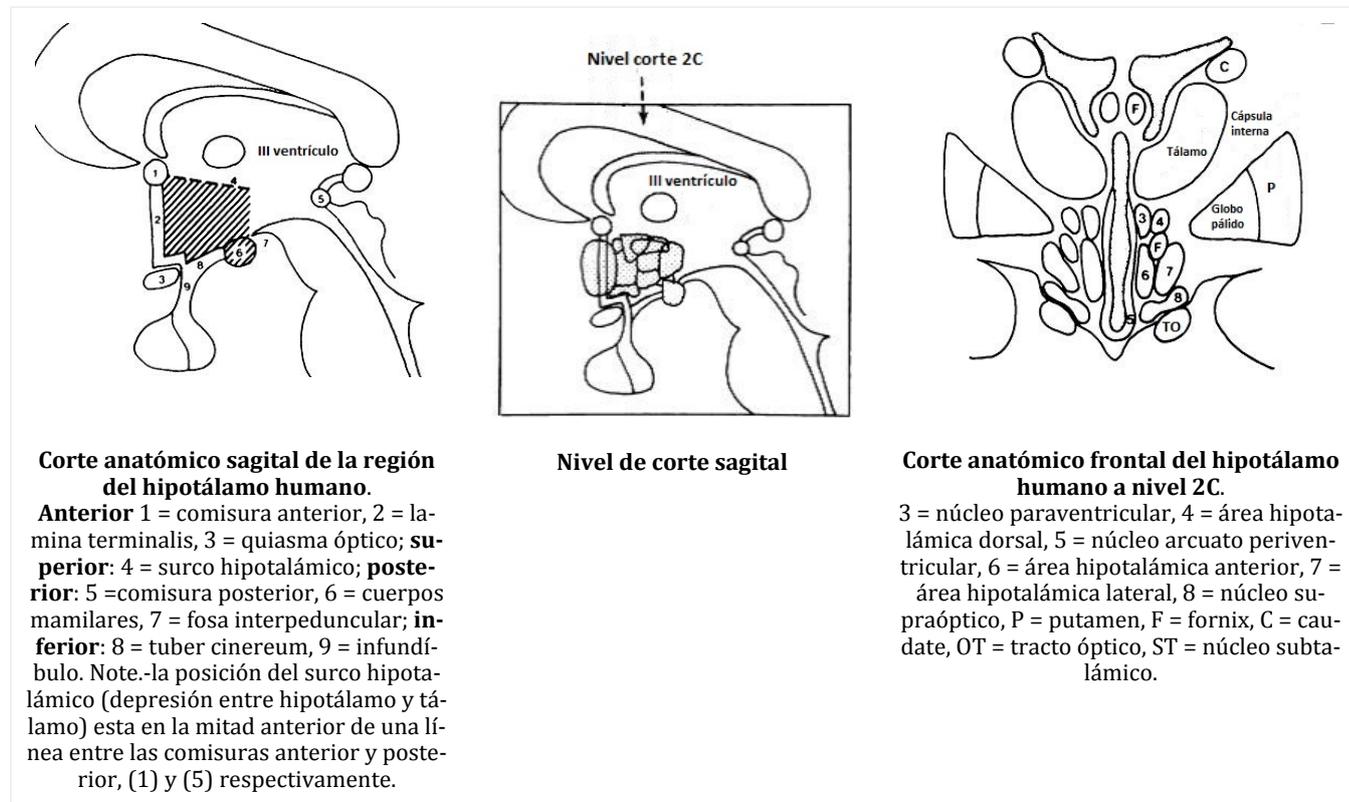


Figura 21. Anatomía coronal y sagital normal de hipotálamo. Adaptado de Loes et al. (1991).

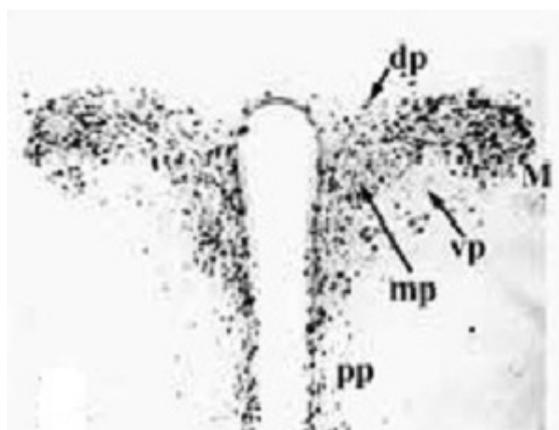


Figura 22. Distribución neuronal del NPV. Tomado de www.endotext.org.

En la Figura 22 se muestra una sección coronal del hipotálamo de rata con la distribución regional de neuronas del núcleo paraventricular que acumulan una sustancia marcador inyectada retrógradamente en la zona externa de la eminencia media. **M** = división magnocelular del NPV, **dp** = subdivisión parvocelular dorsal, **mp** = subdivisión parvocelular medial, **pp** = subdivisión parvocelular periventricular, **vp** = subdivisión parvocelular ventral del NPV.

<http://www.endotext.org/chapter/functional-anatomy-of-the-hypothalamus-and-pituitary/figure23-4/>

El **NPV** se encuentra a ambos lados del tercer ventrículo, y puede subdividirse en cinco divisiones **parvocelulares (pNPV)** (periventricular, anterior, medial, dorsal y lateral) y tres **magnocelulares (mNPV)** (anterior, media y posterior) (Swanson et

al. 1980; 1983; Simmons et al. 2009). Las neuronas en las subdivisiones mNPV y pNPV se entremezclan con interneuronas y células gliales de apoyo. El **NSO** se sitúa a ambos lados del límite lateral del

A.2 Órganos Circunventriculares

La **barrera hematoencefálica** (BHE) es el límite celular entre el cerebro y la circulación periférica que posee permeabilidad selectiva. El componente principal de la BHE son las células endoteliales de los microvasos (Figura 26).

Las células endoteliales en los capilares cerebrales difieren de las de la vasculatura periférica en varias características clave:

1. Presencia de uniones estrechas que limitan el paso de macromoléculas.
2. Tasa de endocitosis en fase fluida restringida, lo que limita el paso transcelular de macromoléculas.
3. Presencia de transportadores y moléculas específicas de transporte.
4. No posee fenestraciones.
5. Aumento del contenido mitocondrial

Las funciones básicas de la barrera hematoencefálica (BHE) son la protección del cerebro y el transporte selectivo de la red capilar al parénquima cerebral. Controla el intercambio de moléculas activas entre el sistema nervioso central y la circulación periférica, siendo determinantes en esta función el peso molecular y la hidrofobicidad o liposolubilidad.

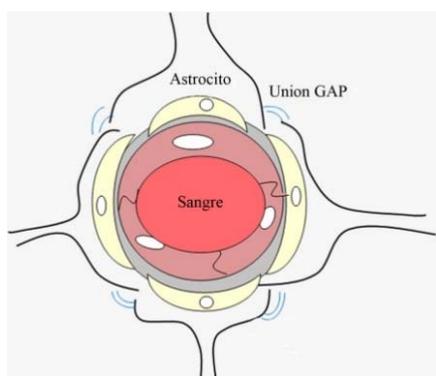


Figura 26. La unidad neurovascular de la barrera hematoencefálica. Tomado de Dalvi et al. (2014).

Se compone de las células endoteliales (rosa) rodeadas de membrana basal (gris), pericitos (amarillo) y los procesos de pie astrocitos. Las uniones estrechas (líneas negras) formados entre dos células endoteliales restringen la difusión paracelular de compuestos.

De esta manera entran y salen citoquinas del cerebro para regular la respuesta neuroinmune. A través de la BHE pasan sustancias como los hidratos de carbono, pero las proteínas, como las citoquinas, pasan sólo con la ayuda de mecanismos de transporte específico (Dalvi et al. 2014).

Sin embargo, en el SNC hay ciertas zonas donde la BHE es inexistente conocidas como **órganos circunventriculares** (Eminencia media del hipotálamo, Glándula pineal, Órgano vasculoso de la lámina terminal, Área postrema, Órgano subcomisural, Órgano subfornical y Neurohipófisis) (Figura 27).

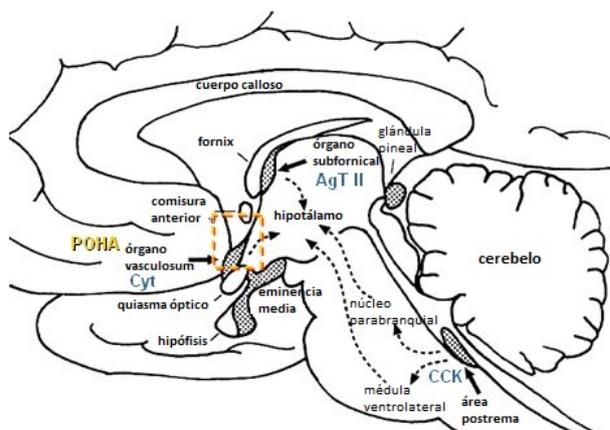


Figura 27. Órganos Circunventriculares.

También existen diversas condiciones neuropatológicas en las que se modifica el funcionamiento normal de la BHE, como por ejemplo el estrés. En situaciones de estrés agudo aumenta la permeabilidad de la BHE a macromoléculas circulantes en la sangre.

El **sistema de la lámina terminal** en el cerebro anterior (es decir, el **núcleo preóptico medio, el órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina terminal**) responden a las alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico y la presión arterial. Este sistema es esencial para la regulación central de la presión arterial por la angiotensina II. El órgano subfornical tiene proyecciones directas a la zona parvocelular medial del NPV que contiene angiotensina II, donde estimula la actividad del eje HHA mediante la activación del receptor tipo I de la angiotensina II. La lámina terminal también tiene

proyecciones a otras estructuras hipotalámicas, incluyendo el núcleo preóptico anteroventral, el dorsomedial y el NPV, a través del cual se pueden iniciar los cambios inducidos por el estrés en la actividad cardiovascular.

A.3 Hipófisis

La hipófisis o glándula pituitaria es un regulador clave de la homeostasis del organismo durante el desarrollo, el estrés y otros procesos fisiológicos. Es un órgano intermediario de intercambios de señales fisiológicas entre el hipotálamo y los órganos periféricos. Se localiza en una pequeña cavidad ósea llamada **silla turca**, cubierta por un pliegue dural llamado **diafragma sellae**. La fosa pituitaria es una depresión de la estructura del cuerpo del esfenoides en la base del cráneo. La hipófisis está funcional y anatómicamente conectada con el hipotálamo por la eminencia media a través del tallo infundibular (Melmed 2002).

Pesa alrededor de 1 g, consta de dos lóbulos anatómica y funcionalmente distintos: adenohipófisis o hipófisis anterior y la neurohipófisis o hipófisis posterior (Figura 28).

1. La **adenohipófisis**, se desarrolla a partir de una evaginación del intestino primitivo (bolsa de Rathke), concretamente el techo del estomodeo, y
2. la **neurohipófisis**, que representa una evaginación del suelo del diencéfalo.

La adenohipófisis es una glándula endocrina, mientras que la neurohipófisis es una parte del cerebro compuesto de fibras nerviosas, un lecho capilar y células gliales, los pituicitos. Las dos partes de la hipófisis colindan entre sí, por lo que el sistema nervioso está en estrecha asociación con el sistema endocrino (Kahle et al. 2003).

El tuber cinereum se estrecha en su base para formar el **infundíbulo del diencéfalo o tallo hipofisario**. Esta zona inferior del infundíbulo en forma de embudo, donde se establece el contacto entre los sistemas nervioso y endocrino, también se conoce como la **eminencia media del hipotálamo**. Una

delgada capa de tejido de la adenohipófisis llega al tuber cinereum y cubre el lado anterior del infundíbulo (pars infundibular de la adenohipófisis). Por lo tanto, podemos distinguir una parte proximal de la limítrofe hipófisis en su túbulo cinereum (infundíbulo y parte infundibular de la adenohipófisis) y una parte distal que asienta en la silla turca (adenohipófisis con la parte intermedia y neurohipófisis). La superficie de contacto proximal es de especial importancia para la interconexión de los sistemas nervioso y endocrino (Kahle et al. 2003).

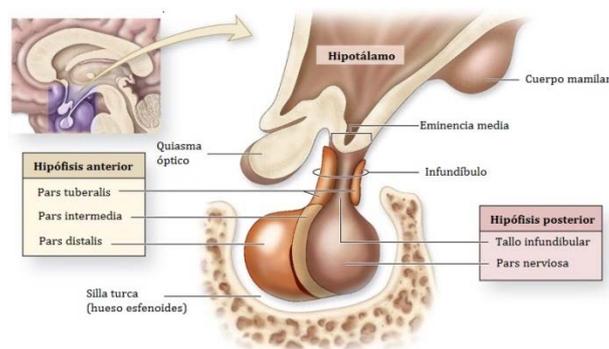


Figura 28. La hipófisis. Tomado de <http://thebiologyzone.wordpress.com/>.

1. La adenohipófisis

La adenohipófisis se divide en tres regiones anatómicas: la pars tuberalis, intermedia y distalis.

- 1) la pars **tuberalis** (también conocido como pars infundibularis), una extensión de unas pocas capas de células que rodean la región externa del tallo hipofisario inferior. Es mediador de las variaciones fotoperiódicas de la secreción de la prolactina (PRL) mediante un factor llamado tuberalina, en mamíferos estacionales (Morgan et al. 1996).
- 2) La pars **intermedia** (también conocido como lóbulo intermedio) se encuentra en la zona marginal entre la pituitaria anterior y la posterior de la hipófisis. En los seres humanos, el lóbulo intermedio es rudimentario y es la extremidad vestigial posterior de la bolsa de Rathke. En los mamíferos, se han identificado diferentes tipos de terminales nerviosas que contienen dopamina (DA), noradrenalina, GABA y serotonina (Lamacz et al. 1991).

Introducción

3) La pars **distalis** es la porción más grande de la adenohipófisis y también se conoce como el lóbulo anterior, que comprende el 80% de la glándula. Aquí se producen la mayoría de las hormonas hipofisarias.

2. La neurohipófisis

La hipófisis posterior se compone principalmente por terminales axonales de neuronas **magnocelulares** de los núcleos supraóptico (SON) y paraventricular (NPV) del hipotálamo. Los pituiticos, células especializadas de la glía, envuelven estos axones y también puede contribuir a la regulación de la producción de hormonas neurohipofisarias (Rosso et al. 2009). Aquí se libera oxitocina y vasopresina.

Células corticotropas

Las células corticotropas representan 15-20% de la población de células adenohipofisarias y se encuentran principalmente alrededor de la zona mucoide central de la glándula. Producen pro-opiomelanocortina (POMC) y sus derivados proteolíticos (Figura 29): hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona melanocito estimulante (MSH), hormona lipotrópica (LPH) y endorfinas (Bischoff et al. 1999; Zheng et al. 2010).

Los **secretagogos hipotalámicos de ACTH** son la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la vasopresina y la oxitocina. La epinefrina también se ha detectado en niveles elevados en la sangre portal y puede desempeñar un papel en la secreción de ACTH inducida por el estrés. Sin embargo, la epinefrina es poco probable que se origine en las neuronas hipotalámicas y su papel en la regulación de ACTH en los seres humanos es incierto (Brailoiu et al. 2007).

La hormona liberadora de corticotropina (**CRH**), un péptido de 41 de aminoácidos, es el más potente. La CRH aumenta la secreción de ACTH y POMC aumentando la expresión de genes mediante la unión al receptor de CRH-1 acoplado a proteína G (Baram et al. 1991; Bealer et al. 1999; Bealer et al. 2010).

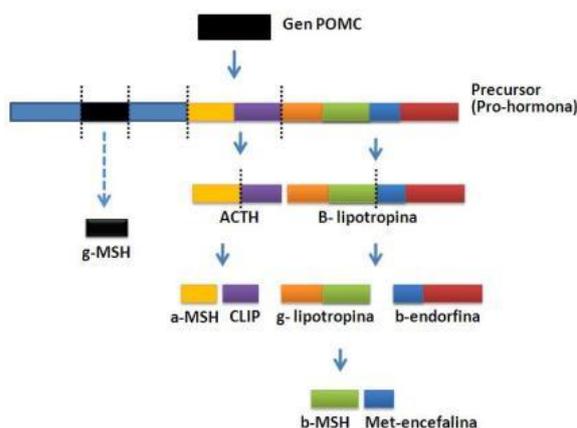


Figura 29. Síntesis de ACTH.

La **vasopresina** y la **oxitocina**, dos péptidos relacionados de 9 aminoácidos, por lo general desempeñan un papel accesorio a la CRH en la regulación de la secreción de ACTH. La vasopresina y la oxitocina tienen sólo débil actividad de liberación de ACTH por sí mismos, pero en combinación con CRH, cada una provoca mayor secreción de ACTH de la que puede atribuirse a los efectos aditivos de cada hormona individual (Birnbauer et al. 1990; Benarroch 2005; Becker et al. 2008). La CRH también tiene los efectos más consistentes para estimular la expresión del gen POMC (Baram et al. 1991). La vasopresina y la oxitocina estimulan la secreción de ACTH a través del receptor de la vasopresina V1b, también conocido como el receptor V3 (Bischoff et al. 1999; Bitner et al. 2006).

Durante la infección/inflamación o el trauma, las **citoquinas proinflamatorias** actúan como potentes estimuladores de la producción de ACTH hipofisaria y de este modo contribuyen a la acción antiinflamatoria mediante la secreción de glucocorticoides, que protegen al organismo de la autodestrucción por un sistema inmune hiperactivado (Besedovsky et al. 1996). En este proceso desempeñan un papel importante, tanto citoquinas circulantes e intrapituitarias derivadas de células inmunes (TNF- α , IL-1, IL-6), como citoquinas gp130 derivadas de células FS (LIF, IL-6) (Allaerts et al. 1997; Herkenham 2005). La IL-6 intrapituitaria se libera de las células FS por la acción de citoquinas sistémicas activadas (TNF- α , IL-1), y por la unión a

receptores que se expresan en células folículo-estrelladas (receptores de tipo Toll 2 y 4, y receptores NOD) de componentes de la pared celular de los patógenos (LPS, MDP, DAP, y otros) (Lohrer et al. 2000; Breuel et al. 2004; Correa-de-Santana et al. 2009). Estos componentes del sistema inmune innato después de la unión de zonas de la pared celular bacteriana y a través de la implicación del NF- κ B provocan la producción de IL-6 (Lohrer et al. 2000; Arzt 2001). Estos mecanismos endocrinos, auto y paracrinos, que son muy complejos, e involucran citoquinas circulantes y locales, así como productos de patógenos median la regulación de ACTH durante los procesos inflamatorios, infecciosos o trauma.

A.4 Glándula suprarrenal (Hazell et al. 2012)

Las glándulas adrenales en animales o suprarrenales en humanos son órganos pares situados en el borde superior de los riñones. Las glándulas suprarrenales junto con los riñones son retroperitoneales. Cada una de las glándulas suprarrenales pesa alrededor de 5 g, tiene forma de pirámide, mide unos 50 mm de largo, 30 mm de ancho y 10 mm de profundidad. Las glándulas se incluyen en la cápsula grasa del riñón, y es característica su rica vascularización e innervación. La sección postmortem en fresco muestra una **corteza** de color amarillo vivo, que constituyen aproximadamente el 80% de la glándula órgano y una **médula** gris rojizo, que difieren en su origen y función (Figura 30).

La corteza suprarrenal constituye la mayor parte de la glándula y se divide histológicamente en tres zonas: una zona glomerular exterior, una zona fasciculada intermedia y una zona reticularis interior. La médula suprarrenal está compuesta de racimos apretados de células cromafines, que están dispuestos alrededor de los vasos sanguíneos. Cada grupo de células cromafines recibe innervación autonómica directa.

Al igual que otras glándulas endocrinas, las glándulas suprarrenales están muy vascularizadas. Tres arterias suprarrenales independientes suministran sangre a cada glándula suprarrenal. Una surge de la

arteria frénica inferior, otra de la aorta y una tercera es una rama de la arteria renal. El drenaje venoso pasa a través de una vena suprarrenal hacia la vena cava inferior para la glándula suprarrenal derecha y a través de la vena suprarrenal que drena en la vena renal izquierda para la glándula suprarrenal izquierda.

Las glándulas suprarrenales están innervadas por neuronas preganglionares de los nervios esplácnicos y fibras de los plexos simpáticos celíacos asociados.

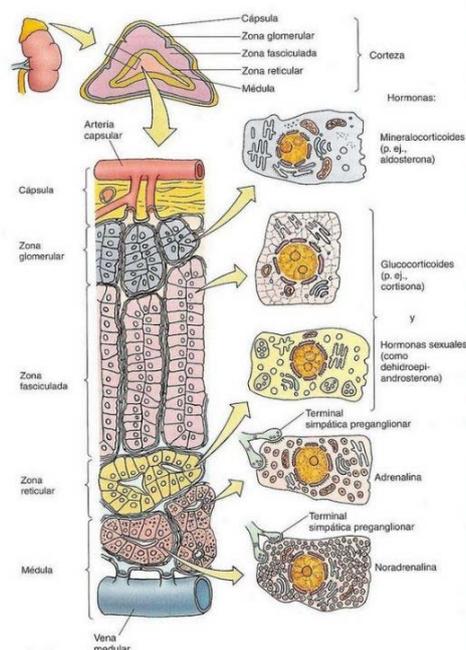


Figura 30. Anatomía e histología de las glándulas suprarrenales.

Corteza suprarrenal

Las células de la **zona fasciculada** de la corteza suprarrenal sintetizan y secretan los glucocorticoides en respuesta a la corticotropina (ACTH) secretada por las células corticotropas de la hipófisis anterior. El **cortisol** es el principal glucocorticoide producido por la corteza adrenal humana; en roedores, que no expresan 17α -hidroxilasa, la corticosterona es el único glucocorticoide adrenal (Alonso et al. 2008).

La ACTH estimula la esteroidogénesis adrenocortical y la secreción por medio de la proteína G-2 del receptor de melanocortina (Altstein et al. 1988). La

Introducción

ACTH también es fundamental para el apoyo trófico de la corteza suprarrenal. En ausencia de ACTH, la corteza suprarrenal sufre apoptosis y pierde la capacidad secretora (Antoni 1993). Por el contrario, la estimulación de ACTH crónica provoca un aumento en el tamaño, número de células, y la actividad secretora de la zona fasciculada (Alonso et al. 2008).

Médula suprarrenal

La médula suprarrenal, es una glándula neuroendocrina, forma el núcleo interno de la glándula suprarrenal. Las células de la médula suprarrenal están inervadas por el nervio esplácnico menor, que contiene los axones preganglionares simpáticos que se originan en la médula espinal torácica inferior. Estos axones pasan a través de los ganglios paravertebrales y el ganglio celíaco sin sinapsis y terminan en las células cromafines de la médula adrenal.

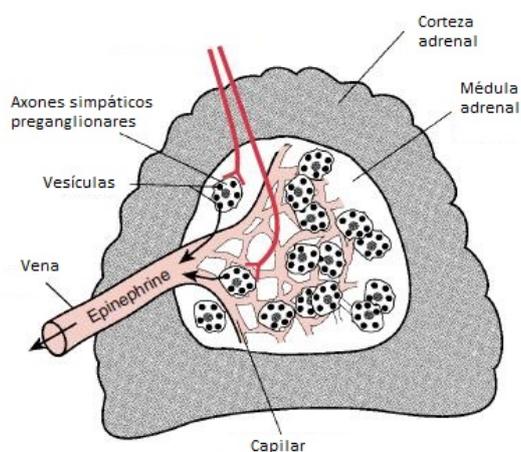


Figura 31. Secreción de epinefrina.

Las **células cromafines** son células ganglionares modificadas que sintetizan epinefrina y norepinefrina en una relación de alrededor de 8:1 y las almacenan en vesículas secretoras. A diferencia de las neuronas, estas células no poseen ni axones ni dendritas sino que funcionan como células neuroendocrinas que liberan la hormona directamente en el torrente circulatorio en respuesta a la activación axonal preganglionar (Figura 31).

B. Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo, vegetativo o visceral regula las funciones de órganos cuya ejecución se inicia o finaliza inconscientemente. Se compone de tres partes:

- El sistema nervioso simpático (toracolumbar)
- El sistema nervioso parasimpático (craneosacro)
- El sistema o plexo entérico (sistema nervioso de la pared intestinal)

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, con pocas excepciones, inervan todos los órganos y funcionalmente son antagonistas. El plexo entérico funciona como un sistema independiente en todo el tracto gastrointestinal, pero está influenciado por los sistemas simpático y parasimpático.

C. Regulación de la respuesta de estrés

Regulación del eje HHA

El eje HHC está estrictamente controlado neural y endocrinológicamente. Los **GC** son fundamentales en la regulación de la magnitud y duración de la activación del eje (Keller-Wood et al. 1984), inhibiendo su actividad después de la exposición al factor estresante. Los efectos neuroendocrinos del CRH también están modulados por unas **proteínas de unión al CRH** que se encuentran en la circulación sistémica y en la glándula hipófisis (Westphal et al. 2006).

Los **GC** son el principal regulador inhibitorio (Perez-Castro et al. 2012) (Figura 32). El NPV expresa densamente **receptores de glucocorticoides (GCr)**, así como numerosas regiones del cerebro implicadas en la regulación del eje HHA, todo lo cual contribuye a la regulación por realimentación (Reul et al. 1985; De Kloet et al. 1987; Jankord et al. 2008). Como es necesario limitar temporalmente la secreción de GC, la actividad del eje HHA se controla por **realimentación negativa**, un proceso en el que los productos finales de la respuesta al estrés, en este caso los GC, inhiben su propia liberación. La reali-

mentación mediada por los GC puede ser por mecanismos genómicos y no genómicos (Groeneweg et al. 2011; 2012).

1. La **realimentación inhibitoria rápida no genómica del eje HHA**, está mediada al menos en parte por los GCr en el núcleo NPV, que actúa por un mecanismo dependiente de cannabinoides mediante el cual reduce rápidamente tanto la actividad neuronal como la liberación de GC (Myers et al. 2012).
2. La **realimentación diferida o retardada, presumiblemente por mecanismo genómico**, mediada por receptores glucocorticoides (RG) del prosencéfalo, actúa también en el tronco encefálico atenuando la entrada excitadora neuropeptidérgica al NPV a través de la aceleración de la degradación del ARNm, que proporciona un mecanismo para atenuar las futuras respuestas al estrés.

Así pues, los GCs tienen varios interruptores de realimentación, trabajan a través de múltiples neurocircuitos y mecanismos de señalización para coordinar la actividad del eje HHA según las necesidades globales de los diferentes sistemas del organismo (Myers et al. 2012).

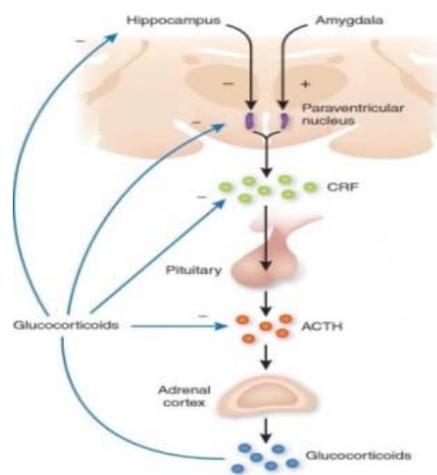


Figura 32. Eje HHA bajo control excitador de la amígdala e inhibitorio del hipocampo.

El otro mecanismo de control de la respuesta a una agresión es **neuronal** (Figura 33). Las neuronas hipofisiotropas del NPV reciben diferentes aferencias de múltiples zonas del sistema nervioso central, básicamente: **tronco del encéfalo, lámina terminalis, otros núcleos hipotalámicos y el sistema límbico** (Herman et al. 2003). Estas neuronas procesan información de un amplio rango de sensores que influyen la expresión y liberación de CRH.

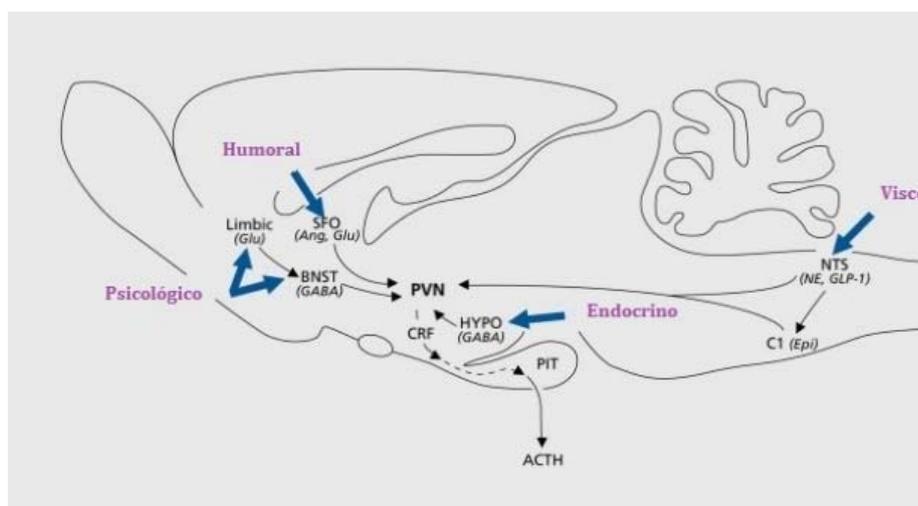


Figura 33 . Zonas del sistema nervioso y neurotransmisores que dan inervación aferente a la zona parvocelular medial del NPV. Adaptado de Smith (2006).

HYPO: hipotálamo; PIT: hipófisis.

núcleo paraventricular (NPV). Los grupos celulares del núcleo del tracto solitario (NTS) y el bulbo raquídeo (C1) transmiten información visceral al NPV, noradrenérgica (NE), adrenérgica (Epi), y mediante neuronas que contienen un péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Diferentes núcleos hipotalámicos (HYPO) codifican información de los sistemas endocrinos y envían principalmente proyecciones gabaérgicas (GABA). Determinados grupos celulares de la **lámina terminalis** transmiten información relativa a la composición osmótica de la sangre a través de neuronas glutamatergicas (Glu) y angiotensinérgicas (ANG). Por su parte, el **sistema límbico** (hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala) contribuyen a la regulación de las neuronas NPV a través de las neuronas intermediarias del lecho del núcleo de la estría terminal (BNST) (Smith et al. 2006).

En la figura 33 se representan las principales regiones cerebrales y los grupos de neurotransmisores que suministran inervación aferente a la zona parvocelular medial del

1.8 Efectos adversos de la respuesta a la agresión quirúrgica

Una respuesta a una agresión quirúrgica normal, equilibrada y bien controlada en pacientes previamente sanos casi siempre resulta en una **recuperación** sin complicaciones. Pero la respuesta a la agresión quirúrgica es muy compleja. Se desencadena por fenómenos de lesión tisular y de isquemia-reperfusión, se producen muchas interacciones celulares y se liberan gran cantidad de mediadores, que a veces son responsables de muchos **efectos indeseables**, como la trombosis microvascular, disfunción mitocondrial, necrosis y apoptosis celular y eventualmente disfunción de órganos (Stahel et al. 2010) (Figura 34). Se sabe que el estado de hipercatabolismo y la mayor demanda de función orgánica después de un traumatismo importante como puede ser la cirugía se ha asociado con **complicaciones postoperatorias** graves, tales como delirio postoperatorio, disfunción cognitiva, infecciones y progresión o recurrencia del cáncer (Angele et al. 2002; Scholl et al. 2012).

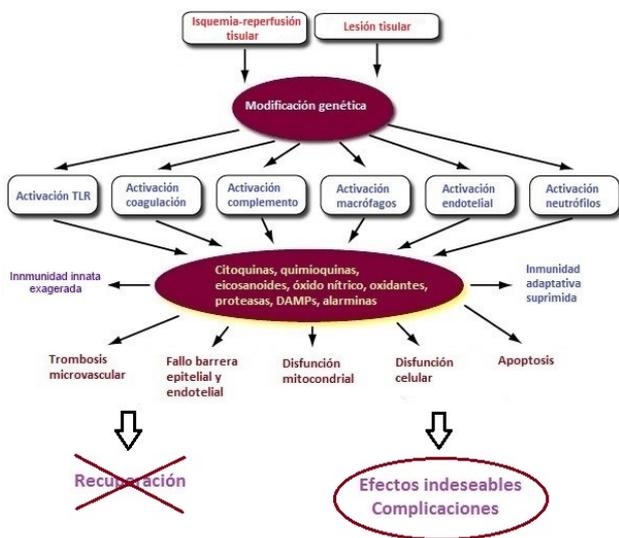


Figura 34. Esquema que representa las reacciones fisiopatológicas a un traumatismo grave. Adaptado de Stahel et al. (2010).

Una **respuesta proinflamatoria** exagerada da lugar a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica exagerada (**SIRS**) (Mannick et al. 2001; Mokart et al. 2002; Giannoudis et al. 2006) y si la magnitud de la agresión quirúrgica es importante,

es posible que se agoten los mecanismos homeostáticos del paciente y se inicie una reacción inmunológica incontrolable que conduzca a la **disfunción orgánica** y eventualmente a un fallo multiorgánico (Giannoudis et al. 1998; Giannoudis et al. 1998).

Por el contrario, una **respuesta antiinflamatoria** compensatoria excesiva puede derivar en **inmunosupresión** con morbilidad postoperatoria significativa asociada a **complicaciones sépticas postoperatorias y progresión tumoral** (Pollock et al. 1987; Sheeran et al. 1997; Lin et al. 2000; Angele et al. 2002; Menger et al. 2004; Hogan et al. 2011) (Figura 35).



Figura 35. Balance de la respuesta a la agresión quirúrgica.

a) SIRS y SMOF

En 1992, en la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Neumología y la Sociedad de Cuidados Críticos (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine - ACCP/SCCM) definieron el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (del inglés SIRS: systemic inflammatory response syndrome), sepsis, sepsis severa, shock séptico y el Síndrome de Disfunción Multiorgánica (del inglés SMOF: systemic multiple organ failure) (Bone et al. 1992). El SIRS se puede **producir** por trauma, infección, inflamación o isquemia. Se **caracteriza** por la producción y liberación local y sistémica de diferentes mediadores tales como las citoquinas pro-inflamatorias, factores de complemento, proteínas del sistema de coagulación, proteínas de fase aguda y mediadores neuroendocrinos y por la acumulación tisular de células

inmunocompetentes (Bone 1996; 1996; Dinarello 2000).

Tabla 11. Parámetros clínicos en SIRS.

Parámetro	Valor
Frecuencia cardiaca	>90/min
Frecuencia respiratoria	>20/min o PaCO2 < 32 mm Hg
Temperatura	>38°C o <36°C
Leucocitos sangre	>12.000/mm ³ ó <4.000/mm ³ ó > 10% células inmaduras

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee.

Las manifestaciones **clínicas de SIRS** incluyen anomalías de la temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, y el recuento de leucocitos. Para hacer el **diagnóstico** de SIRS deben estar presente al menos dos de los cuatro parámetros clínicos (Tabla 11).

La incidencia de SIRS postoperatorio es variable. En pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos la incidencia de SIRS, sepsis y sepsis grave puede llegar al 93%, 49% y 16% respectivamente (Pittet et al. 1995).

El SIRS, independiente de su etiología, tiene la misma **fisiopatología** y discurre por tres etapas (García Lorenzo y Mateos et al. 2008) (Figura 36):

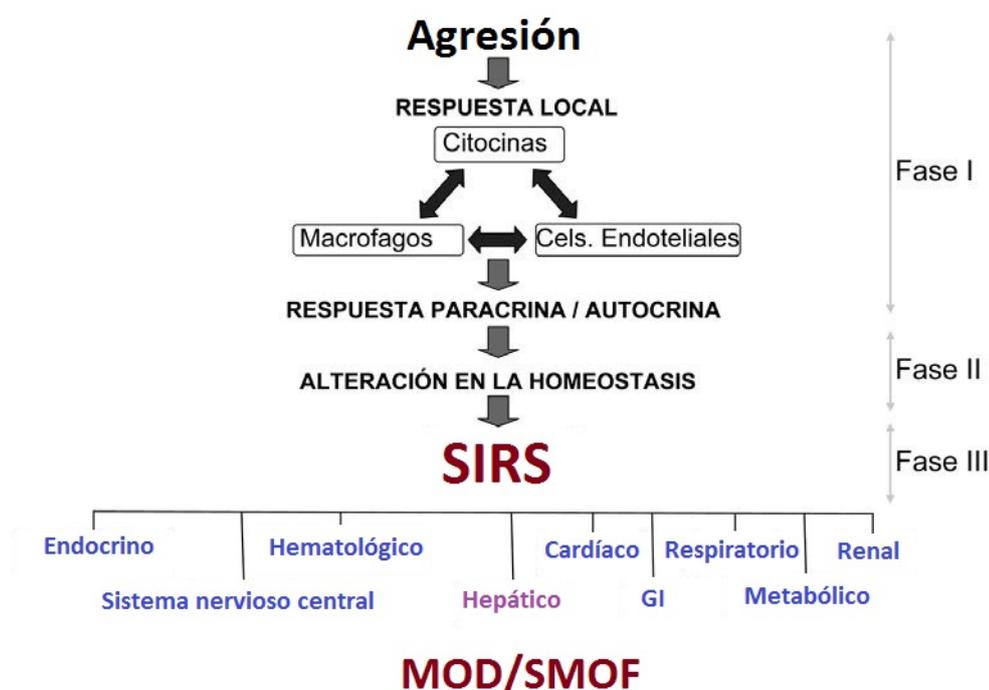


Figura 36. Fases del SIRS/MOD-SMOF. Adaptado de García Lorenzo y Mateos (2008).

- I. Liberación **local** de citoquinas después de una agresión con el objetivo de desarrollar una respuesta inflamatoria, promoviendo así el reclutamiento del sistema reticuloendotelial y la reparación de la herida.
- II. Liberación **sistémica** de pequeñas cantidades de citoquinas locales para mejorar la respuesta local. Esto conduce a la estimulación del factor de crecimiento y el reclutamiento de macrófagos y plaquetas. Esta respuesta de fase aguda está típicamente bien controlada por una disminución de los mediadores proinflamatorios y por la liberación de antagonistas endógenos; el objetivo es el restablecimiento de la homeostasis.
- III. Si no se restaura la homeostasis, se produce una **reacción sistémica significativa**. La cantidad

de **mediadores proinflamatorios** circulantes es mayor que la requerida para el proceso de reparación, lo que provoca una respuesta inflamatoria sistémica anormal. Esto puede resultar en una **lesión endotelial extensa** tanto por el efecto directo de los mediadores como por la interacción leucocito-endotelio. Esta lesión endotelial se caracteriza por la pérdida generalizada de células endoteliales, edema capilar, edema intersticial y disfunción orgánica (Nuytinck et al. 1986; Pretorius et al. 1987; Duran et al. 1989). Por su parte, los **neutrófilos** no sólo se reclutan en el tejido lesionado, también se observa una acumulación y activación sistémica de neutrófilos en otros lugares, especialmente en los pulmones y el hígado (Toft et al. 2000). Los neutrófilos activados liberan por exocitosis enzimas tales como elastasa y mieloperoxidasa (MPO) y son capaces de generar una actividad oxidativa explosiva que puede causar daño en el tejido no lesionado. Esta invasión de neutrófilos activados en estos órganos es la causa principal de daño en los tejidos y órganos secundarios que pueden conducir al desarrollo del **Síndrome de Disfunción Multiorgánica** (Nuytinck et al. 1988; Botha et al. 1995; Bhatia et al. 2006).

La disfunción de órganos se relaciona positivamente con el número de criterios de SIRS, y la presencia de SIRS muestra una asociación positiva con la insuficiencia orgánica, score APACHE III y con la mortalidad (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III) (Rangel-Frausto et al. 1995).

b) Inmunosupresión

El trauma quirúrgico induce un período temporal de inmunosupresión por depresión de la inmunidad celular (Angele et al. 2002) por:

1. Un **descenso en la población de linfocitos T circulantes** (Lennard et al. 1985; Vallina et al. 1996; Giannoudis et al. 2000; Ogawa et al. 2000; Mannick et al. 2001; Menger et al. 2004) y un **desequilibrio de las poblaciones de linfocitos T helper/citotóxicos con predominio de los primeros**, que puede durar hasta dos semanas de postoperatorio (Ogawa et al. 2000). La

función de los linfocitos T también se altera como consecuencia de la cirugía (Shafir et al. 1980; Brune et al. 1999). Se produce una **disminución de la respuesta mitogénica de linfocitos** (Riddle et al. 1967; Daniels et al. 1971; Sakai et al. 1972; O'Mahony et al. 1984; Abraham et al. 1985), **de la proliferación de linfocitos T y la secreción de citoquinas** (IL-2, IFN- γ y TNF- α) (Hensler et al. 1997; Giannoudis et al. 2000; Mannick et al. 2001; Menger et al. 2004). Estas alteraciones son proporcionales al grado de agresión quirúrgica y a la duración de la cirugía (Cristaldi et al. 1997; Leaver et al. 2000).

2. Una alteración cuantitativa y funcional de las **células Natural Killer (NK)**, que puede durar hasta 30 días después de una intervención (Cristaldi et al. 1997; Leaver et al. 2000). Estas alteraciones parecen estar relacionadas con la severidad de la agresión quirúrgica y con el tipo de anestesia (Koltun et al. 1996).
3. **Altera o inhibe la función fagocítica de los neutrófilos** (van Dijk et al. 1982; Frohlich et al. 1997; Kawasaki et al. 2007), **la quimiotaxis de los neutrófilos** (Duignan et al. 1986), **reduce la motilidad de los neutrófilos** (Moudgil et al. 1981; Jensen et al. 1995; Merry et al. 1997) **así como su producción de ácido hipocloroso**, un antimicrobiano importante (Carey et al. 1994).
4. Altera las funciones de los **monocitos y macrófagos, incluyendo la quimiotaxis y fagocitosis** (Chen et al. 2003; Wu et al. 2005). Esta pérdida de función puede relacionarse con la pérdida de expresión del HLA-DR en la superficie de estas células, un componente importante del mecanismo de reconocimiento de antígenos (Brune et al. 1998; Sietses et al. 1999)

Mecanismo de la inmunosupresión

Los principales mecanismos implicados en la depresión de la respuesta inmune mediada por células inducida por la cirugía son, según Hogan (2011):

1. **Desequilibrio citoquínico**. Casi inmediatamente después de la incisión quirúrgica, se produce un aumento en las citoquinas inflamatorias

- Th1 y corticosteroides. Sin embargo, tan solo dos horas después de la cirugía, estas citoquinas Th1 comienzan a disminuir con un aumento simultáneo de citoquinas inmunosupresoras Th2 (Angele et al. 2001). El desequilibrio de las citoquinas es un factor contribuyente importante para el trastorno de la inmunidad celular y la susceptibilidad a la infección (Angele et al. 2002; Menger et al. 2004), de hecho, se sabe que el aumento postoperatorio en los niveles de IL-10 en suero se correlaciona con el desarrollo de sepsis y fracaso multiorgánico (Giannoudis et al. 2000; Mannick et al. 2001).
2. Los **glucocorticoides** suprimen la inmunidad mediada por células (Larsson 1980; Arya et al. 1984). El **cortisol** interfiere con la producción de citoquinas, prostaglandinas e histamina, impide la agregación de macrófagos y neutrófilos en el sitio de la lesión y disminuye la fagocitosis. Además, induce la apoptosis en los linfocitos T y promueve el predominio de células Th2 (Jameson et al. 1997; Desborough 2000; Ogawa et al. 2000). La respuesta de Th2 resulta en una función deficiente de las células "Natural Killer" y la capacidad para eliminar las infecciones microbianas (Lin et al. 2000; 2010).
 3. Aumento de la liberación de **prostaglandinas y leucotrienos** por los macrófagos que conduce a niveles plasmáticos elevados de eicosanoides (Johnston et al. 1976). La **prostaglandina E2** inhibe la función inmune mediada por células (Plaut 1979; Bonta et al. 1982).
 4. La liberación de **catecolaminas**, adrenalina y noradrenalina, desde las terminales nerviosas tiene efectos predominantemente inmunosupresores. Estos efectos están mediados por la interacción de las catecolaminas con receptores adrenérgicos, predominantemente del subtipo β_2 , presentes en la superficie de las células inmunes (Elenkov et al. 2000; de Coupade et al. 2004).
 5. Los **anestésicos y analgésicos utilizados en el peroperatorio**, como el propofol y los opioides, pueden tener un efecto tóxico directo sobre los componentes del sistema inmune.
 6. La **hiperglucemia peroperatoria** ejerce efectos pro y anti-inflamatorios y es un importante

predicador de efectos adversos y complicaciones post-quirúrgicas. La hiperglucemia aumenta la susceptibilidad a la infección y altera la cicatrización de las heridas al deteriorar la función leucocitaria, disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno, promover la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y aumentar la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular (Salo 1992; Meiler 2006; Kurosawa et al. 2008).

7. La **transfusión de sangre alogénica** reduce la respuesta inmunitaria celular de los pacientes, por un mecanismo conocido como **inmunomodulación asociada a la transfusión** (del inglés Transfusion-related Immunomodulation - **TRIM**), probablemente asociado a la producción de citoquinas antiinflamatorias (respuesta Th2) (Salo 1992; Kehlet 1997; Menger et al. 2004; Meiler 2006; Kurosawa et al. 2008).

Comprender los componentes inmunes opuestos de la respuesta a la agresión, predominio citoquínico Th1 y Th2, o sea, inflamación exagerada y después inmunosupresión, puede ayudar a predecir el desarrollo de complicaciones y el papel de los inmunomoduladores en la prevención de la disregulación inmunoinflamatoria (Salo 1992; Lin et al. 2000; Menger et al. 2004).

Consecuencias clínicas de la inmunosupresión inducida por la cirugía

Infección y alteración en la cicatrización

La inmunosupresión temporal postcirugía por depresión de la inmunidad celular puede aumentar la susceptibilidad postoperatoria a **complicaciones infecciosas y sepsis** (Ordemann et al. 2001; Angele et al. 2005). Los glucocorticoides y las catecolaminas pueden retardar la fase inflamatoria de la **cicatrización de la herida** disminuyendo las citoquinas proinflamatorias, enzimas metaloproteinasas en la matriz inflamatoria, la infiltración de neutrófilos y péptidos antimicrobianos y aumentando la hipoxia tisular (Padgett et al. 2003; Glaser et al. 2005; Gouin et al. 2011).

Progresión tumoral postoperatoria

El **trauma o la simple manipulación quirúrgica** y los procesos de curación de la herida concomitante inducen cambios locales y sistémicos, entre ellos el deterioro de la integridad del tejido, inflamación, angiogénesis, secreción de factores de crecimiento, inmunosupresión y la producción de mediadores de la inflamación y los factores angiogénicos. Esto puede conducir al desprendimiento, crecimiento o adhesión de las células tumorales, todo lo cual aumenta la posibilidad de que células tumorales exfoliadas desarrollen depósitos neoplásicos secundarios (Melamed et al. 2003; Ben-Eliyahu et al. 2007; van der Bij et al. 2009; Lejeune 2012). También se sabe que los pacientes oncológicos sometidos a **múltiples cirugías**, tienen un pronóstico peor (Colacchio et al. 1994); probablemente estos pacientes no puedan compensar múltiples agresiones quirúrgicas a sus estados inmunes ya frágiles. Durante este período peroperatorio es cuando mayor riesgo existe para el desarrollo de metástasis y crecimiento del tumor primario (Colacchio et al. 1994; Ben-Eliyahu et al. 1999).

c) Disfunción cognitiva postoperatoria

Disfunción cognitiva posquirúrgica (DCP) es un contribuyente importante a la morbilidad y la mortalidad post-quirúrgica, especialmente en los ancianos (Sauer et al. 2009). En la **patogénesis** del delirio y el deterioro cognitivo postoperatorio se han implicado procesos inflamatorios. Las citoquinas inflamatorias, especialmente **IL-6 e IL-8**, tienen su papel en el desarrollo de **delirio**. Probablemente la estimulación inmune periférica (por ejemplo, cirugía, infección) provoque inflamación del cerebro. Se sabe que los pacientes con delirio tienen niveles más elevados de IL-6 en comparación con los pacientes sin delirio. Sin embargo, no todos los pacientes con un aumento de los niveles de IL-6 e IL-8 desarrollan delirio. Aunque la patogenia de la DCP no está establecida, parece que puede tener sus raíces en la respuesta inflamatoria neurológica provocada por la cirugía (Sanders et al. 2010). La liberación periférica de citoquinas producida durante la cirugía, especialmente **IL-1 β , TNF- α e IL-**

6, llegan al SNC a través de zonas relativamente permeables de la barrera hematoencefálica como las regiones periventriculares (Wan et al. 2007; van Munster et al. 2008). Las células de microglia, en respuesta a estas citoquinas, secretan citoquinas adicionales creando un estado inflamatorio a nivel central (Wan et al. 2007). En concreto, determinados procesos inflamatorios en el hipocampo parecen ser los responsables de la interferencia de la memoria y deterioro cognitivo después de la cirugía. Además, determinados factores como señales vagales aferentes, la ciclooxigenasa-2, metaloproteinasas de la matriz, el óxido nítrico y factores genéticos también contribuyen a la progresión de DCP (Caza et al. 2008).

Es probable que los pacientes más susceptibles de desarrollar delirio tengan una reserva cognitiva disminuida (por ejemplo, demencia, cerebro de pacientes ancianos) haciéndolos incapaces de compensar la inflamación adicional del SNC (de Rooij et al. 2007). En este sentido, un programa de cirugía *fast track* puede disminuir el riesgo y la duración de la DCP después de la cirugía de colon. (Kurbegovic et al. 2015)

1.9 Modular o Atenuar la respuesta al estrés quirúrgico

La respuesta a una agresión quirúrgica a menudo puede ser perjudicial (Desborough 2000). Lo **ideal** sería mantener los efectos beneficiosos de la respuesta de estrés (por ejemplo, los ajustes homeostáticos que resuelven el estrés y cicatrizan la herida) y atenuar o minimizar los efectos indeseables (por ejemplo, el catabolismo tisular, la disfunción y la insuficiencia orgánica), para disminuir la morbilidad y adelantar la recuperación de los pacientes (Kehlet 2002; Wilmore 2002; Kehlet 2006; Hasselgren et al. 2007). Para esto son **fundamentales** dos cosas:

- 1º. comprender las bases neuro-hormonales de esta respuesta, y
- 2º. mediante diversas técnicas anestésicas y quirúrgicas atenuar o modular dicha respuesta (Brandt et al. 1979; Cruickshank et al. 1990; Baigrie et al. 1992; Tschernko et al. 1996;

Brodner et al. 2001; Kehlet et al. 2003; Hogan et al. 2011; Scholl et al. 2012).

Desde el punto de vista quirúrgico podemos actuar a tres niveles (Figura 37):

- A. Preoperatorio
- B. Intraoperatorio, y
- C. Postoperatorio

Preoperatorio

Los esfuerzos para reducir los efectos negativos de la cirugía y la anestesia se deben iniciar en el **período preoperatorio**. El **apoyo y asesoramiento** emocional efectivo, así como el uso adecuado de la **premedicación**, cuando sea necesario, reducen el estrés psicológico preoperatorio.

En los pacientes con comorbilidad, **optimizar su situación general**. El **control estricto de la glucosa** puede revertir o prevenir los efectos nocivos de la hiperglucemia. La **insulina** contribuye al mantenimiento de la euglucemia que es importante para reducir la morbilidad en cirugía (Finney et al. 2003; Schneider et al. 2004; Lanspa et al. 2013), y puede disminuir el estrés quirúrgico y la disfunción orgánica debido a su efecto anti-inflamatorio y antiapoptótico (Jeschke et al. 2004; Meiler 2006).

Es importante evitar la preparación mecánica del colon y el ayuno preoperatorio prolongado, de la misma forma que utilizar el acondicionamiento preoperatorio con hidratos de carbono por vía oral (Henriksen et al. 2003; Yuill et al. 2005; Svanfeldt et al. 2007).

Intraoperatorio

Es importante un **manejo anestésico con fármacos con poco efecto residual** que faciliten la ingesta y movilización precoz. La **anestesia intravenosa combinada y la analgesia epidural postoperatoria** son técnicas eficaces para reducir la respuesta catabólica postoperatoria (Holte et al. 2002; Kehlet 2006) y el íleo postoperatorio (Holte et al. 2002; Kehlet et al. 2003; Kehlet 2008).

También es esencial garantizar la adecuada perfusión tisular y mantener la temperatura orgánica, evitando la **hipotermia** intraoperatoria (Sessler 2001; Wong et al. 2007) y hacer un **manejo restrictivo de fluidos peroperatorios, pero racional, sin caer en hipovolemia funcional** con la consiguiente respuesta hormonal vasoactiva exagerada (Holte et al. 2004; Holte et al. 2006; Holte et al. 2007), ya que cada vez hay más pruebas de que el exceso de líquido puede aumentar la morbilidad (Grocott et al. 2005; Holte et al. 2006). La **deshidratación e hipotermia** también contribuyen a la activación del eje HHA y por consiguiente la inmunosupresión.

Debido a que la magnitud de la respuesta de estrés quirúrgico se relaciona con el grado de la lesión quirúrgica, parece lógico emplear una **técnica lo más depurada posible y mínimamente invasiva** cuando sea clínicamente factible. La **cirugía mínimamente invasiva** limita el trauma quirúrgico. Esto se traduce en una mejor conservación de subpoblaciones de linfocitos, la función de neutrófilos y de la inmunidad mediada por células (Bessler et al. 1994; Kehlet et al. 1998). Esta preservación del sistema inmunológico puede contribuir a la menor tasa de complicaciones post-operatoria y menor estancia en el hospital que sufren los pacientes sometidos a procedimientos laparoscópicos, cuando los realizan cirujanos experimentados (Basse et al. 2003; Wang et al. 2012).

Es fundamental, **evitar el uso de vías venosas centrales, SNG, drenajes innecesarios y sondas vesicales prolongadas**, ya que no cumplen prácticamente ninguno de los objetivos que justificaron su uso tradicionalmente, no ayudan a la movilización precoz e independencia de los pacientes y pueden ocasionar morbilidad.

Postoperatorio

Postoperatoriamente, es importante la **nutrición oral precoz** (Andersen et al. 2006) facilitada por antieméticos (Apfel et al. 2004; Gan et al. 2007) e intervenciones anti-íleo (Mattei et al. 2006; Kehlet 2008), así como, la **movilización postoperatoria precoz**.

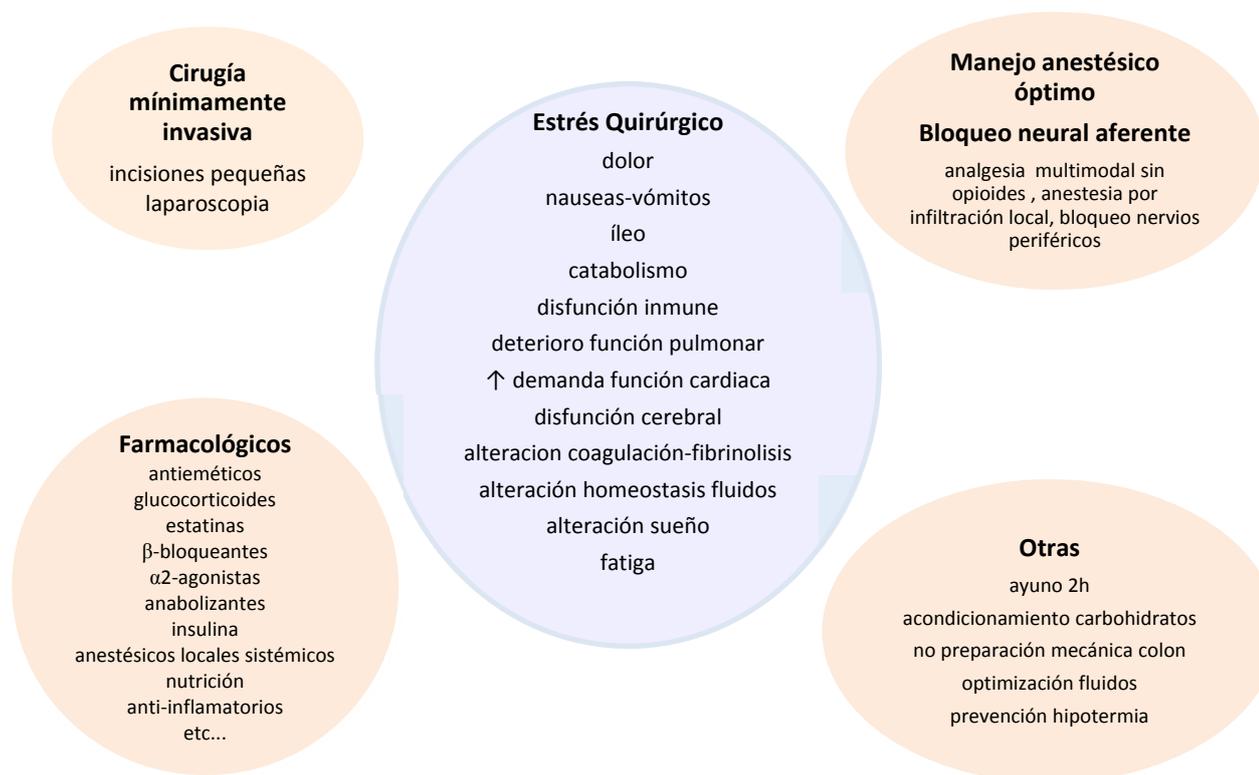


Figura 37. Principios para la modulación de la respuesta al estrés peroperatorio. Adaptado de Kehlet y col (2008)..

El **control del dolor adecuado** influye decisivamente en la intensidad de la respuesta a la agresión quirúrgica (Grossi et al. 1999; Joshi et al. 2005) y puede minimizar el efecto inmunosupresor de la cirugía. Se sabe que entre el sistema nervioso e inmune se crea un bucle de realimentación positiva, de tal forma que el aumento de la producción de citoquinas pro-inflamatorias contribuye a un dolor más severo y viceversa. Los pacientes que experimentan una analgesia adecuada, tienen menores niveles de citoquinas pro-inflamatorias y un aumento de la actividad linfocitaria (Beilin et al. 2003). La **analgesia epidural** puede reducir la inmunosupresión inducida por el estrés en pacientes sometidos a la cirugía abdominal (Ahlers et al. 2008). Los **opiáceos** tienen efecto directo supresivo sobre la actividad de células inmunes, aunque también se ha demostrado que dosis analgésicas de **morfina** reducen significativamente el efecto promotor de extensión tumoral de la cirugía (Page et al. 2001); la razón de este efecto contradictorio no está clara. El **tramadol**, un opioide sintético,

tiene menos efectos inhibidores sobre las células fagocíticas que las opiáceos convencionales (Beilin et al. 2005) mientras que la **buprenorfina** parece mostrar un efecto neutro sobre el sistema inmune (Pergolizzi et al. 2010). Los fármacos **anti-inflamatorios no esteroideos** a parte de tener propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, reducen la inmunosupresión inducida por prostaglandina E₂, y por lo tanto, su uso se considera adecuado para reducir al mínimo la efecto inmunosupresor de la cirugía (Mahdy et al. 2002).

Otras medidas

Desde hace años se están investigando gran cantidad de **fármacos** para reducir o modular la respuesta de estrés. Entre estos están los **glucocorticoides** que tienen un papel importante en procedimientos menores para reducir el dolor, las náuseas y los vómitos (Andersen et al. 2007; Holte et al. 2009). El uso de agentes **anabólicos como la oxandrolona y la GH** en ciertos pacientes de alto

riesgo (quemaduras, fractura de cadera) pueden acortar la rehabilitación postoperatoria (Finney et al. 2003; Tsuda et al. 2004; Allou et al. 2010).

Las **estatinas** (Kersten et al. 2006; Hasenberg et al. 2009; Singh et al. 2012; de Waal et al. 2015) y los **β -bloqueantes** (Dykhno et al. 1954; Ramaswamy et al. 1986; Watcha 2000; Fleisher 2009) pueden disminuir la mortalidad en ciertos pacientes de alto riesgo. Los **anestésicos locales, α_2 -agonistas como la clonidina** (Wan et al. 2007) y **β -bloqueantes** atenúan de manera efectiva las señales nociceptivas y la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico (Kehlet 1997; Homburger et al. 2006; Meiler 2006).

La **indometacina** puede inhibir el efecto antiinflamatorio de la PGE_2 y atenuar la inmunosupresión, la alimentación con una dieta de aceite de pescado rico en **ácidos grasos omega-3** (se sabe que inhibe la síntesis de la prostaglandina E_2 a través de la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico) normaliza la función de los macrófagos tras la hemorragia (Ayala et al. 1995). La hiperinflamación inicial se puede atenuar con la administración de sustancias antiinflamatorias, tales como **factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), hydroxyethyl-almidón, pentoxifilina** (Menger et al. 2004) o **grelina** (Takata et al. 2014). Los **anestésicos locales sistémicos** como la lidocaína, mediante una acción antiinflamatoria que modularía la respuesta a la agresión quirúrgica, pueden mejorar la analgesia postoperatoria, acelerar la recuperación de la funcionalidad gastrointestinal y acortar la estancia, (Herroeder et al. 2007; Marret et al. 2008; McCarthy et al. 2010).

El uso de **inmunoestimulantes e inmunomoduladores** puede minimizar el efecto inmunosupresor de la cirugía y reducir el riesgo de complicaciones infecciosas y de diseminación metastásica. La **flutamida** (un bloqueador del receptor de andrógenos) actúa como inmunomodulador, ayuda a restaurar las respuestas inmunes deprimidas después de un trauma y la hemorragia severa, y se asocia con un aumento de las tasas de supervivencia después de la sepsis (Angele et al. 1997).

La administración de **interleuquina-12 (IL-12)**, en algunos estudios en animales ha demostrado efectos antineoplásicos (Brunda et al. 1993; Brunda et al. 1996; Smyth et al. 2000; Elzaouk et al. 2006; Diaz-Montero et al. 2008), mediante el aumento la producción de interferón- γ (Colombo et al. 2002) y la regulación positiva de la inmunidad específica mediada por células T (Kobayashi et al. 2002). En la clínica existe evidencia de que la administración de IL-12 antes de la cirugía estimula la inmunidad mediada por células y mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer colo-rectal y cáncer de páncreas (Brivio et al. 1999; Caprotti et al. 2008), mediante el aumento en el número de células NK dependiente de la IL-12 (Schwartz et al. 2008). La administración de **interferón gamma (IFN- γ)** puede contrarrestar la desactivación de los monocitos (Menger et al. 2004). Otros estudios en animales han demostrado que la administración peroperatoria de **IFN-2b** también puede inhibir el desarrollo de metástasis después de la cirugía y aumentar las tasas de supervivencia (Dithmar et al. 2000; Moschos et al. 2006; Panasiti et al. 2008).

Otras medidas inmunoprotectoras que se pueden emplear son un **uso juicioso de las transfusiones y el uso de sangre pobre en leucocitos**, siempre que sea posible, por sus efectos adversos sobre la inmunidad celular (Salo 1992; Kehlet 1997; Kendall et al. 2000; Menger et al. 2004; Meiler 2006; Kurosawa et al. 2008).

Se sabe que auditar y comprobar que las circunstancias en las que se va llevar a cabo una intervención quirúrgica mediante el "checklist", disminuye la morbilidad y los efectos adversos (Bliss et al. 2012; Myers et al. 2015; Russ et al. 2015; Russ et al. 2015).

Del mismo modo, las técnicas de relajación perioperatorias mediante musicoterapia, disminuyen la ansiedad preo y postoperatoria y el dolor postoperatorio (Bradt et al. 2011; Bradt et al. 2013; Hole et al. 2015)

2. CIRUGÍA TRADICIONAL

El cuidado peroperatorio tradicional o convencional descansa en unos **pilares** basados en la experiencia práctica transmitida entre los cirujanos durante generaciones (Kehlet et al. 2008). Asume que

es **inevitable** la respuesta a la agresión quirúrgica y que no es necesario intervenir en su desarrollo, a pesar de que sabemos que **provoca** disfunción orgánica, dolor, náuseas-vómitos, íleo, hipoxemia, alteraciones del sueño, fatiga, inmovilización y desnutrición (Kehlet 1997) (Tabla 12).

Tabla 12. Cuidado tradicional en cirugía colo-rectal

PREOPERATORIO	
Información y Optimización	Información variable sobre preparación de colon, catéteres, drenajes, sondas, estancia, morbilidad, mortalidad, efectos adversos.
Preparación mecánica colon	Con soluciones orales de fosfato sódico (fosfosoda) o de polietilenglicol (Golytely) con/sin enemas de limpieza.
Ayuno	6-8 horas antes de la intervención
Acondicionamiento con carbohidratos	No se aporta
Profilaxis náuseas y vómitos	No es habitual. Profilaxis simple o doble a demanda.
Profilaxis antitrombótica	Anticoagulantes según las guías y recomendaciones.
Profilaxis antibiótica	Profilaxis antibiótica parenteral 30-60 minutos antes de la incisión según las guías y pautas locales
INTRAOPERATORIO	
Medicación preanestésica	Benzodiazepinas media-larga duración (clorazepato dipotásico) noche previa a intervención quirúrgica. Uso habitual de benzodiazepinas (midazolam) a la llegada al quirófano
Medicación anestésica	<u>Hipnótico</u> : Propofol/sevoflurano <u>Analgesia</u> : Opiáceos <u>Relajación</u> : Relajantes musculares No se es tan estricto en la duración de acción y efectos residuales
Catéter epidural	Uso esporádico de catéter epidural <u>LUMBAR</u>
Sueroterapia peroperatoria	<u>Precarga</u> de volumen en caso de inserción de catéter epidural <u>Intraoperatorio mantenimiento</u> : 10-15 ml/kg/h • Uso preferente de cristaloides <u>Postoperatorio</u> : 125 ml/hora/24 horas hasta reinicio ingesta oral
Prevención de la hipotermia	A demanda
Abordaje quirúrgico	Laparotomía media o laparoscopia
Sonda nasogástrica	Rutinaria hasta recuperación íleo postoperatorio
Drenajes	Rutinario 1 ó 2 en zona quirúrgica; durante 4 ó 5 días
POSTOPERATORIO	
Analgesia postoperatoria	Catéter epidural, si disponemos de él Paracetamol+ AINES. Opiáceos mayores (morfina, meperidina) de rescate
Dieta	Dieta absoluta hasta recuperación íleo postoperatorio (tránsito flatos)
Movilización	Reposo absoluto en cama 24-48 horas
Sonda vesical	4 ó 5 días

2.1 Riesgos del manejo convencional

El manejo convencional o tradicional de los pacientes intervenidos quirúrgicamente supone muchos **riesgos** para los pacientes, debido a que la optimización de su situación general y comorbilidades, o

no se hace, o se hace relativamente, implica en general mayor invasividad y limitación de actividad, ingesta oral y autocuidados para los pacientes y, por tanto, alta probabilidad de morbilidad y efectos adversos, lo cual repercute directamente en la estancia (Tabla 13).

Tabla 13. Factores de riesgo con el manejo tradicional en cirugía colo-rectal

Factor de riesgo	Efecto
Optimización relativa de comorbilidad y disfunción orgánica preoperatoria.	Aumenta morbilidad, mortalidad y estancia postoperatoria . (Cullen et al. 1994)
Enfermo oncológico - Desnutrición	La desnutrición aumenta la morbilidad, la estancia, la mortalidad, las tasas de reingreso , retrasa la recuperación y aumenta el coste hospitalario (Arora et al. 1982; Giner et al. 1996)
Ansiedad	Activación del SNA y activación del eje HHA.
Ayuno preoperatorio 6-8 h	Predispone al estrés metabólico y aumenta la resistencia a la insulina (Thorell et al. 1999)
Preparación mecánica colon	<ul style="list-style-type: none"> • Provoca deshidratación y cambios en el equilibrio líquido y electrolitos. (Holte et al. 2004; Guenaga et al. 2011) • Aumenta el riesgo de complicaciones (Guenaga et al. 2009), tales como íleo postoperatorio prolongado y el riesgo de fuga anastomótica (Slim et al. 2004; Ram et al. 2005; Slim et al. 2009)
Nauseas-vómitos postoperatorios	Provocan deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas y aumentan el riesgo de complicaciones .
Sobrecarga hídrica	Retrasa la recuperación del íleo postoperatorio , prolonga la estancia hospitalaria (Urbach et al. 1999 8855; Jesus et al. 2004 11354), y aumenta los efectos secundarios y complicaciones (Lobo et al. 2002; Lobo et al. 2002; Nisanevich et al. 2005)
Trasfusión sangre - Inmunomodulación asociada a la transfusión	Aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas y probablemente de recurrencia o progresión del cáncer (Nielsen 1995)
Hipoxemia	Aumenta las complicaciones cardiacas, cerebrales y de la herida quirúrgica.
Hipotermia	Aumenta respuesta a estrés y complicaciones cardiovasculares e infecciosas, (Carli et al. 1992; Frank et al. 1995; Frank et al. 1995; Kurz et al. 1996) el sangrado y la necesidad de transfusión (Diaz et al. 2010)
Catéteres-SNG-drenajes-sonda vesical	<ul style="list-style-type: none"> • La SNG ocasiona malestar de los pacientes y retrasa la recuperación del íleo postoperatorio y alimentación oral. No influye en las tasas de fugas anastomóticas, pero aumenta significativamente las complicaciones respiratorias y la estancia hospitalaria (Nelson et al. 2007) • El drenaje rutinario no disminuye la mortalidad, dehiscencia anastomótica clínica o radiológica, infección de la herida, reintervenciones, duración de la estancia hospitalaria o complicaciones extraabdominales (Urbach et al. 1999; Jesus et al. 2004; Karliczek et al. 2006)

	<ul style="list-style-type: none"> • Sonda vesical: puerta de entrada microbiológica. Aumento del riesgo de infecciones de las vías urinarias tras el uso prolongado (Wald et al. 2008) • Vías venosas: puertas de entrada microbiológica • Todas disminuyen la actividad, movilidad e independencia de los pacientes.
Dolor	Amplifica la respuesta de estrés, reflejos autonómicos, náuseas-vómitos e íleo postoperatorio (Kehlet et al. 1993; Kehlet 1994)
Alteraciones del sueño	La cirugía disminuye el tiempo total de sueño, elimina la fase REM del sueño y disminuye las ondas lentas del sueño lo que produce apneas de rebote, hipoxemia nocturna y activación simpática con inestabilidad hemodinámica, disfunción cardíaca y cerebral (Moller et al. 1993; Rosenberg et al. 1994; Gogenur et al. 2004)
Íleo postoperatorio	Ocasiona malestar, retrasa la movilidad y la ingesta oral (Bisgaard et al. 2002; Kehlet et al. 2002)
Nutrición enteral tardía	<ul style="list-style-type: none"> • La nutrición enteral precoz es esencial para disminuir las complicaciones infecciosas (Moore et al. 1992) y revertir el catabolismo (Ziegler et al. 1994). • Ocasiona menos permeabilidad intestinal, retorno precoz de la función intestinal, reducción de la estancia y complicaciones (Bisgaard et al. 2002; Lassen et al. 2008; Lewis et al. 2009; Maessen et al. 2009)
Inmovilización	Aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas y pulmonares, pérdida de masa muscular (Harper et al. 1988) e hipoxemia (Mynster et al. 1996)
Catabolismo-Atrofia muscular	Fatiga postoperatoria (Christensen et al. 1993)

2.2 Indicadores de eficacia, eficiencia y calidad asistencial con el manejo quirúrgico tradicional

Los pacientes sometidos a cirugía colo-rectal abierta tradicionalmente tienen una rehabilitación postoperatoria prolongada con cambios profundos en su función orgánica, que se traduce en unos resultados que han mejorado relativamente poco a pesar de los avances en las técnicas anestésicas y quirúrgicas y en la organización asistencial. Este tipo de cirugía tiene tasas de morbilidad elevadas y estancias postoperatorias largas. Estos resultados postoperatorios pueden explicarse por dos motivos:

- en parte por el hecho de que es cirugía mayor en pacientes que a menudo son de edad avanzada, con múltiples comorbilidades y con frecuencia están desnutridos (Birkmeyer et al. 2006; Polk et al. 2006; Khuri et al. 2007; Main

et al. 2007; Rowell et al. 2007; Schiffner et al. 2007), y

- por los cuidados peroperatorios que reciben nuestros pacientes.

Estancia

La **estancia media postoperatoria** en resecciones cólicas abiertas es variable en la literatura, oscila entre 6-12 días (Macario et al. 1997; Retchin et al. 1997; Schoetz et al. 1997; Chen et al. 1998; Rutledge 1998; Kehlet et al. 2006; Schneider et al. 2012). Si tenemos en cuenta la vía de abordaje quirúrgico, la colectomía segmentaria **electiva** abierta tiene una estancia media entre 8 y 11 días, y la colectomía **laparoscópica** se sitúa entre 7 y 9 días (Raue et al. 2004; Delaney et al. 2008). En **España**, según datos publicados en un estudio multicéntrico, la estancia media postoperatoria después de resección colo-rectal es de 12 días para el colon y

14 días en resección de recto (Rodríguez-Cuellar et al. 2010).

Morbilidad

La tasa de **complicaciones** de la colectomía es desproporcionadamente alta en comparación con otros procedimientos quirúrgicos (Schilling et al. 2008). La colectomía supone aproximadamente el 10% de los procedimientos quirúrgicos, pero aporta una cuarta parte del total de las complicaciones quirúrgicas (Longo et al. 2000; Schilling et al. 2008). Las tasas de complicaciones publicadas después de la cirugía mayor electiva colo-rectal abierta realizada en el contexto de la atención peroperatoria tradicional son variables y oscilan entre el 15-20% (Bokey et al. 1995; Basse et al. 2000),

36% (Schneider et al. 2012) y el 45-48% (Muller et al. 2009; Serclova et al. 2009).

Mortalidad

La mortalidad media después de cirugía resectiva por cáncer colo-rectal está entre el 3-4% (Iversen 2012; Schneider et al. 2012)

Reingresos

La media de reingresos a 30 días después de resección colo-rectal se sitúa entre el 10-16% (Hendren et al. 2011; Wick et al. 2011; Schneider et al. 2012; Tsai et al. 2013).

3. CIRUGÍA *Fast Track*

La **cirugía *Fast Track***, también conocida como **Programas de Rehabilitación Multimodal (PRM)** es un nuevo enfoque en la atención de los pacientes quirúrgicos. Su **objetivo** es reducir, modular o mitigar la respuesta a la agresión quirúrgica y al estrés peroperatorio, la disfunción orgánica y la morbilidad, y por lo tanto acelerar la recuperación postoperatoria (Wilmore et al. 2001; Basse et al. 2004; Fearon et al. 2005; Kehlet 2008; Kehlet et al. 2008). La cirugía *Fast Track* se sustenta en un conjunto de técnicas basadas en la mejor **evidencia** científica (Lassen et al. 2009), para restablecer la homeostasis y función de órgano preoperatoria (Varadhan et al. 2010), sin aumentar los riesgos o la morbi-mortalidad de la intervención quirúrgica (Counihan et al. 2009).

Un PRM es un abordaje **multidisciplinar** del paciente quirúrgico que implica a cirujanos, anestesiólogos, nutricionistas, personal de enfermería y auxiliar y médicos de atención primaria. Este tipo de programas tienen una **trascendencia** difícilmente imaginable, ya que cuestionan dogmas y tradiciones del cuidado peroperatorio (Kehlet et al. 2008). Representan un cambio de paradigma en la atención peroperatoria en dos aspectos fundamentales. En primer lugar, audita las prácticas tradicionales, sustituyéndolas por técnicas basadas en la evidencia cuando sea necesario, y en segundo lugar, abarca todas las fases en el tratamiento del paciente quirúrgico (pre, intra y postoperatorio) (Varadhan et al. 2010).

3.1 Origen y desarrollo de los Programas de Rehabilitación Multimodal

Durante los **años 80-90**, se produjeron cambios importantes en cirugía debido al empleo de anestésicos de acción ultracorta, al desarrollo de técnicas de anestesia regional para el control del dolor y al desarrollo de técnicas de cirugía mínimamente invasiva y laparoscopia. Combinando estos ingredientes el tiempo de recuperación precoz en las unidades de reanimación post-anestésica y recuperación intermedia en las plantas de hospitalización de pacientes era significativamente menor

(Williams et al. 2000; Duncan et al. 2001; Apfelbaum et al. 2002), se redujo la carga de trabajo de enfermería y los costes, y se mejoró la calidad asistencial al recuperar los pacientes mucho antes la situación previa a la cirugía (Watkins et al. 2001; Deutsch et al. 2003; Awad et al. 2006). Esto se denominó ***Fast Tracking Treatment Pathway***, y tuvo su máxima aplicación en la **Cirugía Mayor Ambulatoria**. El resultado natural de esto fue la expansión de este método de trabajo a un número cada vez mayor de procedimientos quirúrgicos que se empezaron a realizar en régimen de **Cirugía de Corta Estancia**, como por ejemplo prostatectomías, pneumonectomías, implantación de prótesis de rodilla y reconstrucciones vasculares periféricas (Disbrow et al. 1993).

En los **años 90** se empiezan a cuestionar pilares clave en el cuidado tradicional en cirugía digestiva, como el ayuno pre y postoperatorio, el uso de drenajes intrabdominales y el reposo en cama forzado ya que resultan innecesarios e incluso perjudiciales en el cuidado de los pacientes quirúrgicos (Bardram et al. 1995; Liu et al. 1995; Moiniche et al. 1995; Bradshaw et al. 1998; Bisgaard et al. 2002; Kehlet et al. 2002; DiFronzo et al. 2003).

Henry Kehlet (Figura 38) en **1996** siendo cirujano del Departamento de Cirugía Gastrointestinal del Hospital Universitario de Hvidovre, en Dinamarca, se da cuenta de que uno de los factores patogénicos clave en la morbilidad postoperatoria, si excluimos los fallos técnicos anestésicos y quirúrgicos, es la respuesta a la agresión quirúrgica y el consiguiente aumento en la demanda de función orgánica (Kehlet 1997).



Figura 38. Henry Kehlet.

Cree que estos cambios en la función del órgano están mediados por la respuesta endocrino-metabólica y la activación de varios sistemas (citoquinas, complemento, metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico, radicales libres de oxígeno) que se producen después del trauma quirúrgico. Por tanto, para entender la morbilidad postoperatoria sería necesario entender el papel fisiopatológico de los diversos componentes de la respuesta al estrés quirúrgico y después podríamos determinar si la modificación de tales respuestas mejoraría el resultado quirúrgico.

De esta manera, Kehlet y su grupo, desarrollaron un **Programa de Rehabilitación Multimodal en cirugía colo-rectal** que actúa en la respuesta a la agresión quirúrgica con el objetivo de evitar efectos adversos y complicaciones postoperatorias (Kehlet et al. 2002).

A partir del 1 de enero de **1998** se instaura rutinariamente el programa de cuidado multimodal en el Servicio de Cirugía Gastrointestinal del Hospital de Hvidovre. En **1999** publican los resultados preliminares tras la realización de 16 resecciones sigmoideas y conseguir una estancia media postoperatoria de 2 días, sin morbilidad en 30 días de seguimiento, excepto 2 casos de cefalea postpunción raquídea (Kehlet et al. 1999). En el año **2000** publicaron una serie de 60 pacientes sometidos a colectomía siguiendo un modelo de analgesia epidural torácica, movilización e inicio de dieta precoz. El programa dio lugar a una notable reducción en la duración de la estancia hospitalaria, con una media de 2 días (Kehlet et al. 1999; Basse et al. 2000; Basse et al. 2001) y mejoró la recuperación funcional relacionada con la respuesta respiratoria y cardiovascular al ejercicio y la pérdida de masa muscular (Basse et al. 2000; Basse et al. 2002; Kehlet et al. 2002; Kehlet et al. 2003; Basse et al. 2004; Hjort Jakobsen et al. 2004; Fearon et al. 2005).

En el año **2001**, con la experiencia danesa como punto de partida, se constituyó el Grupo de Trabajo en Rehabilitación Multimodal en Cirugía (**Enhanced Recovery After Surgery Study Group – ERAS Study Group**), formado por miembros de cinco

centros europeos (Hospital Universitario de Maastricht, Países Bajos; Hospital Universitario Norte de Noruega, Tromsø, Noruega; Karolinska Institute de Ersta Hospital, Estocolmo, Suecia; la Royal Infirmary de Edimburgo, Reino Unido; Hospital Universitario de Hvidovre, Copenhague, Dinamarca) con el fin de desarrollar y avanzar en el programa creado por H. Kehlet y su grupo y unificar criterios que se pudieran aplicar uniformemente en diferentes unidades o servicios quirúrgicos en Europa. En el año **2003** se constituyó la **base de datos** con los registros de los diferentes hospitales. El grupo estuvo alrededor de 1 año examinando la literatura y actualizando el **protocolo** utilizado por el grupo de Kehlet, y desarrolló una modificación del programa basada en la evidencia, con un núcleo definido por más de 20 elementos peroperatorios de atención estándar. Este protocolo fue publicado en el año **2005** (Fearon et al. 2005) y actualizado más tarde (Lassen et al. 2009; Gustafsson et al. 2013). Actualmente el Grupo ERAS se ha ampliado con la inclusión del Nottingham Hospital, el St Marks Hospital de Londres y el Charite University Hospital de Berlín.

En el año **2010** se constituye a “**ERAS Society for the Perioperative Care**” a partir del ERAS Study Group, cuyo objetivo es la investigación y estudio, educación y la implementación de la mejor práctica quirúrgica a nuestros pacientes. Las recomendaciones de “Eras Society” para los pacientes sometidos a cirugía colo-rectal se basa en la evidencia evaluada por el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Se han incorporado **Centros de Excelencia** que cooperan con el ERAS Study Group por diferentes países del mundo. En España actualmente el único centro de excelencia reconocido por el “ERAS Society es el Hospital Universitario “Lozano Blesa”, en Zaragoza, dirigido por el Prof. Dr. José Manuel Ramírez (Figura 39)

El **Grupo Español Rehabilitación Multimodal (GERM)** comenzó a trabajar en abril de 2008 con el principal objetivo de conocer si el programa *Fast*

Introducción

Track se podría implementar en nuestro país y posteriormente analizar los datos obtenidos. El reto era relevante y el GERM decidió poner en marcha un sitio web (<http://www.ftsurgery.com>) que incluiría un sistema en línea para la recogida de datos.

El grupo ha ido creciendo año tras año. La reunión del grupo GERM, acontecida en Zaragoza en marzo de 2014, congregó a más de 150 cirujanos de 50 centros hospitalarios españoles. Durante esta

reunión, se elaboraron nueve protocolos por consenso y se tomaron decisiones relativas a la próxima etapa y objetivos del grupo GERM para los años 2014 y 2015. Su principal área de influencia es España, pero con especial interés en todos los países de habla hispana. El GERM tratará de establecer una relación de trabajo permanente con otras Sociedades, tanto nacionales como internacionales, que trabajen en campos similares para favorecer así el intercambio de conocimientos y la realización de investigaciones comunes.



Figura 39. Distribución mundial del “ERAS Study Group” y Centros de Excelencia. Tomado de www.erassociety.org ([www. http://www.erassociety.org/index.php/about-us/centers-of-excellence](http://www.erassociety.org/index.php/about-us/centers-of-excellence)).

El GERM se ha constituido como **Asociación** en noviembre de 2014 y en la actualidad está en fase de integración en la red de la ERAS Society como “**ERAS Spain Chapter**”. Actualmente se trabaja en rehabilitación Multimodal en Cirugía Hepatobiliopancreática, Urología, Traumatología, Cirugía de la Obesidad, Cirugía de Urgencias, Cirugía Torácica y se ampliará a otras especialidades en el mundo hispanohablante.

En 2013 se establece la colaboración del GERM, diferentes Sociedades Científicas interesadas en la

rehabilitación multimodal postoperatoria y el Ministerio de Sanidad, de la que resulta la elaboración de Via Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (**RICA**). El 15 de septiembre de 2015 se presentó la Via Clínica de manera oficial en la sede del Ministerio de Sanidad, y en marzo de 2016, se celebrará el Iº Congreso GERM, donde se presentarán los protocolos actualizados.

Como resultado de todo lo expuesto, en los últimos años se están realizando un gran esfuerzo y numerosas de investigaciones científicas encaminadas a

evaluar si los cuidados peroperatorios que se prestan a los pacientes quirúrgicos son los mejores que podemos ofrecerles (Kehlet et al. 2008). Actualmente hay en marcha programas de *cirugía Fast Track* en todo el mundo, aunque fundamentalmente en Europa y Norteamérica, y en diferentes

especialidades quirúrgicas como la cirugía cardiovascular, torácica, urología, traumatología, etc... Este tipo de programas los podemos encontrar denominados de diferentes maneras en la literatura (Tabla 14).

Tabla 14. Diferentes denominaciones de los Programas de Rehabilitación Multimodal.

Fast Track Surgery	Henry Kehlet (Hospital Universitario de Hvidovre, Copenhagen, Dinamarca)
Controlled Rehabilitation, Early Ambulation and Diet (CREAD)	CP Delaney y VW Fazio (Cleveland Clinic, Cleveland, USA)
Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)	P Rittler (University Hospital Campus Grosshadern, Munich, Germany)
Enhanced Recovery Pathways (ERP)	Adamina (Adamina et al. 2011)
Enhanced Surgical Treatment & Recovery Programme (ESTReP)	Meale (Meale et al. 2010)

3.2 Programa de Cirugía *Fast Track* o Rehabilitación Multimodal (PRM)

Los Programas de Rehabilitación Multimodal deben tener un **enfoque global**, comunitario, que implique a los servicios de atención primaria y especializada. Deben ser **simples** de aplicar y deben ser conocidos por todos los implicados en el manejo de los pacientes, incluyendo cirujanos, anestesiistas, enfermería y personal auxiliar (Basse et al. 2000; Delaney et al. 2001; Fearon et al. 2005; Kehlet et al. 2008). **Actúan a 3 niveles** (Figura 40): preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. Por lo tanto, para que un PRM funcione, es esencial que:

- El paciente se encuentre en las mejores condiciones posibles **antes de la cirugía**, identificando y optimizando la comorbilidad cuando exista. Idealmente, esto se lleva a cabo por el

médico de atención primaria antes de la remisión al especialista, o, a más tardar, durante la evaluación preoperatoria. En esta etapa es muy importante que el paciente esté bien informado y entienda todas las opciones de tratamiento, y tenga unas expectativas realistas sobre los riesgos y beneficios de la cirugía. Sobre esta base, es sobre la que el paciente debe tomar la decisión de proceder con la cirugía.

- El paciente tenga el mejor cuidado posible **durante y después de su operación** en el control del dolor, disfunción intestinal y la movilización y nutrición postoperatoria, lo que permite un alta precoz.
- El paciente tenga la mejor **rehabilitación postoperatoria**, lo que permite una pronta recuperación, así como un retorno a sus actividades normales previas a la cirugía.

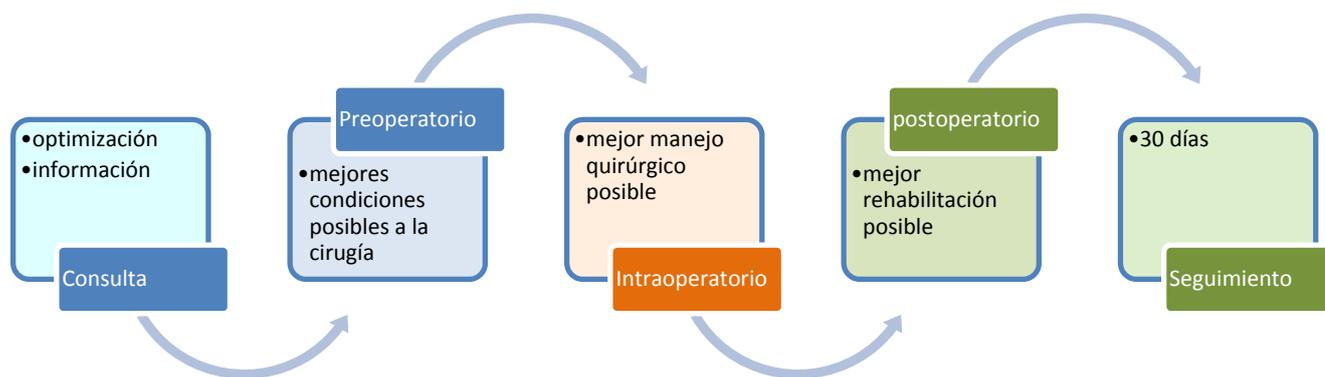


Figura 40. Cronograma de un Programa de Cirugía Fast Track.

Lo ideal es que los pacientes **ingresen** el día de la cirugía, a menos que esté contraindicado. Para esto, son fundamentales dos cosas:

1. Un **Sistema de Evaluación Preoperatoria** que funcione bien, lo que incluye dar información del procedimiento quirúrgico y del programa al paciente para llevar a casa y comenzar el proceso de consentimiento informado.
2. Un **Servicio de Admisión** perfectamente engranado, con un proceso de gestión de camas eficaz que asegure un ingreso en el día. Si estos dos requisitos no están afinados, los pacientes deberían ingresar el día previo a la intervención quirúrgica.

3.3 Elementos de un programa de Cirugía “Fast Track”

Los programas *Fast Track* se componen de intervenciones o **elementos** sistematizados y basados en la evidencia (Kehlet et al. 2003; Khoo et al. 2007; White et al. 2007). Es fundamental que sean **similares** a otros centros de referencia en este tipo de programas para disminuir la variabilidad en la práctica clínica y poder comparar resultados (Fearon et al. 2005; Lassen et al. 2009). Un buen programa de cirugía *Fast Track* debería tener al menos **10 elementos** o intervenciones de los consensuados por el grupo de trabajo en Rehabilitación Multimodal (Fearon et al. 2005; Lassen et al. 2009; Spanjersberg et al. 2011).

Cada elemento individualmente aporta ventajas modestas, pero cuando se utilizan de manera conjunta es cuando muestran un mayor impacto en los resultados (Wilmore et al. 2001; Kehlet et al. 2005)

Los **principales elementos de los programas** de cirugía colónica *Fast Track* son información y optimización preoperatoria, no preparación intestinal, no premedicación, no ayuno preoperatorio prolongado, acondicionamiento con carbohidratos líquidos hasta 2-3 horas antes de la cirugía, anestesia combinada general y epidural torácica y anestésicos de acción corta, evitar la sobrecarga de líquido preoperatorio y la hipotermia, cirugía mínimamente invasiva o laparoscopia, evitar opioides para tratar el dolor, evitar el uso rutinario de drenajes y sondas nasogástricas, la eliminación temprana de los catéteres o sondas vesicales, y alimentación y movilización postoperatoria precoz (Basse et al.



Figura 41. Pilares fundamentales de un Programa de Rehabilitación Multimodal

Los **pilares** fundamentales de los programas de rehabilitación multimodal en cirugía colo-rectal son: información al paciente, preservar la función gastrointestinal, minimizar la disfunción orgánica, control activo del dolor y promover la autonomía del paciente (Adamina et al. 2011) (Figura 41).

2000; Basse et al. 2002; Basse et al. 2004; Fearon et al. 2005; Lassen et al. 2009) (Tabla 15 y 16). El nivel

de evidencia y el grado de recomendación se detallan en la Tabla 17.

Tabla 15. Principales elementos de un Programa *fast Track*

PREOPERATORIO	INTRAOPERATORIO	POSTOPERATORIO
Información - educación	Evitar Medicación preanestésica	Analgesia multimodal
Optimización comorbilidad	Manejo anestésico óptimo	Nutrición precoz
Ayuno preoperatorio	Catéter epidural	Movilización precoz
Acondicionamiento con hidratos de carbono	Prevención de la hipotermia	Sonda vesical retirada precoz
Evitar preparación intestinal	Optimizar Fluidoterapia	Seguimiento, documentación y Auditoria
Profilaxis nauseas-vómitos	Laparoscopia Cirugía mínimamente invasiva	
Profilaxis E. Tromboembólica	Evitar sonda nasogástrica	
Profilaxis antibiótica	Evitar drenajes	

Tabla 16. Elementos y recomendaciones del ERAS Study Group. Tomado de Fearon (2005), Lassen (2009) y Gustafsson (2013).

Fundamento	Recomendaciones
PREOPERATORIO	
<p>Información y educación del paciente</p> <p>La comprensión clara de los cuidados preoperatorios ayuda a aliviar la respuesta al estrés de la cirugía (Egbert et al. 1964; Disbrow et al. 1993; Klapfta et al. 1996; Pasero et al. 2006; Blazeby et al. 2010).</p>	<p>Los pacientes deben recibir información oral y escrita previa al ingreso.</p> <p>Poner énfasis en el alivio del dolor, fisioterapia respiratoria y movilización y nutrición precoz y los criterios de alta.</p>
<p>Optimización comorbilidad</p> <p>La disfunción orgánica preoperatoria aumenta morbilidad, mortalidad y estancia postoperatoria (Cullen et al. 1994).</p> <p>Apoyo nutricional</p> <p>La desnutrición aumenta la morbilidad, estancia, mortalidad, las tasas de reintegro, retrasa la recuperación y aumenta el coste hospitalario (Arora et al. 1982; Giner et al. 1996; Smedley et al. 2004; Shpata et al. 2015).</p>	<p>Optimización médica preoperatoria es necesaria antes de la cirugía (desnutrición, diabetes, hipertensión arterial, cardiovascular, pulmonar, renal y hepático, y cese del hábito tabáquico y del consumo de alcohol).</p>
<p>Ayuno</p> <p>↑ la resistencia a la insulina y empeora el balance de nitrógeno negativo (Nygren et al. 2001; Ljungqvist 2009; Kaska et al. 2010; Smith et al. 2011).</p>	<p>Las guías de consenso de las sociedades Europea y Americana de Anestesia recomiendan líquidos claros hasta 2 horas antes de la inducción de la anestesia y 6-7 horas de alimentos sólidos (2011; Smith et al. 2011).</p>
<p>Hidratos de carbono</p> <p>↓ la resistencia a la insulina (Kaska et al. 2010; Sato et al. 2012).</p> <p>Probablemente disminuya la incidencia de complicaciones (Kaska et al. 2006; Svanfeldt et al. 2007), y acorte la estancia hospitalaria (Nygren et al. 2001; Yuill et al. 2005; Noblett et al. 2006; Smith et al. 2011; Awad et al. 2013).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El acondicionamiento con carbohidratos preoperatorios hasta dos horas antes de la cirugía electiva es seguro para los pacientes, incluidos los diabéticos (Smith et al. 2011). • Los pacientes deben recibir bebidas enriquecidas con carbohidratos antes de la operación de forma rutinaria (Lassen et al. 2009).
<p>Preparación intestinal</p> <p>Provoca deshidratación y cambios en el equilibrio electrolítico y ácido-base (Holte et al. 2004; Slim et al. 2004; Guenaga et al. 2011).</p> <p>No cambia (Guenaga et al. 2009) o aumenta el riesgo de complicaciones, tales como íleo postoperatorio prolongado y aumento del riesgo de fuga anastomótica (Slim et al. 2004; Ram et al. 2005; Platell et al. 2006; Jung et al. 2007; Slim et al. 2009; Fry 2011).</p>	<p>No se recomienda hacer preparación intestinal preoperatoria rutinaria oral de pacientes sometidos a resección colónica electiva por encima de la reflexión peritoneal.</p> <p>Se puede considerar en pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • que necesitan endoscopia intraoperatoria, o • programados para resección rectal cuando está previsto un estoma desfuncionalizante. <p>No hay recomendaciones claras en laparoscopia, aunque lo más razonable es evitarla.</p>
<p>Profilaxis nauseas-vómitos</p> <p>Ocasionan malestar y suponen un riesgo de complicaciones de la herida quirúrgica (sangrado-evisceración), alteraciones hidroelectrolíticas y neumonía por aspiración (Apfel et al. 1999).</p>	<p>Cada paciente deberá recibir profilaxis según los factores de riesgo individual para desarrollar NVPO (Carlisle et al. 2006; Wallenborn et al. 2006).</p>
<p>Profilaxis ETEV</p> <p>Pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal con hospitalización y recuperación prolongada tienen mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas</p>	<p>Los pacientes deben llevar medias de compresión y recibir profilaxis farmacológica con HBPM.</p> <p>Se debe administrar profilaxis ampliada durante 28 días a pacientes con cáncer colo-rectal.</p>

Asepsia Antiseptia	Los pacientes sometidos a cirugía coloproctal tienen alto riesgo de complicaciones sépticas.	Se debe utilizar preparación del campo quirúrgico con clorhexidina-alcohol. Los pacientes sometidos a resección colo-rectal deben recibir profilaxis antimicrobiana con una dosis única de antibiótico iv contra anaerobios y aerobios 30-60 min antes de la cirugía. Se debe administrar dosis adicionales durante operaciones prolongadas de acuerdo con la vida media del fármaco empleado (Nelson et al. 2014). Los pacientes sometidos a resección colo-rectal deben recibir antibióticos orales preoperatorios (Nelson 2011; Cannon et al. 2012; Toneva et al. 2013; Morris et al. 2015)
---------------------------	--	---

INTRAOPERATORIO

Medicación preanestésica	Los ansiolíticos y los hipnóticos de acción prolongada prolongan la recuperación por la incapacidad de beber o movilizar precozmente en el postoperatorio (Caumo et al. 2002). Los ansiolíticos de acción corta no prolongan la recuperación o la estancia (Smith et al. 2003; Walker et al. 2009).	Los pacientes no deben recibir medicamentos que cause sedación a largo plazo, a partir de la medianoche anterior a la cirugía. Se puede aceptar medicación de acción corta en pacientes con mucha ansiedad o para facilitar la inserción del catéter epidural.
Protocolo anestésico	La anestesia general y epidural combinadas mitiga la inmunosupresión postoperatoria (Chen et al. 2015). La analgesia epidural intraoperatoria permite disminuir la dosis de anestésicos generales y bloquea la liberación de hormonas de estrés (Jorgensen et al. 2000), atenúa la resistencia a la insulina postoperatoria (Uchida et al. 1988), reduce la duración del fleo postoperatorio (Jorgensen et al. 2000) y previene deterioro peroperatorio de la función linfocitaria proinflamatoria inducida por el estrés (Ahlers et al. 2008).	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia combinada general y epidural torácico alto y analgesia postoperatoria epidural continua con anestésico local en combinación con dosis bajas de opioides. • Se puede considerar la anestesia inhalatoria de acción rápida como una alternativa a la anestesia intravenosa total.
Hipotermia	La hipotermia se asocia a efectos adversos , aumento de complicaciones y mortalidad (Kurz et al. 1996; Schmied et al. 1996; Frank et al. 1997; Sessler 2001; Qadan et al. 2009; Diaz et al. 2010; Baucom et al. 2015)	Mantenimiento de la normotermia intraoperatoria calentado los gases inhalados, los líquidos utilizados por vía intravenosa y en cavidades, utilizando sistemas de calentamiento cutáneo activo y calentando el material de campo quirúrgico.
Fluidoterapia	La sobrecarga de sodio y líquidos retrasa la recuperación de la función gastrointestinal, prolonga el estancia hospitalaria, aumenta los efectos secundarios y complicaciones (Lobo et al. 2002; Lobo et al. 2002; Nisanevich et al. 2005).	Reposición de fluidos restrictiva evitando la hipovolemia funcional. La reposición intraoperatoria dirigida por mediciones de flujo debe considerarse de forma individual en casos de alto riesgo (Grocott et al. 2005; Bundgaard-Nielsen et al. 2007; Phan et al. 2008; Kehlet et al. 2009).
Laparoscópica / cirugía mínimamente invasiva	Disminuyen la respuesta inflamatoria, la incidencia de complicaciones, estancia y readmisiones (Zerey et al. 2006; Vlug et al. 2009).	Incisiones pequeñas en línea media o transversal. Abordaje laparoscópico si el cirujano es competente con la técnica y tiene resultados al menos equivalentes a la cirugía abierta validados prospectivamente.

Introducción

Sonda Nasogástrica (SNG) No influye en la tasas de fugas anastomóticas. Los pacientes sin sonda nasogástrica tienen menor malestar, recuperan la función intestinal más rápidamente, tienen significativamente menos complicaciones respiratorias y estancia hospitalaria. (Nelson et al. 2007).

La SNG rutinaria después de la cirugía abdominal no cumple ninguno de sus objetivos y por tanto debe abandonarse en favor de su uso selectivo (Verma R et al. 2010). Las SNG puestas durante la cirugía se deben quitar antes de la reversión de la anestesia. Se deben poner si se desarrolla íleo postoperatorio (Nelson et al. 2007).

Drenaje El uso rutinario de drenajes **no** disminuye la tasa de dehiscencia anastomótica, infección de la herida, reintervenciones, duración de la estancia hospitalaria o complicaciones extra-abdominales o la mortalidad (Urbach et al. 1999; Jesus et al. 2004; Karliczek et al. 2006)

No se recomienda usar drenajes de rutina después resección colónica por encima de la reflexión peritoneal. **Si** es recomendable el drenaje a corto plazo (24 horas) después de resecciones anteriores bajas.

Profilaxis íleo El íleo impide el tránsito eficaz del contenido intestinal, retrasa la tolerancia de la ingesta oral y la movilización postoperatoria, y resulta en molestias para el paciente, aumento de la morbilidad y de la estancia postoperatoria (Kehlet 2008; Traut et al. 2008).

- Se recomienda para prevenir el íleo la **analgesia continua con catéter epidural torácico medio-alto** los 2 primeros días del postoperatorio (dosis baja de anestésico local y opiode) y evitar la **sobrecarga de líquidos**.
- El abordaje **laparoscópico** es recomendable si esta validado localmente.
- Evitar la descompresión **nasogástrica**.
- Se puede recomendar la **goma de mascar** (Short et al. 2015), **óxido de magnesio oral y alvimopan** (Traut et al. 2008).

POSTOPERATORIO

Analgesia Un buen **control del dolor** disminuye las complicaciones respiratorias y cardíacas, y facilita la recuperación del íleo postoperatorio (Costantini et al. 2011). La **Analgesia Epidural Torácica** atenúa la respuesta al estrés, la resistencia a la insulina, y reduce la incidencia de complicaciones respiratorias y cardiovasculares (Block et al. 2003; Marret et al. 2007; Taqi et al. 2007; Turunen et al. 2009; Popping et al. 2013) y la mortalidad (Popping et al. 2013).

Los pacientes deben recibir **analgesia epidural continua torácico medio-alto** con combinaciones de dosis bajas de anestésico local y opiode durante aproximadamente 48 horas después de la cirugía electiva de colon y aproximadamente 96 horas después de la cirugía pélvica. Para el **dolor refractario**, deben administrarse bolos epidurales (2012).

Nutrición precoz La nutrición enteral disminuye la permeabilidad intestinal, retorno precoz de la función intestinal, reduce la estancia y las complicaciones (Bisgaard et al. 2002; Andersen et al. 2006; Lassen et al. 2008; Lewis et al. 2009; Maessen et al. 2009).

Se debe alentar a los pacientes a iniciar una **dieta oral** precozmente después de la cirugía. Se deben prescribir **suplementos nutricionales** orales desde el día de la cirugía hasta que se alcanza la ingesta alimentaria proteico-calórica normal. Los suplementos nutricionales orales se continuarán en casa durante varias semanas en pacientes desnutridos.

Movilización temprana Disminuye la resistencia a la insulina, el riesgo de complicaciones tromboembólicas, pulmonares y la pérdida de masa muscular (Harper et al. 1988; Mynster et al. 1996).

Se recomienda sedestación durante al menos 2 horas el día de la cirugía y sedestación-deambulacion 6 horas a partir de entonces.

Sondaje vesical Aumenta el riesgo de infecciones de las vías urinarias tras el uso prolongado (Basse et al. 2000; Wald et al. 2008).

Para la **cirugía de colon**, se recomienda drenaje vesical 24-48h.

En **cirugía pélvica** puede ser necesario el drenaje urinario más prolongado.

El **sondaje suprapúbico** en lugar del sondaje uretral ocasiona menor bacteriuria y mayor satisfacción de los pacientes (McPhail et al. 2006; Niel-Weise et al. 2012)

Criterios de alta Durante el preoperatorio, atender las necesidades especiales de los pacientes y anticipar problemas que pueden retrasar el alta, facilita la recuperación precoz y no aumenta las tasas de reingreso (Andersen et al. 2007).

- Buen control del dolor con analgésicos orales
- Ingesta adecuada de líquidos y sólidos
- Actividad basal adecuada
- Restablecimiento de tránsito intestinal
- Micción espontánea
- Dispuesto a volver a casa.

Seguimiento, documentación y auditoría **Documentar** los resultados definidos después de la implementación de los PRM garantiza las normas de atención e identifica áreas de mejora.
Es esencial **auditar** los objetivos, resultados, eventos adversos y el cumplimiento del protocolo.

Se debe **contactar** con los pacientes 1-2 días después del alta, revisarlos clínicamente a los 7-10 días y a los 30 días del postoperatorio.

Se debe realizar una **auditoría** sistemática para permitir la comparación directa con otras instituciones.

Tabla 17. Nivel de evidencia de los elementos Fast Track

Elementos del PRM	Evidencia	Grado de Recomendación
Preoperatorio		
Información	A	
Optimización-Nutrición	A-B	
Ayuno	A	
Acondicionamiento Hidratos Carbono	A	Alto
No preparación colon	A	
Profilaxis Nauseas-Vómitos	A	
Profilaxis ETEV	A	
Profilaxis AB	A	
Intraoperatorio		
Medicación preanestésica	A	
Protocolo anestésico	A	
Catéter epidural	A	
Fluidoterapia	A	
Normotermia	A	Alto
Laparoscopia o Incisiones mínimas	A	
SNG selectiva	A	
Drenaje selectivo	A	
Íleo	A	
Postoperatorio		
Analgesia	A	
Nutrición precoz	A	Alto
Movilización precoz	A	
Retirada sonda vesical precoz	C	
Seguimiento y Auditoría		

- NE: nivel de evidencia; GR: grado de recomendación
- Las recomendaciones se evaluaron de acuerdo con el sistema desarrollado por el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, Inglaterra (Phillips et al. 2009).
- Recomendación Grado A si está basado en al menos 2 ensayos controlados aleatorios (ECA) de buena calidad ó 1 metanálisis homogéneo de ECA. Otras recomendaciones fueron designadas como recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible.

A. Preoperatorio

En general, los **objetivos** de la evaluación preoperatoria de cualquier paciente que se va a someter a una intervención quirúrgica son: (1) identificar los problemas médicos del paciente, (2) determinar si se necesita más información o realizar pruebas diagnósticas para caracterizar mejor el estado médico del paciente, (3) establecer si el paciente está desde el punto de vista médico en óptimas condiciones, y (4) confirmar la idoneidad del procedimiento previsto.

Información preoperatoria

Se sabe que el miedo, la ansiedad y la angustia excesiva antes de la cirugía se asocian con una recuperación postoperatoria más lenta y más complicada (Kiecolt-Glaser et al. 1998). El **asesoramiento y educación preoperatoria** busca mejorar, aclarar, reforzar y ayudar a interpretar la información con respecto a la cirugía propuesta y sus riesgos, beneficios, alternativas y posibles complicaciones (Fortner 1998). Los pacientes bien informados requieren menos analgesia, tienen menos ansiedad y mejor recuperación (Egbert et al. 1964; Klapfta et al. 1996; Kiecolt-Glaser et al. 1998). La información clara de lo que va a pasar durante la hospitalización, lo que deben esperar y cuál es su papel en el proceso de recuperación deben estar claros para la toma de decisiones y para el proceso de consentimiento informado y además facilita la colaboración del paciente y adelanta la recuperación y el alta.

Es esencial que el paciente tome un **papel activo de su propio cuidado en el preoperatorio**. El asesoramiento previo al ingreso asegurará una comprensión clara de los cuidados preoperatorios y de los objetivos preestablecidos (Egbert et al. 1964; Disbrow et al. 1993; Klapfta et al. 1996; Pasero et al. 2006; Blazeby et al. 2010).

Optimización

La evaluación y optimización preoperatoria tiene por **objeto** reducir el riesgo quirúrgico (García-Miguel et al. 2003) y anticipar posibles complicaciones (Kehlet et al. 2002; van Klei et al. 2002), de

esta forma aumentamos la calidad de la atención preoperatoria

El riesgo de muerte y complicaciones mayores después de la cirugía mayor en la población general es baja: menos del **1%** de todos los pacientes sometidos a cirugía mueren durante el ingreso hospitalario (Niskanen et al. 2001). Sin embargo, la mortalidad en algunos grupos de pacientes puede ser sorprendentemente alta. Esta población se la conoce como "**pacientes de alto riesgo**" y suelen ser pacientes mayores de edad que tienen enfermedades coexistentes graves y se someten a cirugía mayor. Los pacientes de alto riesgo se estima que representan aproximadamente el **10-13%** de todos los ingresos quirúrgicos y son una fuente importante no sólo de mortalidad, sino también de morbilidad y de consumo de recursos (Hendry et al. 2009). Este grupo de pacientes de alto riesgo supone más del **80%** de las muertes postoperatorias (Hendry et al. 2009) y tiene una tasa de mortalidad hospitalaria de aproximadamente el **10-15%** (Pearse et al. 2006).

En este grupo de pacientes es donde actúa la optimización. La evaluación preoperatoria permite una evaluación realista del riesgo de la intervención quirúrgica y da la oportunidad de mejorar el riesgo individual para cada paciente, optimizando el estado general y la función orgánica (Kehlet 2009). Para lograr los mejores resultados en los PRM, es vital que la evaluación y la preparación del paciente remitido para cirugía electiva se inicien en **atención primaria**. Este es el momento ideal para identificar y corregir situaciones que aumentan morbilidad postoperatoria, tales como la anemia, diabetes e hipertensión mal controlada, alteración de la función renal, obesidad, tabaquismo y los bajos niveles generales de aptitud física. Así mismo se debe fomentar una dieta adecuada y ejercicio durante la espera del ingreso en el hospital y, en su caso, remitir al paciente a programas para dejar de fumar, adelgazar y/o programas de ejercicios.

Cardiovascular

La cirugía mayor abdominal está asociada con una marcada respuesta inflamatoria y un aumento asociado en las necesidades de oxígeno tisular que requiere un aumento en el gasto cardíaco. Esta respuesta predispone a los pacientes de alto riesgo a **efectos adversos cardiacos**. La incidencia de eventos adversos cardiovasculares en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, como por ejemplo cirugía colo-rectal, es aproximadamente **1-2%** (Kheterpal et al. 2009). Estos efectos adversos incluyen paro cardíaco, infarto de miocardio (IM) sin elevación del ST, IM con onda Q y arritmias cardíacas. Determinados **antecedentes y comorbilidades** del paciente antes de la operación como la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia ventricular izquierda (FVI), la enfermedad pulmonar, renal y la diabetes, así como la duración, magnitud y el tipo de cirugía tienen un impacto directo en la probabilidad de morbilidad cardiovascular (Fleisher et al. 2009; Kheterpal et al. 2009; Poldermans et al. 2010).

Pacientes de alto riesgo cardiovascular son aquellos que no son capaces de elevar espontáneamente su gasto cardíaco al nivel requerido. Este grupo de riesgo se puede detectar con una buena evaluación clínica y es probable que se beneficie de la optimización antes y durante la cirugía. Las guías del ACC/AHA Task Force proporcionan orientación apropiada basada en la evidencia (Poldermans et al. 2008; Fleisher et al. 2009; Poldermans et al. 2010).

Los pacientes deben ser estratificados según el riesgo cardiovascular, y según esto solicitar pruebas complementarias preoperatorias (ECG, ecocardiograma y/o pruebas de estrés)

Hipertensión arterial (HTA)

En los pacientes quirúrgicos una presión sanguínea sistólica por debajo de 180 mm de Hg y una presión arterial diastólica inferior a 110 mm de Hg (**etapa 1 o etapa 2**), no es un factor de riesgo independiente de complicaciones cardiovasculares en el período peroperatorio (Fleisher et al. 2009). No

obstante, se sabe que un buen control de la hipertensión (< 140/90 mm de Hg o < 130/80 en pacientes con diabetes mellitus o cetoacidosis diabética) está asociada con una reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria cardíaca y accidente cerebrovascular; por tanto, identificar la HTA en la evaluación clínica preoperatoria es una oportunidad para iniciar el tratamiento del paciente, aun cuando es poco probable que tenga un efecto sobre el resultado final de la cirugía programada.

Cuando la presión arterial sistólica y diastólica son superiores a 180 y 110 mmHg, respectivamente (**etapa 3**), lo mejor es posponer la cirugía para iniciar u optimizar la medicación antihipertensiva durante 6-8 semanas, siempre que el riesgo de retrasar la cirugía sea aceptable. (Weksler et al. 2003; Fleisher et al. 2009).

Diabetes

La **prevalencia** de diabetes tipo 2 en algunos estudios supera el **6%** de la población total (Krishnamurti et al. 2001). Si se considera también la “pre-diabetes”, alrededor de un tercio (**34,9%**) de la población entre 20-79 años está afectada.

Otro aspecto importante son los pacientes **diabéticos no diagnosticados**; el porcentaje de personas con diabetes que no saben que tienen la enfermedad puede llegar a casi la mitad de la población (**43,6%**) (Gardete-Correia et al. 2010), y la prevalencia de diabetes no diagnosticada en pacientes ingresados puede llegar al **12%** (Umpierrez et al. 2002). En pacientes sometidos a resección colo-rectal hasta una cuarta parte de los mismos, sin diabetes conocida, tienen una hemoglobina glicosilada (HbA1c) elevada como un indicador de la intolerancia a la glucosa. Estos pacientes también tienen mayor hiperglucemia después de la cirugía, mayores niveles de PCR y más complicaciones, en particular infecciosas (Gustafsson et al. 2009).

El binomio **diabetes-cirugía** es un problema especialmente importante, ya que los pacientes con diabetes tienen riesgo de deterioro postoperatorio del catabolismo proteico y control glucémico y mayor estancia, complicaciones y mortalidad (Pomposelli

et al. 1998; Furnary et al. 1999; Umpierrez et al. 2002; Doenst et al. 2005; Schricker et al. 2005; O'Sullivan et al. 2006).

El **objetivo** principal en el tratamiento de los pacientes diabéticos es lograr resultados equivalentes a los pacientes sin diabetes. Lo ideal es optimizar el control de la glucosa antes de la cirugía en colaboración con el médico de familia, el paciente y el endocrinólogo si es necesario.

Pulmonar

Los pacientes con enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones agudas de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis quística) representan un grupo con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad peroperatoria, especialmente complicaciones pulmonares.

Si se sospecha enfermedad pulmonar en base a la historia o el examen físico y la determinación de la capacidad funcional está justificado realizar una prueba de respuesta a los broncodilatadores y una gasometría arterial para evaluar la presencia de retención de dióxido de carbono. Si hay evidencia de infección, hay que retrasar la intervención y poner el tratamiento apropiado, y debe considerarse el empleo de esteroides y broncodilatadores.

Anemia

Una gran proporción de los pacientes sometidos a cirugía electiva de cáncer colo-rectal tienen anemia ferropénica en el momento del diagnóstico (Lawrence et al. 2006). La **anemia leve** está asociado con una enfermedad en estadio más avanzado y está relacionada con mayor mortalidad, morbilidad y duración de la estancia hospitalaria (Goodnough et al. 2005).

Un nivel preoperatorio de hematocrito y hemoglobina bajo es un factor de riesgo independiente para la **transfusión de sangre** (Dunne et al. 2002) con tasas de transfusión de entre el 10% y 30% en la literatura (Kim et al. 2007). La transfusión de sangre, a parte de ser un recurso caro y limitado, se

asocia con complicaciones potencialmente graves, tales como reacciones transfusionales, transmisión de infecciones, mayores tasas postoperatorias de infección sistémica y recurrencia del cáncer colo-rectal (Kim et al. 2007; Gunka et al. 2013; Talukder et al. 2014). Su uso se asocia a mayor morbilidad, mortalidad, estancia e infecciones en pacientes sometidos a cirugía colo-rectal (Halabi et al. 2013). La transfusión autóloga (después de la **autodonación**) no altera el pronóstico ni aumenta el riesgo de recurrencia del cáncer en comparación con la transfusión alogénica, aunque existe el riesgo teórico de la reintroducción de las células tumorales que pueden afectar al resultado del tratamiento del cáncer (Amato et al. 2006).

Se considera que un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl como el **umbral mínimo preoperatorio**, aunque es probable que corregir grados menores de anemia (Hb <12 g/l en mujeres, <13 g/l en hombres) reduce significativamente la necesidad de transfusión y el consiguiente morbilidad y mortalidad después de la cirugía mayor. La **estrategia** ideal en pacientes con anemia preoperatoria es aumentar los niveles de hemoglobina antes de la operación sin tener que recurrir a la transfusión de sangre intraoperatoria y restringir la pérdida de sangre quirúrgica al mínimo. **Opciones** para el tratamiento de la anemia antes de la cirugía para evitar la transfusión incluyen suplementos de hierro oral e intravenoso, con o sin estimulación con eritropoyetina (Lidder et al. 2007; Devon et al. 2009; Edwards et al. 2009; Hallet et al. 2014).

En cuanto al **umbral de transfusión de sangre**, las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Anestesiología recomiendan transfundir a un nivel de 6 g/dL, pero no a partir de 10 g/dl. En un paciente en el rango de 6-10 g/dl, las decisiones deben tomarse según las circunstancias individuales (comorbilidad, isquemia de órganos, el volumen intravascular, sangrado en curso y riesgo de complicaciones por oxigenación inadecuada).

Nutrición

Aproximadamente el **27-45%** de los pacientes hospitalizados están **desnutridos** (Naber et al. 1997;

Introducción

Pirlich et al. 2003; Westergren et al. 2009), y sabemos que la malnutrición es frecuente entre los pacientes con cáncer gastrointestinal (Correia et al. 2003; Goiburu et al. 2006; Garth et al. 2010) y que el estrés fisiológico de la cirugía aumenta la tasa metabólica.

La desnutrición se asocia con peor **resultado** después de cirugía mayor (Studley 2001), ya que aumenta el riesgo de pérdida de tejido, deteriora la función inmune, ocasiona problemas de cicatrización y disfunción orgánica que resulta en aumento de la morbilidad, la estancia, las tasas de reingreso, retraso en la recuperación, los costos hospitalarios y la mortalidad (Arora et al. 1982; Giner et al. 1996; Correia et al. 2003; Goiburu et al. 2006).

La **evaluación del estado nutricional** de un paciente no es sencilla y no hay consenso sobre el mejor método para evaluar el estado nutricional de los pacientes hospitalizados. Existen varios **sistemas** para predecir el “riesgo” nutricional (Bozzetti et al. 2007):

- Cribado de Riesgo Nutricional (Nutricional Risk Screening [NRS 2002])
- Herramienta Universal de Cribado de la Desnutrición (Malnutrition Universal Screening Tool [MUST])
- Valoración Global Subjetiva (VGS)
- Minievaluación Nutricional (Mini-Nutritional Assessment [MNA])

NRS 2002, MUST y VGS están validados para su aplicación en población hospitalizada y el MNA está especialmente destinado para población geriátrica. La **Escala de Riesgo Nutricional NRS** (Tabla 18) es el que recomienda la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) en pacientes hospitalizados. Esta escala se basa en la edad, gravedad de la enfermedad y el estado nutricional (índice de masa corporal, la ingesta de alimentos, relación pérdida de peso > 5%/tiempo). Según este sistema, cuando están presentes tres o más factores, el resultado de la cirugía mayor es peor (Kondrup et al. 2003) (Tabla 19).

Tabla 18. Cribado de Riesgo Nutricional (NRS)

Puntuación		Leve	Moderado	Severo
		1	2	3
Edad		> 70 años		
Estado Nutricional	IMC		18.5-20.5	< 18.5
	Ingesta (%) requerimientos	ingesta < 50-75%	ingesta 25- 50%	ingesta < 25%
	Pérdida de peso > 5%	3 meses	2 meses	1 mes (> 15% en 3 meses)
Gravedad de la enfermedad		Fractura de cadera, pacientes crónicos con complicaciones agudas (cirrosis, EPOC, hemodiálisis, diabetes, oncología)	Cirugía mayor abdominal , IC-TUS, neumonía grave, tumor hematológico	Lesión craneal, TMO, pacientes en UCI (APACHE > 10)
Puntuación ≥ 3: el paciente está en riesgo nutricional y se iniciará un plan nutricional				

Los **pacientes con una ingesta insuficiente de alimentos**, deben recibir suplementos nutriciona-

les orales entre 5-7 días antes de la cirugía y durante 5-7 días después de la cirugía (Weimann et al.

2006; Stratton et al. 2007). El suplemento más adecuado para la mayoría de pacientes es una **fórmula estándar proteica completa** (Weimann et al. 2006). Están por ver los beneficios de la **inmunonutrición** preoperatoria con fórmulas que contienen arginina, ácidos grasos omega-3 y el ácido ribonucleico en la cirugía gastrointestinal, en cuanto al potencial para reducir la estancia y el coste económico (Weimann et al. 2006; Barker et al. 2013; Sorensen et al. 2014).

Tabla 19. Cribado de Riesgo Nutricional y morbilidad postoperatoria

	NRS	Complicaciones (%)	Infecciones (%)
Cirugía menor	<3	6	2
	>3	10	7
Cirugía mayor	<3	23	13
	>3	58	35

Cuando haya **riesgo nutricional grave** (pérdida de peso > 10-15%/6 meses; IMC < 18,5; valoración subjetiva global Grado C; albúmina sérica < 3 g/dl con función renal y hepática normal), la cirugía debe retrasarse y los déficits nutricionales corregidos tan pronto como sea posible, mediante apoyo nutricional preoperatorio administrado por vía oral si es posible (Weimann et al. 2006; Braga et al. 2009). Este grupo es improbable que siga un programa de cirugía *Fast Track* completo postoperatorio, aunque se puedan aplicar algunos componentes..

Tabaco y alcohol

Fumar y/o consumir alcohol en exceso son factores de riesgo importantes de morbilidad peroperatoria en cirugía electiva y de urgencia. Los **fumadores** tienen reducida la capacidad pulmonar y la función ciliar y aumento de la producción de moco. Las complicaciones peroperatorias más frecuentes relacionadas con el tabaquismo están relacionadas con el deterioro de la cicatrización de la herida, infección de la herida y las complicaciones cardiopulmonares. (Sorensen et al. 2003; Hans et al. 2008). En la cirugía colo-rectal el tabaquismo es un factor

de riesgo de fuga anastomótica después de colectomía izquierda (Baucom et al. 2015). Todos los pacientes propuestos para cirugía deben ser interrogados respecto al consumo de tabaco y asesorados acerca del beneficio que se obtiene mediante el cese del hábito entre 3 y 8 semanas antes de la cirugía (Bluman et al. 1998; Sorensen et al. 2003; Lindstrom et al. 2008; Tonnesen et al. 2009; Baucom et al. 2015).

Los pacientes que abusan del **alcohol** tienen una probabilidad de morbilidad postoperatoria dos a tres veces mayor. Las complicaciones más frecuentes son el sangrado de herida y las complicaciones cardiopulmonares. Un mes de abstinencia preoperatorio reduce la morbilidad postoperatoria, mejorando la función de órgano (Tonnesen et al. 1999; Tonnesen et al. 1999).

Obesidad

Los pacientes obesos tienen significativamente más **complicaciones** postoperatorias (infecciones de la herida quirúrgica y de los tejidos blandos después de la cirugía, trombosis venosas profundas, disfunción pulmonar postoperatoria y alteración metabólica después de la operación). Por otro lado está el gasto sanitario, ya que los pacientes con **Índices de Masa Corporal** (IMC) superiores a 30 kg/m² sometidos a cirugía colo-rectal mayor tienen costos sanitarios significativamente mayores que los que tienen IMC entre 20-24,9 (Tapper et al. 2012). En algunos casos de pacientes con patología benigna, la cirugía debe posponerse para permitir la pérdida de peso por medios médicos o cirugía bariátrica.

Del mismo modo los paciente con IMCs elevados tienen más morbi-mortalidad que los pacientes con IMC normales. (Smith et al. 2014).

Ayuno preoperatorio

Otro aspecto importante de la cirugía colo-rectal tradicional que ha cambiado con el enfoque *Fast Track* es el tiempo de ayuno pre y post-operatorio. El ayuno preoperatorio fue propuesto por primera vez en 1848 después de la primera anestesia fatal,

y se convirtió en dogma durante el siglo pasado (Maltby 2006). Teóricamente, el **objetivo** del ayuno antes de la cirugía tradicional es asegurar un estómago vacío en el momento de la inducción anestésica para reducir el riesgo de aspiración. Tradicionalmente a los pacientes se les instruye para no comer y beber 6-8 horas antes de la cirugía. Esta regla estricta se empezó a cuestionar cuando se demostró que beber líquidos claros hasta dos horas antes de la cirugía no aumentaba el volumen residual de fluido gástrico o la acidez ni el riesgo de regurgitación o aspiración (Brady et al. 2003; Ljungqvist et al. 2003; Soreide et al. 2005; Stuart 2006; Soni 2009; Kaska et al. 2010; Smith et al. 2011). El ayuno prolongado preoperatorio, además de causar molestias innecesarias para el paciente en forma de sensación de sed, hambre y ansiedad, no es la manera óptima de manejar la respuesta catabólica que ocasiona el estrés quirúrgico, caracterizada por resistencia a la insulina y un balance de nitrógeno negativo, (Nygren et al. 2001; Ljungqvist 2009; Kaska et al. 2010; Smith et al. 2011).

Las **guías de las Sociedades Europea** (Smith et al. 2011) y **Americana de Anestesiología** (<http://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/practice-guidelines-for-preoperative-fasting.pdf>) recomienda que los adultos y los niños deben tomar líquidos claros hasta 2 horas antes de la cirugía electiva y todos menos uno de los miembros del grupo de guías consideran que el té o el café con leche (hasta aproximadamente una quinta parte del volumen total) son líquidos claros. Los alimentos sólidos deben estar prohibidos durante 6 horas antes de la cirugía electiva en adultos y niños. Estas recomendaciones se aplican también a pacientes con obesidad, reflujo gastro-esofágico, diabetes y las mujeres embarazadas que no están en trabajo de parto.

Carbohidratos preoperatorios

El acondicionamiento preoperatorio con una bebida rica en carbohidratos (12,6%) a una dosis de 800 ml antes de la medianoche y 400 ml hasta 2-3 h antes de la cirugía (Weimann et al. 2006) ofrece cierta **protección** contra el trauma quirúrgico

desde el punto de vista metabólico, la función cardiaca y el estado psicossomático, no aumenta el volumen residual gástrico y no se asocia con riesgo de aspiración (Kaska et al. 2010; Sato et al. 2012), es posible que reduzca la sensación de hambre y sed y el nivel de ansiedad preoperatoria (Hausel et al. 2001; Sada et al. 2014), y probablemente disminuya la incidencia de complicaciones (Kaska et al. 2006; Svanfeldt et al. 2007), facilite la recuperación de la función intestinal y acorte la estancia hospitalaria (Nygren et al. 2001; Yuill et al. 2005; Noblett et al. 2006; Mathur et al. 2010; Smith et al. 2011; Awad et al. 2013).

Se cree que los **efectos beneficiosos** de la suplementación oral de carbohidratos preoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva están en la modulación de la respuesta metabólica al estrés postoperatorio y en el aumento de la sensibilidad a la insulina, la captación de glucosa periférica y la consiguiente síntesis de glucógeno (Nygren et al. 1998; Soop et al. 2001; Henriksen et al. 2003; Soop et al. 2004; Yuill et al. 2005; Svanfeldt et al. 2007; Ljungqvist 2009; Perrone et al. 2011; Vigano et al. 2012; Zelic et al. 2012; Awad et al. 2013). Así pues, los pacientes están en un estado anabólico para beneficiarse de la nutrición postoperatoria (Yuill et al. 2005) y tienen menos hiperglucemia postoperatoria (Soop et al. 2004). El **mecanismo** detrás de estos efectos sobre la glucosa y proteínas es la mejor preservación de las vías de señalización de la insulina en las células musculares (Wang et al. 2010).

Otro aspecto importante es la **seguridad** de los pacientes. Según la guía de la Sociedad Europea de Anestesia el acondicionamiento con carbohidratos preoperatorios hasta dos horas antes de la cirugía electiva es seguro para los pacientes, incluidos los diabéticos. Esta evidencia deriva de estudios con productos específicamente desarrollados para el uso preoperatorio (predominantemente maltodextrinas), aunque se advierte que no todos los carbohidratos son necesariamente seguros (Smith et al. 2011; Nakamura et al. 2014).

Preparación mecánica del colon

Uno de los elementos principales de los PRM es evitar la preparación mecánica del colon rutinaria. Durante más de un siglo, la preparación mecánica preoperatoria anterógrada del colon ha formado parte del manejo estándar en la cirugía colo-rectal (Nichols et al. 1971). Independientemente del agente utilizado para la limpieza del intestino, la **razón** de ser de esta medida ha sido la creencia de que la evacuación de las heces permitiría una mejor visualización de la superficie luminal y reduciría la flora fecal, reduciendo así las infecciones y la tasa de fuga anastomótica después de la cirugía colo-rectal; si bien es cierto, que esto se basaba exclusivamente en datos provenientes de observaciones y opiniones de expertos. Ya en 1972, Hughes empezó a cuestionar la preparación mecánica, al comprobar que los pacientes con preparación tenían resultados similares a los que no se les preparaba el colon (Hughes 1972).

La preparación mecánica del colon es un procedimiento con muchos **inconvenientes**. Además de suponer una molestia para el paciente por el dolor abdominal y la flatulencia que puede provocar (Holte et al. 2004), ocasiona en una proporción importante de pacientes alteraciones hidroelectrolíticas y desequilibrio ácido-base (Holte et al. 2004; Holte et al. 2004; Ram et al. 2005; Jottard et al. 2008; Guenaga et al. 2011) y aumenta el riesgo de íleo postoperatorio prolongado (Slim, Vicaut et al. 2004; Ram, Sherman et al. 2005; Jung, Pahlman et al. 2007; Slim, Vicaut et al. 2009). La primera **consecuencia** de esto es la necesidad del uso liberal de fluidos durante la intervención quirúrgica para restablecer el volumen intravascular, exacerbando a su vez el desequilibrio hidroelectrolítico y favoreciendo el edema tisular (Jacob et al. 2007). Es más, actualmente no existe evidencia estadísticamente significativa de que los pacientes se beneficien de la preparación mecánica anterógrada preoperatoria del colon, ni del uso de enemas rectales en relación con la tasa de fallos anastomóticos o infecciones de herida (Guenaga et al. 2011). Aún más, desde el punto de vista microbiológico la preparación mecánica

no parece influir en el recuento bacteriano total de E Coli y bacteroides en la mucosa cólica (Jung et al. 2010).

La preparación mecánica del colon **solo debe usarse** de forma selectiva cuando sea necesario realizar una **endoscopia intraoperatoria** y quizá para facilitar el manejo del intestino durante los **procedimientos laparoscópicos** (Platell et al. 2006).

Mención especial merece la **cirugía rectal**, por su complejidad y mayores dificultades técnicas, porque la incidencia de fuga anastomótica después de la resección anterior baja para el cáncer rectal es más alta y porque hay pocos ECA centrados en la preparación mecánica y la cirugía rectal. En relación con los **factores de riesgo de fallo anastomótico**, la evidencia sugiere que las anastomosis bajas son más propensas a las fugas. Otros factores de riesgo bien documentados son el sexo masculino, el tabaquismo y la desnutrición preoperatoria. La movilización de la flexura esplénica rutinaria y el uso de un reservorio en J parecen reducir la tasa de fuga. El efecto de la quimioterapia preoperatoria es dudoso. El uso de omentoplastia, la preparación mecánica del intestino, el uso de drenajes y el estadio tumoral no parece afectar a la tasa de fuga. El tipo de abordaje quirúrgico (abierto o laparoscópica) y el tipo de anastomosis (manual o mecánica) no es crucial. Por tanto, en cirugía rectal con preservación de esfínter y reconstrucción intestinal no está claro en vista de lo publicado hasta ahora la necesidad de preparación mecánica colo-rectal; se puede **considerar** en pacientes programados para resección rectal cuando está previsto un estoma desfuncionalizante (Platell et al. 2006). La indicación de un **estoma desfuncionalizante** de protección sigue siendo controvertida, ya que no afecta a la incidencia de fallo de sutura pero si a sus consecuencias (Taflampas et al. 2009; Tan et al. 2009; Guenaga et al. 2011), pero su cierre ulterior requiere una reintervención con importante morbi-mortalidad (Mala et al. 2008; Sheetz et al. 2014).

Náuseas y vómitos postoperatorios

La **incidencia** de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) después de la anestesia general oscila entre el **20-30%** en pacientes sometidos a cirugía intraabdominal, pero puede llegar al **70%** en pacientes de alto riesgo (Gan et al. 1996; Apfel et al. 1999). Esto hace de las NVPO una de las quejas más comunes después de la cirugía bajo anestesia general, junto con el dolor postoperatorio (Apfel et al. 1999).

En la **etiología** de las NVPO se consideran 3 factores: la anestesia, el paciente y la cirugía. Factores

anestésicos importantes incluyen el uso de agentes volátiles, óxido nitroso, opioides y altas dosis de neostigmina para la reversión del bloqueo neuromuscular. Entre los factores del **paciente**, el riesgo aumenta con el sexo femenino, no fumadores y un historial previo de NVPO o cinetosis. Finalmente, los factores **quirúrgicos** incluyen la duración del procedimiento (más de 60 minutos) y el sitio de la cirugía (especialmente los procedimientos intraabdominales y cirugía por vía laparoscópica) (Apfel et al. 1999; Gan et al. 2003; Habib et al. 2004; Gan et al. 2007) (Tabla 20).

Tabla 20. Factores de riesgo para sufrir NVPO, nivel de evidencia científico y grado de su recomendación. Adaptado de Apfel (1999), Gan (2003 y 2007) y Habib (2004).

Grupo	Factor de Riesgo (Evidencia y Grado de Recomendación según SIGN; Anexo IV)
Factores relacionados con el paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo femenino (IA) • No fumador (IVA) • Historia previa de NVPO/ cinetosis (IVA)
Factores relacionados con la anestesia	<ul style="list-style-type: none"> • Anestésicos volátiles durante 0-2 h (IA) • Óxido Nitroso (IIA) • Opioides intra (IIA) y postoperatorios (IVA) • Neostigmina a altas dosis
Factores relacionados con la cirugía	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la cirugía: cada 30 minutos de tiempo quirúrgico aumenta el riesgo para NVPO en un 60%, por lo que un riesgo basal del 10% aumenta al 16% pasados 30 minutos (IVA) • Tipo de cirugía: maxilofacial, otorrinolaringológica, neurocirugía, ginecológica (mama), oftalmológica (cirugía del estrabismo), cirugía digestiva (laparoscopia, laparotomía) (IVB)

Las NVPO tienen **consecuencias** para los pacientes y a veces ocasionan **complicaciones** (Tabla 21), algunas de ellas, aunque raras son graves, como la neumonía por aspiración, síndrome de Boerhaave, enfisema subcutáneo grave, neumotórax, ruptura de la tráquea y pérdida transitoria de visión (Schumann et al. 1999; Baric 2000; Zhang et al. 2005).

Tabla 21. Consecuencias y complicaciones de las NVPO

Consecuencias	<ul style="list-style-type: none"> • Malestar del Paciente • Limitación capacidad auto-cuidados
Complicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones hidroelectrolíticas • Dehiscencia/Sangrado de herida quirúrgica • Neumonía por aspiración
Aumento de Costes	<ul style="list-style-type: none"> • Estancia • Reingresos

Profilaxis de NVPO

Es muy importante la profilaxis y el tratamiento precoz para evitar efectos adversos y complicaciones, y facilitar la nutrición precoz y la recuperación de nuestros pacientes (Watcha 2000).

Disponemos de muchos fármacos para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios, la mayoría de las cuales actúan como antagonistas de receptores específicos en el área postrema y en terminaciones nerviosas libres del nervio vago (Tabla 22).

Tabla 22. Antieméticos de eficacia demostrada clínicamente.
Tomado de Rush (2010).

Grupo	Principio	Recomendación	Dosis adultos
Corticoides	Dexametasona	B	4-8 mg
Antagonista 5-HT3	Granisetron Ondansetron Palonosetron Tropisetron	B	1 mg 4 mg
Antagonistas D2	Droperidol	A	0.625-1.25 mg
Butirofenonas	Haloperidol	B	1-2 mg
Antagonistas D2	Metoclopramida	D	25-50 mg
Benzamida			
Antagonista H1	Dimenhidrinato	D	62 mg
Anticolinérgicos	Escopolamina	A	1 mg/día
Antagonistas NK1	Aprepitant	<i>¿?</i>	40 mg

HT: hidroxitriptamina, D: dopamina; H: histamina

Aspectos clave en la profilaxis de NVPO:

- Dexametasona, droperidol y ondansetron, tienen una eficacia antiemética comparable con reducción del riesgo relativo (RR) de las NVPO de aproximadamente 26% (grado A; (Apfel et al. 2004)).
- La anestesia total intravenosa (TIVA) con propofol en lugar de anestésicos volátiles y el aire en lugar de óxido nitroso tienen una efectividad comparable (RR 31%) (grado A; (Apfel et al. 2004)).
- La combinación de antieméticos (dexametasona, droperidol, ondansetrón y TIVA) tiene efecto acumulativo (grado A; (Apfel et al. 2004)).

No hay evidencia de que un antiemético específico sea especialmente eficaz para un tipo de paciente o

un perfil de operación en particular (grado B; (Apfel et al. 2002)).

Mediante el uso de un **enfoque multimodal** (grado de recomendación A), ha sido posible conseguir una reducción drástica en la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (menos de 10%) y un aumento de la satisfacción del paciente, incluso pacientes con un riesgo de NVPO de más 80% (Eberhart et al. 2002). Cuanto mayor es el riesgo de NVPO, más antieméticos son necesarios para lograr un riesgo de NVPO de menos de 20% (grado A; (Eberhart et al. 2002; Apfel et al. 2004)). La eficacia de la profilaxis antiemética depende de los **factores de riesgo individual de cada paciente** para desarrollar NVPO. Los pacientes con **riesgo moderado** (2 factores) deben recibir profilaxis con dexametasona en la inducción o un antagonista del receptor de la serotonina al final de la cirugía (Carlisle et al. 2006). Las personas de **alto riesgo**

(3 factores) deben recibir anestesia general con propofol y remifentanilo, así como dexametasona al comienzo de la cirugía, suplementado con antagonistas de los receptores de serotonina, droperidol (Carlisle et al. 2006) o metoclopramida 30 a 60 minutos antes de finalizar la cirugía (Wallenborn et al. 2006). La adición de más fármacos no parece que aumente la eficacia (Apfel et al. 2004).

Tratamiento de NVPO

El tratamiento debe ser inmediato, y aun así la probabilidad de persistir o recurrir las NVPO es del 65% (grado A; (Eberhart et al. 2006; Wallenborn et al. 2006)). Si se producen NVPO a pesar de la profilaxis, lo recomendable es administrar fármacos de grupos diferentes (grado A; (Kovac et al. 1999)). En el tratamiento de NVPO, la terapia de combinación con dexametasona más dolasetron o haloperidol ha demostrado ser superior a la monoterapia (grado A; (Eberhart et al. 2006; Rusch et al. 2007)).

Íleo postoperatorio

El íleo postoperatorio (IPO) es la pérdida temporal de la motilidad coordinada gastrointestinal (Holte et al. 2000). El íleo postoperatorio se **clasifica** como **primario**, cuando está causado por la cirugía y el tratamiento concomitante con opiáceos, o **secundario**, cuando se produce por otros factores

precipitantes o complicaciones, como una fuga de la anastomosis, absceso, hematoma, o cualquier otra infección. El íleo postoperatorio primario se asocia comúnmente a intervenciones quirúrgicas abdominales, aunque también puede ser consecuencia de otros procedimientos quirúrgicos. Es un **efecto indeseable** de la respuesta a la agresión quirúrgica, que impide el tránsito eficaz del contenido intestinal, retrasa la tolerancia de la ingesta oral y la movilización postoperatoria, y resulta en molestias para el paciente, aumento de la morbilidad y de la estancia postoperatoria (Kehlet 2008; Traut et al. 2008).

La **etiología** del IPO es multifactorial, intervienen factores neurogénicos, hormonales, inflamatorios y farmacológicos (Mattei et al. 2006) (Tabla 23). Mención especial requiere la analgesia con **opioides** que actúa mediante la unión a receptores opioides μ en el sistema nervioso central (Holzer 2004); sin embargo, también se unen a receptores opioides μ periféricos en el tracto gastrointestinal que alteran los complejos motores migratorios y la actividad propulsiva motora asociados con la motilidad gastrointestinal, inhiben la secreción de fluidos e iones intestinales y aumentan el tiempo de tránsito en todo el tubo digestivo (Holzer 2004; Leslie 2005).

Tabla 23. Factores de riesgo de íleo postoperatorio.
Adaptado de Behm (2003), Mattei (2006), Senagore (2007 y 2010).

Sistema nervioso autónomo	<ul style="list-style-type: none"> reflejos neurales inhibitorios médulo-intestinales hiperactividad simpática generalizada
Sistema nervioso entérico	<ul style="list-style-type: none"> óxido nítrico y sustancia P
Inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> infiltración macrófagos y neutrófilos citoquinas y otros mediadores de la inflamación
Hormonas y neuropéptidos	<ul style="list-style-type: none"> neurotransmisores inhibitorios (VIP) CRH péptidos calcitonin-like
Alteraciones electrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> hipoK⁺, hpoCa²⁺
Farmacológicos	<ul style="list-style-type: none"> opioides endógenos (encefalinas y endorfinas) y exógenos
Trauma quirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> sitio quirúrgico (mayor incidencia en intervenciones quirúrgicas abdominales) grado de manipulación intestinal duración de la operación

CRH: hormona liberadora de corticotropina; VIP: péptido intestinal vasoactivo

El íleo se caracteriza **clínicamente** por el cese de emisión de flatos y heces, flatulencia, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas y vómitos (Kehlet et al. 2001). Es claramente una **carga** desfavorable para el paciente y para el sistema sanitario. La duración de la hospitalización después de la cirugía abdominal depende en gran medida de la recuperación de la función gastrointestinal. Para los pacientes con IPO prolongado, mayor tiempo de hospitalización significa mayor demanda de cuidados del personal, de camas de hospital y consumo de recursos (Iyer et al. 2009).

La **recuperación** funcional del tracto gastrointestinal se produce de una manera diferente según la zona del tubo digestivo; el intestino delgado dentro de las primeras 24 horas, seguido por el estómago entre 24 y 48 horas, y el colon entre 48 y 72 horas

(Livingston et al. 1990; Luckey et al. 2003). La duración del IPO es variable, pero en cirugía abdominal el IPO no tratado puede durar más de 5 días (Wolff et al. 2004). Es muy importante recordar que el IPO persistente puede ser secundario a una complicación intra-abdominal.

Profilaxis del IPO

Existen diferentes medios de prevenir la aparición y/o prolongación de IPO, con nivel de evidencia variable en relación a su eficacia (Leslie et al. 2009) (Tabla 24). Cuando estas técnicas se aplican en el contexto de un PRM, la duración del íleo después de la resección cólica abierta o laparoscópica se puede reducir a 24-48 horas en más del 90% de los pacientes, en comparación con 96-120 horas en el manejo peroperatorio tradicional (Kehlet 2008).

Tabla 24. Manejo del íleo postoperatorio. Tomado de Leslie (2009).

Medida	Beneficio
Información y optimización del paciente	Reducir la ansiedad preoperatoria, mejorar la recuperación postoperatoria
Uso selectivo sonda nasogástrica	Permite la reanudación de la ingesta oral
Cirugía laparoscópica	Teóricamente la manipulación y el menor trauma del intestino conduce a menor activación simpática e inflamación, dolor y menor consumo de opioides, deambulación precoz, menor necesidad de sonda nasogástrica, reanudación precoz de la dieta
Anestesia combinada -analgesia epidural	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bloquea reflejos simpáticos inhibitorios ○ Reduce la necesidad de opiáceos sistémicos
Alimentación oral precoz, enteral y simulada	<ul style="list-style-type: none"> ● Reflejo gastrocólico y estimulación de secreción de hormonas gastrointestinales ● Contrarresta el catabolismo ● Mejora la función inmune ● Acelera la curación de heridas
Deambulación precoz	Ayuda a evitar complicaciones postoperatorias tales como trombosis, atelectasia, neumonía
Laxantes	Ayuda a inducir el movimiento intestinal
Analgesia sin opioides	<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce los efectos gastrointestinales asociados a opioides ○ AINEs e inhibidores COX2 son beneficiosos
Antagonistas Opioides periféricos	Revierten los efectos gastrointestinales de los opioides sin afectar la analgesia postoperatoria (alvimopan)

El abordaje laparoscópico (Chen et al. 2000; Mochiki et al. 2002), la movilización postoperatoria precoz (Waldhausen et al. 1990; Kehlet 1997), la analgesia epidural (Bredtmann et al. 1990; Liu et al. 1995; Kanazi et al. 1996), el uso restrictivo de sondas nasogástricas (Cheatham et al. 1995) y la alimentación oral precoz en el postoperatorio inmediato (Carr et al. 1996; Hartsell et al. 1997) contribuyen a la prevención del íleo.

La **goma de mascar**, un tipo de alimentación simulada, redujo el tiempo de recuperación de la motilidad intestinal en cirugía abdominal en algunos estudios prospectivos aleatorizados (Asao et al. 2002; Schuster et al. 2006; Kouba et al. 2007; Ertas et al. 2013) y metanálisis (Yeh et al. 2009), aunque su utilidad es dudosa en el seno de un PRM (Lim et al. 2013). El uso de **laxantes**, dentro de un PRM, (Fanning et al. 1999; Kraus et al. 2000; Basse et al. 2001; Basse et al. 2002; Person et al. 2006) y de **antagonistas de receptores opiáceos- μ** (ADL8-2698-alvimopan) pueden disminuir tiempo de recuperación de la motilidad intestinal y alta hospitalaria (Taguchi et al. 2001; Traut et al. 2008; Simorov et al. 2014).

Es importante evitar en lo posible el uso de opiáceos. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (Kelley et al. 1993; Ferraz et al. 1995) y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (Shafiq et al. 2002) son opciones interesantes; han mostrado beneficio en la prevención de íleo probablemente debido a su acción anti-inflamatoria y efecto ahorrador de opioides.

Es posible que la lidocaína y la neostigmina sean beneficiosas en la recuperación del IPO (Ponec et al. 1999; Traut et al. 2008; Lee et al. 2010).

Esta por determinar la utilidad de sensores acústicos abdominales en la detección de pacientes que van a hacer IPO (Spiegel et al. 2014).

B. Intraoperatorio

Premedicación anestésica

Los **objetivos** fundamentales de la medicación preanestésica son dos:

- disminuir la ansiedad, el miedo y la aprehensión, y calmar el dolor peroperatorio, y
- disminuir los efectos indeseables y los requerimientos de drogas anestésicas, el volumen y la acidez gástrica y producir amnesia peroperatoria.

Los fármacos más utilizados para conseguir estos objetivos son: **tranquilizantes, hipnóticos, analgésicos, anticolinérgicos, antieméticos e hiposecretorios gástricos** (anti- H_2 e inhibidores de la bomba de H^+).

La premedicación tiene **efectos adversos**. Los **opioides, sedantes y los hipnóticos de acción prolongada**, aumentan la sedación postoperatoria y dificultan la recuperación de los pacientes al retrasar la capacidad para beber precozmente y la movilización inmediata después de la cirugía, lo que implica prolongar la estancia (Caumo et al. 2002). Por el contrario, los **ansiolíticos de acción corta** no prolongan la recuperación o la duración de la estancia y pueden ser útiles en pacientes con ansiedad importante durante la colocación del catéter epidural (Smith et al. 2003; Walker et al. 2009). Mención aparte son los pacientes que ya recibían medicación hipnótica o ansiolítica ambulatoria, que pueden y deben continuarla en el hospital.

En relación con la llamada **analgesia preventiva**, es decir, iniciar el tratamiento analgésico antes de la operación, no ha demostrado ningún efecto en el alivio del dolor postoperatorio (Moiniche et al. 2002) y actualmente no se recomienda.

Protocolo anestésico estandarizado

En cirugía mayor abdominal el uso de **anestesia combinada general y epidural y la analgesia postoperatoria epidural continua**, parece ser la

mejor técnica, con menor tasa de insuficiencia respiratoria y menor riesgo de efectos adversos serios (Rigg et al. 2002). Una anestesia equilibrada con **agentes anestésicos de acción corta y reduciendo al mínimo el uso de opioides** para limitar sus efectos secundarios durante el período de recuperación permite una recuperación más rápida de la anestesia general (White et al. 2007). La anestesia total intravenosa ocasiona menores niveles sistémicos de interleuquinas y de productos de degradación del complemento en comparación con la anestesia inhalatoria (Crozier et al. 1994; Schneemilch et al. 2005), aunque la **anestesia inhalatoria de corta acción** puede ser una alternativa a la anestesia intravenosa total.

Hay **fármacos** con potencial para reducir o modular la respuesta catabólica a la cirugía e **inmunomoduladores** que restablecen los desequilibrios inmunes secundarios a la respuesta a la agresión quirúrgica y por lo tanto a mejorar la recuperación, como por ejemplo beta-bloqueantes, agonistas alfa, hormona de crecimiento, corticosteroides o insulina (Kehlet et al. 2003).

Evidentemente, las medidas del **cuidado peroperatorio estándar** para evitar complicaciones postoperatorias comunes se mantienen; por ejemplo oxígeno suplementario, profilaxis antibiótica y de la enfermedad tromboembólica venosa (Kehlet et al. 2008).

Anestesia y analgesia epidural

Una analgesia peroperatoria eficaz es un reto para el personal implicado en el cuidado de los pacientes quirúrgicos. La anestesia y la analgesia epidural son un componente básico de los PRM, al contribuir a la disminución de la morbilidad y la mortalidad y la estancia hospitalaria después de la cirugía abdominal (Rodgers et al. 2000; Wilmore 2002).

La **analgesia epidural intraoperatoria** permite disminuir la dosis de anestésicos generales y cuando lo utilizamos antes del comienzo de la cirugía bloquea los reflejos neurales inhibitorios médulo-intestinales que contribuyen al íleo (Holte et

al. 2002; 2002) y, por tanto, la liberación de hormonas de estrés (Jorgensen et al. 2000). Atenua la resistencia a la insulina postoperatoria (Uchida et al. 1988), reduce la duración del íleo postoperatorio (Jorgensen et al. 2000) y previene el deterioro peroperatorio de la función linfocitaria proinflamatoria inducida por el estrés (Ahlers et al. 2008). Para conseguir un bloqueo analgésico y simpático y evitar la parálisis gastrointestinal en cirugía colorrectal, el catéter debe colocarse a nivel **torácico-alto** (T7-T8) (Miedema et al. 2003), con el paciente despierto para valorar la efectividad del bloqueo. Durante la cirugía el bloqueo se mantiene con una infusión continua de **anestésico local y de opiáceo** a dosis bajas. Los opioides epidurales actúan sinérgicamente con los anestésicos locales en la analgesia, permitiendo reducir la dosis de ambos fármacos (Liu et al. 1995). La adición de pequeñas dosis de **adrenalina** a la infusión epidural mejora los efectos analgésicos y disminuye los efectos sistémicos del opioide (Niemi et al. 1998; Niemi et al. 2002; 2003).

Sin embargo, la analgesia epidural es **inadecuada** en casi el **30%** de los pacientes debido a que el catéter se quita prematuramente o está mal posicionado (Ready 1999; Rigg et al. 2002). Uno de los principales escollos para su generalización en la comunidad quirúrgica son las **complicaciones** asociadas a su uso, que aunque muy infrecuentes son serios, como son el riesgo de hematoma y absceso epidural o el daño neurológico (Holte et al. 2002). Además, la analgesia epidural tiene **efectos secundarios** relativamente frecuentes, tales como bradicardia e hipotensión, retención urinaria y bloqueo motor (Borghetti et al. 2002).

En los adultos que van a someterse a cirugía con anestesia general, la analgesia epidural concomitante reduce la mortalidad postoperatoria y mejora gran cantidad de problemas cardiovasculares, respiratorios y gastrointestinales en comparación con los pacientes que recibieron analgesia sistémica. Debido a los efectos adversos y a que los fallos técnicos no se pueden eliminar por completo, lo recomendable es un análisis de riesgo-beneficio individual (Popping et al. 2013).

Paradójicamente, en un metanálisis, la analgesia epidural proporciona un control del dolor superior a la analgesia controlada por el paciente, pero esto no se traduce por si solo en una mejora de la recuperación o la reducción de la morbilidad cuando se utiliza dentro de un PRM (Hughes et al. 2014).

Hipotermia

La hipotermia intraoperatoria se produce hasta en el 20% de los pacientes quirúrgicos y generalmente se debe al ambiente frío del quirófano y al deterioro de la termorregulación asociado con la anestesia (Qadan et al. 2009). La hipotermia se asocia a **efectos adversos** y **complicaciones** como coagulopatía, sangrado y más necesidades transfusionales (Schmied et al. 1996; Wong et al. 2007; Rajagopalan et al. 2008; Diaz et al. 2010). Aumenta la tasa de infección de la herida al alterar la inmunidad innata (Kurz et al. 1996; Qadan et al. 2009) y reducir la tensión de oxígeno de la herida debido a la vasoconstricción por termorregulación (Beilin et al. 1998). Retrasa la cicatrización al disminuir el depósito de colágeno en la herida, provoca mayor probabilidad de complicaciones cardíacas (Kurz et al. 1996; Frank et al. 1997; Sessler 2001; Diaz et al. 2010) y aumenta la estancia (Kurz et al. 1996) y la **mortalidad** (Qadan et al. 2009).

En la práctica de la cirugía colorrectal, desde el punto de vista **anestésico**, evitamos la hipotermia manteniendo una temperatura ambiente del quirófano adecuada, calentando los gases inhalados y los líquidos infundidos y mediante el calentamiento cutáneo activo. De los diferentes sistemas de calentamiento cutáneo activo, parece que las prendas con agua caliente circulante son el método más eficaz para el mantenimiento de la temperatura de los pacientes durante la cirugía en comparación con el calentamiento con aire forzado y los sistemas de fibra de carbono (Poveda Vde et al. 2012). Desde el punto de vista del **cirujano**, podemos contribuir a evitar la hipotermia acortando el tiempo quirúrgico, utilizando líquidos en cavidades anatómicas y material de campo quirúrgico calentados.

Líquidos peroperatorios

Dos de las características del **manejo tradicional** de los pacientes que se van a operar de patología colo-rectal, como son la necesidad de preparación del intestino con laxantes osmóticos y el ayuno preoperatorio, implican **deshidratación** y desequilibrio electrolítico (Hill et al. 1998; Sanders et al. 2001). El problema empeora con el uso liberal de líquidos intravenosos isotónicos intra y postoperatorios para compensar esa hipovolemia, que provoca una **sobrehidratación** de los pacientes (Lobo et al. 2002). Además una de las características de la respuesta de estrés es la retención de agua y Na⁺ y la eliminación de K⁺ por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hormona antidiurética (Holte et al. 2002), que contribuye a esta sobrehidratación. Con los cuidados tradicionales los pacientes reciben aproximadamente 3,5-5 litros de líquidos por vía intravenosa en el día de la cirugía y 2 l/día durante los próximos 3-4 días con un aumento de peso resultante de 3-6 kg durante el período peroperatorio (Lobo et al. 2002; Tambyraja et al. 2004).

Los **efectos adversos por el exceso de líquido** incluyen: reducción de la tensión de oxígeno del tejido que ocasiona un deterioro en la cicatrización tisular, aumento de la morbilidad cardiopulmonar (Brandstrup et al. 2003; Tambyraja et al. 2004), estrés amplificado en el sistema renal y retraso en la recuperación gastrointestinal (Lobo et al. 2002). Todos asociados con aumento de la morbilidad después de la operación (Holte et al. 2002) y aumento de la estancia hospitalaria.

Por tanto, se impone la necesidad de un **uso racional de fluidos peroperatorios**, probablemente individualizado para cada paciente, evitando el exceso de líquido peroperatorio (Grocott et al. 2005; Holte et al. 2006; Varadhan et al. 2010). Con un aporte de líquidos peroperatorio adecuado podemos disminuir la tasa de complicaciones después de la cirugía colo-rectal en aproximadamente el 60% (Chappell et al. 2008; Rahbari et al. 2009; Soni 2009; Varadhan et al. 2010). La **reposición hídrica restrictiva razonable** intra y postoperatoria pa-

rece que se asocia con menos complicaciones, recuperación de la función gastrointestinal más precoz y menor estancia hospitalaria (Nisanevich et al. 2005; Holte et al. 2006). Sin embargo, la **restricción agresiva de líquido** puede llevar a hipovolemia funcional, que ocasionaría una respuesta hormonal vasoactiva exagerada, mayor riesgo de complicaciones mayores y estancia postoperatoria (Holte et al. 2004; Holte et al. 2006; Holte et al. 2007; Vermeulen et al. 2009). Solamente con la restricción de líquidos prestando atención a no aumentar el peso del paciente se puede reducir la morbilidad después de cirugía colo-rectal (Bundgaard-Nielsen et al. 2009).

Recientemente se está prestando atención a la **terapia de fluido dirigida por objetivo**, según el cual la reposición de volumen se haría proporcionando pequeños bolos de coloides según la función cardíaca del paciente midiendo el volumen sistólico con Doppler transesofágico u otras técnicas. Varios ensayos aleatorios han demostrado una reducción de la morbilidad y la estancia hospitalaria utilizando este enfoque (Conway et al. 2002; Grocott et al. 2005; Bundgaard-Nielsen et al. 2007; Phan et al. 2008; Kehlet et al. 2009), aparte de ser un método menos invasivo que el cateterismo de la arteria pulmonar (Conway et al. 2002). Probablemente este método de reposición sea el más adecuado para pacientes de alto riesgo (Scheeren et al. 2013).

En relación con el **tipo de fluidos utilizados en la reposición peroperatoria**, un estudio prospectivo randomizado encontró que los pacientes manejados con cristaloides recibieron cantidades totales inferiores y tuvieron menos complicaciones que los pacientes que recibieron coloides (Senagore et al. 2009).

Mención especial para los pacientes con **analgesia epidural** que experimentan hipotensión por vasodilatación y bajo volumen intravascular relativo. Esta hipotensión intraoperatoria y postoperatoria induce con frecuencia a administrar más líquidos. La alternativa sería el uso juicioso de **vasopresores**, y de este modo evitar la administración excesiva de líquidos (Holte et al. 2004), asociado o no a una reducción en la velocidad de infusión epidural.

Las **recomendaciones** actuales serían una administración de líquidos individualizada. Se puede utilizar la monitorización de la producción de orina y presión venosa central, cuando esté disponible, para mantener la hidratación a nivel fisiológico evitando siempre la sobrecarga de líquidos.

Abordaje quirúrgico

El concepto de **cirugía mínimamente invasiva** se ha aplicado en todas las especialidades quirúrgicas y continúa siendo una gran innovación. Básicamente consiste en la reducción del tamaño de la herida quirúrgica (Kehlet 1999; Sylla et al. 2005) y de ese modo ocasionamos menos dolor, disminuimos la respuesta inflamatoria, la resistencia a la insulina y el catabolismo, mejoramos la función pulmonar, la función intestinal se recupera antes pudiendo nutrir precozmente y movilizar antes a los pacientes, y ocasionamos menor incidencia de complicaciones, estancia y reingresos (Zerey et al. 2006; Vlug et al. 2009). Podemos abordar quirúrgicamente a nuestros pacientes dentro de un programa de rehabilitación multimodal de dos formas fundamentalmente, por laparotomía o por laparoscopia.

Laparotomía

Un aspecto importante en cirugía abdominal es conseguir un **acceso adecuado** al sitio quirúrgico. Las incisiones en cirugía abdominal pueden ser longitudinales o transversales. El hecho de que algunos servicios quirúrgicos utilicen siempre la incisión transversal mientras que otros prefieran laparotomías medias, indica que se puede hacer por cualquiera de los dos tipos de incisión, si bien es cierto que, las **incisiones transversales** se basan en mejores principios anatómicos y fisiológicos. Dos metanálisis y revisiones sistemáticas (16 ECA con 3072 pacientes) mostraron una reducción del uso de analgésicos, mejora de la función pulmonar y menor probabilidad de dehiscencia y eventraciones con las incisiones transversales (Brown et al. 2005; Bickenbach et al. 2013).

En cualquier caso, está claro que la **longitud de la incisión** influye en la recuperación del paciente

(O'Dwyer et al. 1992). Por tanto, independientemente de la orientación de la incisión, cuando menor longitud tenga sin comprometer el acceso al sitio quirúrgico, menor respuesta a la agresión tendrá el paciente y mayores beneficios (Stipa et al. 2000; Ishida et al. 2011).

Laparoscopia

La cirugía mínimamente invasiva para el cáncer de colon y recto se introdujo a principios de los años 90. La cirugía laparoscópica colo-rectal se practica en todo el mundo, pero tiene **barreras técnicas** reales, incluyendo una curva de aprendizaje larga y difícil, que dificultan la adopción generalizada de estas técnicas, sobre todo para el cáncer rectal.

En algunos estudios, la cirugía **laparoscópica** en comparación con la cirugía abierta **convencional** muestra un **beneficio clínico** para el paciente en términos de movilización precoz, retorno más rápido a la actividad normal, menos dolor (2004; Gustafsson et al. 2012) e **inmunológico** con menor grado de inflamación sistémica (Leung et al. 2000; Tsimogiannis et al. 2012):

- Varios estudios, en diferentes tipos de cirugía, han demostrado niveles más bajos de **citoquinas circulantes** en cirugía laparoscópica que en cirugía abierta convencional. La colecistectomía y la colectomía laparoscópica son ejemplos en los que se han medido las concentraciones plasmáticas más bajas de IL-6 (Delgado et al. 2001; Schietroma et al. 2004), IL-1 (Glaser et al. 1995) y PCR en comparación con la cirugía abierta convencional (Grande et al. 2002). En cambio en cirugía con menos trauma tisular, por ejemplo, reparación de hernia inguinal, la cirugía laparoscópica no muestra una ventaja inmunológica (Akhtar et al. 1998).
- La **respuesta inmune mediada por células** parece que se afecta menos en la cirugía laparoscópica. Los estudios previos sobre la colecistectomía laparoscópica han demostrado que la expresión de HLA-DR en los **monocitos** se conserva mejor que en la colecistectomía abierta (Kloosterman et al. 1994; Schietroma et al.

2001). La colecistectomía laparoscópica también se asocia con menor alteración en la proporción de **linfocitos T** colaboradores/supresores (Novitsky et al. 2004). En modelos animales, los **macrófagos peritoneales** se activan menos por laparoscopia en comparación con laparotomía (Iwanaka et al. 1997; Novitsky et al. 2006).

Las **incisiones cutáneas más pequeñas** junto con la teórica menor **manipulación visceral** probablemente contribuyan a este beneficio inmunológico. En la cirugía laparoscópica la creación de un **neumoperitoneo con CO₂** reduce al mínimo la exposición del peritoneo al aire ambiental; la exposición de la cavidad abdominal al aire ambiental aumenta la respuesta inflamatoria local y sistémica en comparación con el CO₂ (Tung et al. 1999; Matsumoto et al. 2001; Ure et al. 2002).

La cirugía laparoscópica ha mejorado los resultados en los pacientes sometidos a resección colo-rectal con un enfoque peroperatorio convencional. Sin embargo, el papel que juega el abordaje laparoscópico en la resección colo-rectal dentro de un **programa de rehabilitación multimodal** es controvertido. **Inicialmente**, la gran mayoría de las publicaciones y estudios clínicos o bien no combinaron cirugía *Fast Track* y laparoscopia, o los beneficios no estaban del todo claros (Bokey et al. 1996; Philipson et al. 1997; Basse et al. 2005; Kehlet et al. 2006; Wind et al. 2006; MacKay et al. 2007; Gouvas et al. 2009; Khan et al. 2009; Vlug et al. 2009; Vlug et al. 2011; Li et al. 2012; Veenhof et al. 2012).

Si bien es cierto que en **algunas publicaciones** el abordaje mediante laparoscopia en cirugía colo-rectal en el contexto de la cirugía *fast trak* proporciona una recuperación más rápida de la motilidad gastrointestinal y mejora la recuperación clínica (van Bree et al. 2011), menor estancia y morbilidad (Esteban et al. 2014) y probablemente sea la mejor estrategia peroperatoria en los pacientes sometidos a resección de colon por cáncer (Faucheron 2013; Spinelli et al. 2013). En **otros estudios**, no se encontraron diferencias clínicas, en concreto fatiga el primer mes, y morbilidad entre el abordaje lapa-

roscópico y laparotómico. Solo se apreció diferencia significativa en la estancia media (5 vs 7). Tampoco se ha demostrado que la cirugía laparoscópica provoque menor estrés oxidativo, como parte de la **respuesta de estrés quirúrgico**, en comparación con la cirugía abierta. (Madsen et al. 2012).

Probablemente no haya muchas diferencias reales entre el abordaje laparoscópico y laparotómico dentro de un programa ERAS en manos de cirujanos experimentados. (Kennedy et al. 2014; Schwenk et al. 2014).

Más aún, está por ver qué papel jugará la **cirugía robótica colo-rectal** en un futuro relativamente cercano (Kuo et al. 2014; Shiomi et al. 2014), la **cirugía laparoscópica por puerto único (SILS)** o la **cirugía laparoscópica asistida manualmente (HALS)**.

Las **recomendaciones** serían:

- Resección colo-rectal en el contexto de un programa *Fast Track* (grado de recomendación A).
- La resección laparoscópica en el seno de un PRM sería la técnica de elección en CCR si el cirujano es competente con la técnica y sus resultados son al menos equivalentes a la cirugía abierta y están validados prospectivamente (grado de recomendación A) (Ptok et al. 2014; Schwenk et al. 2014).
- Cuando utilicemos el abordaje por laparotomía, debemos hacer incisiones en línea media o transversal con la mínima longitud posible, siempre que no se comprometa la técnica quirúrgica.

Sonda nasogástrica

En el manejo peroperatorio tradicional, el propósito de la descompresión gástrica mediante **sonda nasogástrica** (SNG), es prevenir las náuseas y los vómitos, reducir la distensión abdominal y lograr una recuperación más rápida de la función intestinal. Los más atrevidos llegan a argumentar que el uso rutinario de sonda nasogástrica después de la cirugía abdominal está destinado a prevenir las complicaciones pulmonares, disminuir el riesgo de

fuga anastomótica, aumentar la comodidad del paciente y disminuir la estancia hospitalaria.

Por el contrario, la SNG no influye en la tasas de fugas anastomóticas, los pacientes **sin sonda nasogástrica** (SNG), tienen menos malestar postoperatorio, recuperan la función intestinal más rápidamente y reciben alimentación oral más precoz y tienen significativamente menos complicaciones respiratorias y menor estancia postoperatoria (Nelson et al. 2007). Por lo tanto, actualmente, según la evidencia disponible (Olesen et al. 1984; Kononov et al. 1987; Cheatham et al. 1995; Nelson et al. 2007), no existe ninguna razón para la utilización rutinaria de la sonda nasogástrica durante la cirugía, **excepto** para evacuar el aire que pueda haber pasado hacia el estómago durante la intubación para la ventilación. Si se coloca una SNG durante la cirugía, se debe retirar antes de que el paciente se despierte de la anestesia. Las sondas nasogástricas **postoperatorias** se utilizarán selectivamente cuando se prevea o aparezcan íleo prolongado o vómitos postoperatorios severos.

Drenaje abdominal

El objetivo del **drenaje profiláctico rutinario** en cirugía colo-rectal electiva es evacuar fluidos, y disminuir la tasa de fallos anastomóticos, diagnosticarlos y dirigirlos precozmente si se producen. Si bien es cierto que el drenaje profiláctico no ha demostrado que mejore la morbilidad, las tasas de filtración de las anastomosis, y puede incluso ser perjudicial en cirugía colo-rectal (Berliner et al. 1964; Smith et al. 1982; Allen-Mersh et al. 1989; Galandiuk et al. 1991; Urbach et al. 1999). Una revisión sistemática de 6 ensayos controlados aleatorizados, con 1140 pacientes asignados al azar a drenaje profiláctico, no encontró diferencias significativas en las tasas de dehiscencia anastomótica clínica o radiológica, infección de la herida, complicaciones abdominales o extraabdominales entre los dos grupos (Jesus et al. 2004) y por lo tanto no sería necesario.

Hay varias razones para pensar que el **drenaje profiláctico en la cirugía pélvica** puede ser considerado de forma diferente al drenaje en otra parte

del abdomen. La cirugía pélvica técnicamente es más difícil, la disección rectal implica la exposición de mucha superficie cruenta a nivel presacro, que es rígida y no colapsable. Las anastomosis bajas en la pelvis se las considera de riesgo por el aumento de tensión, isquemia, ausencia de serosa en el recto y menor capacidad de protección por el epiplón (Hawley 1973; Sagar et al. 1995). Algunos autores han sugerido que el drenaje pélvico es importante para evitar la acumulación de líquido exudado (Sehapayak et al. 1973; Hilsabeck 1982). Incluso en anastomosis rectal o anal en las que la tasa de dehiscencia de la anastomosis es mayor que en otras resecciones colo-rectales, el uso rutinario de drenaje pélvico no ha demostrado reducir las tasas de fuga anastomótica (Merad et al. 1999; Yeh et al. 2005). Por tanto, en algunos casos se debe considerar el drenaje pélvico; por ejemplo, intervenciones quirúrgicas técnicamente difíciles o para evitar hematomas pélvicos (Yeh et al. 2005).

C. Postoperatorio

Analgesia postoperatoria

El dolor postoperatorio (DPO) tiene un efecto directo en la recuperación de los pacientes. Los principales **determinantes del DPO** son el tipo de intervención y la enfermedad que motiva la cirugía, aunque otros factores relacionados con el paciente como la edad, umbral del dolor, factores socio-culturales, personalidad, información preoperatoria y la relación con el personal médico también pueden influir en su percepción. El área anatómica de la operación es, con mucho, el factor más importante para determinar la severidad del dolor postoperatorio (Costantini et al. 2011); en concreto, la cirugía colo-rectal abierta provoca un dolor postoperatorio intenso y prolongado.

Un **buen control del dolor** disminuye la actividad simpática, la ansiedad y alteraciones del sueño, las complicaciones respiratorias y cardíacas, facilita la movilización y la recuperación precoz del íleo postoperatorio y mejora la satisfacción de los pacientes (Costantini et al. 2011). Por el contrario, un **control ineficaz del dolor**, la analgesia con opiáceos orales o intravenosos, la falta de movilidad y pérdida de

apetito (Bisgaard et al. 2002) contribuyen a la recuperación tardía de la función GI (Kehlet et al. 2002). Es más, se sabe que es muy probable que el control del dolor postoperatorio en muchos hospitales sea a menudo subóptimo (Apfelbaum et al. 2003; Tufano et al. 2012).

Las principales **técnicas** para el tratamiento del dolor postoperatorio son (2012):

- (1) la analgesia regional central (analgesia neuroaxial),
- (2) analgesia intravenosa controlada por el paciente con opioides sistémicos, y
- (3) analgesia regional periférica (bloqueos intercostales, bloqueos de plexos e infiltración de anestésicos locales en las incisiones).

Las dos técnicas más comunes que se utilizan actualmente para el tratamiento del dolor postoperatorio son la analgesia regional central epidural y la analgesia intravenosa controlada por el paciente. La analgesia postoperatoria óptima es la **epidural torácica continua con anestésico local con o sin opioides** durante 2 a 3 días después de la operación, tanto en cirugía abierta (Block et al. 2003; Marret et al. 2007) como en cirugía laparoscópica (Zutshi et al. 2005). La analgesia epidural torácica atenúa la respuesta al estrés (resistencia a la insulina y catabolismo) y reduce significativamente la mortalidad postoperatoria y la incidencia de complicaciones respiratorias y cardiovasculares. Alivia el dolor antes y reduce la duración del íleo postoperatorio en comparación con la analgesia intravenosa controlada por los pacientes. Sus principales efectos secundarios son hipotensión arterial, prurito, retención urinaria y el bloqueo motor. Los fallos técnicos se producen en el 6,1% de los pacientes (Popping et al. 2013). Después de la retirada del catéter epidural hay que evitar los opioides y sus efectos adversos. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la enzima ciclooxigenasa 2 asociados a paracetamol son eficaces en el control del dolor postoperatorio (Gan et al. 2004; Cepeda et al. 2005; Bisgaard 2006; Andersen et al. 2007; White et al. 2007).

Analgesia basada en opioides intravenosos no alcanza la misma eficiencia analgésica y tiene menos efectos beneficiosos en las respuestas al estrés quirúrgico comparado con la analgesia epidural. Es posible conseguir casi las mismas puntuaciones de control de dolor con analgesia controlada por el paciente en reposo en comparación con la analgesia epidural, pero a expensas de mayor sedación y reposo en cama de los pacientes. (Liu et al. 1995; Steinbrook 1998; Jorgensen et al. 2000; Holte et al. 2002; Block et al. 2003; Moraca et al. 2003; Marret et al. 2007; Taqi et al. 2007; White et al. 2007; Turunen et al. 2009).

Está por determinar en cirugía abdominal el papel de la **infiltración continua de la herida quirúrgica con anestésicos locales**. Se ha asociado con puntuaciones de dolor en las escalas de analgesia comparables a los obtenidos con la analgesia epidural (Ventham et al. 2013), del mismo modo que la aferentectomía química por instilación intraperitoneal de anestésicos locales (Kahokehr et al. 2011).

Nutrición postoperatoria

La **inanición postoperatoria** hasta que se restablece el tránsito intestinal de flatos ha sido una práctica quirúrgica tradicional por temor a la fuga anastomótica y al íleo postoperatorio. Las principales **consecuencias** de la inanición prolongada después de la cirugía son el catabolismo de proteínas con un balance negativo de nitrógeno y la resistencia a la insulina. Si en el postoperatorio de los pacientes quirúrgicos no se les proporciona un soporte nutricional adecuado, es probable que tengan una proteólisis muscular excesiva. Además, la desnutrición se asocia con aumento de la permeabilidad intestinal y alteración de la función barrera de la mucosa intestinal.

La investigación clínica contradice la creencia de que la nutrición enteral no debe administrarse hasta que la función digestiva se haya recuperado (Warren et al. 2011). Sabemos que la **nutrición enteral postoperatoria precoz** es segura y bien tolerada, ocasiona menos alteración de la permeabilidad intestinal, proporciona un retorno precoz de la

función intestinal, reduce la morbilidad y mejora la cicatrización de heridas, menos complicaciones sépticas, menor pérdida de peso y mejora del metabolismo proteico y reduce la duración de la estancia, aunque a expensas de una incidencia algo mayor de vómitos (Watters et al. 1997; Bisgaard et al. 2002; Andersen et al. 2006; Charoenkwan et al. 2007; Lassen et al. 2008; Lewis et al. 2009; Maessen et al. 2009; Barlow et al. 2011; Warren et al. 2011). Cuando se utiliza en combinación el acondicionamiento preoperatorio oral con carbohidratos, la analgesia epidural y la nutrición enteral precoz se alcanza antes el equilibrio de nitrógeno sin hiperglucemia concomitante (Soop et al. 2004). Por tanto, actualmente podemos decir que no aporta ninguna ventaja mantener a los pacientes en ayunas después de una resección gastrointestinal electiva (Lewis et al. 2001; Andersen et al. 2006; Han-Geurts et al. 2007).

En relación con el empleo de **suplementos nutricionales orales**, se han utilizado con éxito en algunos PRM el día antes de la operación y al menos durante los primeros 4 días del postoperatorio hasta alcanzar la ingesta recomendada de energía y proteínas (Fearon et al. 2003). En los pacientes desnutridos están indicados según las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN).

La dieta pobre en residuos en el primer día postoperatorio después de la cirugía colo-rectal se asocia con menos náuseas, retorno de la función intestinal más rápido, y una estancia hospitalaria más corta, sin aumentar la morbilidad postoperatoria (Lau et al. 2014).

Movilización postoperatoria

El **reposo en cama** aumenta la resistencia a la insulina y la pérdida de masa y fuerza muscular, ocasiona disfunción pulmonar y mayor riesgo de tromboembolismo (Kehlet et al. 2002). La movilización precoz en el postoperatorio tiene como **objetivo** reducir la pérdida muscular, problemas pulmonares y complicaciones tromboembólicas asociadas con reposo en cama (Winkelman 2007).

Es importante tener un **plan de atención** en el que consten los objetivos diarios de movilización, y es de gran ayuda un diario del paciente para las actividades que debe hacer cuando está levantado. Es esencial que el paciente sea atendido en un ambiente que fomente la movilización temprana y que mantenga su independencia. El **objetivo** es que los pacientes estén levantados de la cama durante 2 horas el día de la cirugía y posteriormente durante 6 horas por día hasta el alta (sentados y caminando). El alivio eficaz del dolor es una medida coadyuvante clave para estimular la movilización postoperatoria, así como evitar siempre que sea posible los drenajes abdominales, catéteres, vías venosas y sondas urinarias.

Sonda vesical

El sondaje vesical peroperatorio tiene básicamente tres **funciones**: la primera sería como método de medición o control preciso de la diuresis del paciente, segunda para facilitar la cirugía pélvica, y tercera, como método de drenaje y profilaxis de la retención vesical de orina, en cirugías en las que esperamos disfunción vesical postoperatoria. En general, la retención urinaria postoperatoria ocurre entre 10% y 60% de los pacientes después de una cirugía mayor, y un 3-15% de los pacientes post-resección anterior baja de recto tendrán disfunción vesical transitoria por debilidad del músculo detrusor (Basse et al. 2000). El drenaje vesical durante varios días después de la cirugía colo-rectal es una práctica quirúrgica común, a pesar de insuficiente evidencia que sustente su uso prolongado rutinario.

La **analgesia epidural lumbar** continua, en contraste con la **analgesia epidural torácica**, puede inhibir la función de la vejiga urinaria; esto ha hecho que el sondaje vesical sea una práctica común en presencia de analgesia epidural y se deje la sonda vesical in situ para evitar la retención urinaria postoperatoria. Sabemos que mantener la sonda vesical mientras el paciente tiene analgesia epidural es una puerta abierta para la colonización bacteriana urinaria, resulta en una mayor incidencia de infección del tracto urinario y prolonga la estancia hospitalaria (Wald et al. 2008; Zaouter et al.

2009). Si bien es cierto que retirar la sonda vesical la mañana después de la cirugía en presencia de analgesia epidural torácica puede provocar una alteración transitoria de la función del tracto urinario inferior, no implica tener que volver a sondar a los pacientes en la mayoría de los casos (Zaouter et al. 2009; Zaouter et al. 2012). Por tanto la sonda vesical se puede quitar independientemente del uso o la duración de la analgesia epidural torácica.

En cuanto a la **resección rectal**, ya en los años 90 un ensayo controlado aleatorizado de 126 pacientes sometidos a resección rectal demostró que después de la resección rectal, se podía recomendar un solo día de drenaje urinario para la mayoría de los pacientes, reservando el drenaje vesical más prolongado (durante cinco días) para los pacientes con carcinoma de recto bajo (Benoist et al. 1999). Posteriormente Zmora y colaboradores evaluaron prospectivamente la utilidad del drenaje de la vejiga urinaria después de la cirugía colo-rectal pélvica, llegando a la conclusión de que el sondaje prolongado de la vejiga urinaria rutinaria después de la cirugía pélvica podía no ser necesaria, y se podía retirar de forma segura en el primer día postoperatorio (Zmora et al. 2010).

Las pautas de la Sociedad de ERAS en este aspecto (Nygren et al. 2013) recomiendan que después de la cirugía pélvica con bajo riesgo de retención urinaria postoperatoria, la sonda vesical transuretral se puede retirar de forma segura en el día postoperatorio 1, incluso si se utiliza analgesia epidural. Pero el nivel de evidencia detrás de esto es bajo y el grado de recomendación débil. Este estudio apoya esta recomendación en la cirugía de colon, pero el caso de la cirugía rectal sigue siendo discutible, y se necesitan más estudios (Stubbs et al. 2013)

Hay otro método de drenaje vesical que en nuestro país no se considera habitualmente: el **cateterismo vesical suprapúbico**. Ofrece pocas ventajas sobre el sondaje vesical transuretral en cirugía de colon, pero en cirugía pélvica, en la que es posible un mayor tiempo de cateterización (4-7 días), los beneficios son significativos en cuanto a menor morbilidad infecciosa y mayor satisfacción de los

pacientes (McPhail et al. 2006; Niel-Weise et al. 2012).

3.4 Criterios de alta

Los proceso de alta comienza en la **consulta externa** previa al ingreso, cuando se determina si el paciente tiene alguna necesidad especial (por ejemplo, comorbilidades, transporte, apoyo social, etc...). Estas necesidades y problemas que podrían retrasar el alta deben abordarse en este momento; no una vez que el paciente ha ingresado.

Los **criterios de alta** pueden variar ligeramente entre unos hospitales y otros, pero, en general, se espera a que los pacientes tengan:

- tolerancia a la dieta oral
- movilización adecuada
- un control adecuado del dolor
- restablecido el tránsito intestinal (heces y/o flatos), y
- confianza y estén de acuerdo en irse a casa.

El alta hospitalaria precoz significa atención continuada, educación y apoyo. Es **fundamental** que las instrucciones dadas en el informe de alta sean claras y fáciles de entender por el paciente, la familia y los equipos de atención primaria.

3.5 Seguimiento

Los diferentes grupos quirúrgicos que han implementado un PRM hacen un seguimiento diferente, según sus propios recursos materiales y humanos. El seguimiento básicamente puede ser **telefónico o presencial**. A su vez, ambos pueden ser reglados y/o a demanda; lo mejor es que sea reglado. Lo ideal es que una vez en casa, se pueda contactar por teléfono con los pacientes dentro de las 24-48 horas para asegurarse de que todo está bien y prestarles asesoramiento. Muchas unidades organizan una revisión clínica ambulatoria a los 7-10 días después de la cirugía, para revisar la herida y quitar las grapas/puntos de piel, comentar los resultados de anatomía patológica y, si es necesario, organizar el tratamiento oncológico complementario. A los

30 días después de la cirugía se recomienda otra revisión clínica o telefónica.

Otro aspecto importante es **informar del alta al equipo de atención primaria**. Los pacientes que entran en un programa de recuperación multimodal inevitablemente requerirán una supervisión más activa cuando llegan a casa. Los médicos de atención primaria deben conocer que sus pacientes están participando en un PRM en cirugía colo-rectal. Es importante asegurarse de que los equipos de atención primaria sepan cómo controlar pacientes en un PRM de cirugía colo-rectal y cuando derivar rápidamente a los pacientes al hospital, si es necesario, o con quién comunicarse para obtener asesoramiento y orientación. Un 1-3% de pacientes experimentan un fallo anastomótico u otra **complicación mayor** en casa, por tanto es esencial que existan unos criterios claros de derivación y reingreso inmediato.

En general, cuando la estancia postoperatoria en resección cólica se reduce a 2-3 días, aproximadamente un 10-20% de los pacientes pueden **reingresar** o necesitar de unas horas de observación y de tratamiento de forma ambulatoria (Basse et al. 2000; Kehlet et al. 2002). El reingreso en sí mismo no implica siempre pernoctar; a menudo los pacientes pueden volver al hospital como paciente ambulatorio, recibir tratamiento (por ejemplo, antieméticos, analgésicos, líquidos) y volver a casa el mismo día.

3.6 Auditoria

Toda práctica quirúrgica bien hecha se debería sustentar en los resultados de las auditorías. La auditoría es un componente inherente y esencial de todo programa de recuperación multimodal. Para poder auditar es esencial que toda la metodología, incluidos los resultados, estén bien **documentados** durante la implementación del PRM. Esta es la única manera de proporcionar una realimentación sobre los aspectos del programa que puede ser necesario mejorar o desarrollar.

Medidas de éxito o fracaso de un PRM

Para analizar el éxito o el fracaso de un programa de Cirugía *Fast Track* se valoran las siguientes medidas:

- Medidas de resultado y eficacia (morbilidad, mortalidad, estancia y reingresos)
- Recuperación funcional y satisfacción de los pacientes
- Cumplimiento o desviación del PRM

Las **medidas de resultado y eficacia** son fácilmente cuantificables. La **recuperación funcional y satisfacción** de los pacientes comportan cierto grado de subjetividad, también dependen mucho del sistema sanitario y los sesgos pueden ser importantes. Por su parte el grado de **cumplimiento y desviación del programa** merecen mención especial por su trascendencia en la implementación y variabilidad en la práctica clínica que conlleva.

Desviaciones del PRM

Implementar un PRM es difícil y es frecuente que se produzcan desviaciones e incumplimientos del programa. No están claros, si es que realmente hay algunos, cuales son los elementos fundamentales del PRM; en general se complementan entre si y probablemente todos sean importantes, en mayor o menor cuantía. Lo que si sabemos es que la estancia y morbilidad después de la cirugía colo-rectal en el seno de un programa *Fast Track* son directamente proporcionales al grado de cumplimiento del protocolo (Feroci et al. 2012).

La **tasa de adhesión o cumplimiento** de los PRM es baja en la fase postoperatoria, con menos de la mitad de los pacientes que completaron algunos de los elementos postoperatorios (Maessen et al. 2007; Polle et al. 2007), aunque solo en un 23% se tradujo en prolongación de la estancia (Brigic et al. 2011; Smart et al. 2012). Las principales **causas** de desviación del programa que se asocian con **retraso del alta** son la necesidad de continuar aportando líquidos intravenosos en el postoperatorio, fallo del catéter epidural, fallo en la movilización

precoz, desarrollo de íleo y vómitos que requirieron SNG y el resonaje vesical (Boulind et al. 2012; Feroci et al. 2012). En conjunto, la desviación de los elementos postoperatorios del PRM parece ser más significativo en cuanto al retraso del alta, aunque de forma independiente, un tiempo quirúrgico superior a 5 horas y la pérdida de sangre superior a 500 ml se asocia a mayor estancia (Boulind et al. 2012).

Por el contrario, los elementos del programa que están asociados de forma independiente a **estancias más cortas** son asesoramiento preoperatorio, restricción de líquidos intraoperatorios, abordaje laparoscópico, iniciación precoz de la ingesta de líquidos después de la cirugía y la retirada precoz de la sonda vesical (Aarts et al. 2012).

Fallo del programa Fast Track

La desviación del PRM no significa necesariamente un fallo del PRM y de hecho la mayoría de los pacientes que se desvían solo en uno o dos elementos pueden tener una buena recuperación y el alta dentro de 6 días después de una resección colo-rectal (Brigic et al. 2011). Los fallos del PRM resultan por múltiples incumplimientos de elementos del programa, lo que conlleva perder las ventajas en la modulación de la respuesta al estrés quirúrgico. Los **factores** subyacentes que pueden conducir al fracaso de un PRM los podemos agrupar en cuatro categorías: fisiológicos (dependiente del paciente), quirúrgicos (cirujano dependiente), anestésicos (anestesta dependiente) y de implementación (logístico, recursos materiales). La mayoría de las veces confluyen varios factores.

3.7 Implementación de un Programa Fast Track

A pesar de las beneficios que aportan este tipo de programas, implementar un PRM en cirugía colo-rectal es un **reto por dos motivos**: uno es que afectan a todas las fases de la atención quirúrgica e implica muchos factores materiales y humanos (Kahokehr et al. 2009), el otro es que cuestionan los dogmas y tradiciones del cuidado peroperatorio de

este tipo de cirugía arraigados en la comunidad quirúrgica durante décadas (Roig et al. 2007; Kehlet et al. 2008).

El **proceso de implementación** pasa por **tres fases** (Figura 42). La primera fase comienza creando un **grupo de desarrollo del proyecto** que incluya a cualquier persona con interés en el proyecto. Es importante establecer un líder que coordine a todo el grupo. Hay que llevar a cabo una búsqueda bibliográfica de la evidencia actual y es muy recomendable contactar con grupos que ya tienen en marcha PRM con éxito. En esta fase se discute y revisa la evidencia clínica y se deciden los objetivos del programa. De igual modo se realiza un análisis de los interesados o implicados en el programa, para identificar a aquellos que se verán afectados por el proyecto. Este es el momento de hacer arreglos en el grupo de desarrollo, si es necesario, mediante reuniones con todos los implicados; es el momento de plantear dudas y depurar miembros

del grupo cuando no hay posibilidad de acuerdo y compromiso con el programa. Es fundamental comprender como funciona el servicio quirúrgico actual y los inconvenientes que supone implementar el programa.

En la segunda fase se crea un **grupo de ejecución** que elaborará el documento maestro del Programa de Rehabilitación Multimodal. Teniendo en cuenta que este tipo de programas cuestionan dogmas tradicionales, es muy importante la gestión de la resistencia al cambio, que inevitablemente aparecerá. La mejor manera de gestionarlo es mediante información y evidencia. Posteriormente se inicia el proceso de implementación, con el ingreso del primer paciente y aplicar los elementos del programa.

La tercera fase, muy importante, es la **monitorización** el cumplimiento del programa y los resultados obtenidos. Esto es la auditoría.



Figura 42. Proceso de implementación del programa.
Adaptado de Meale 2010.

Es fundamental estar preparados para saber gestionar la resistencia al cambio que inevitablemente surge durante las diferentes fases de implementación.

La **realidad** es que la implementación de este tipo de programas no llega al 30% de los servicios quirúrgicos en Europa y Estados Unidos, y muchos de los implementados tienen conceptos erróneos y poco claros de los elementos que hay que aplicar (Lassen et al. 2005; Hannemann et al. 2006; Kehlet et al. 2006; Walter et al. 2006; Hasenberg et al. 2007; Hasenberg et al. 2009; Roig et al. 2009; Delaney et al. 2010; Hasenberg et al. 2010; Nanavati et al. 2014). Todo esto indica que simplemente con plasmar un protocolo en un documento no es suficiente para poner en práctica un PRM (Roig et al. 2007); es mucho más complejo.

El hecho de que solamente un tercio de la comunidad de servicios quirúrgicos instauren este tipo de programas indica que hay **dificultades** para ponerlos en marcha; dificultades que pueden venir del propio equipo de desarrollo y ejecución, del programa o de los pacientes). Mención especial a la estancia como objetivo, ya que es uno de los errores más comunes. El principal objetivo de estos programas debe ser la mejora en la calidad de los cuidados quirúrgicos; una vez conseguido este objetivo, reducir la estancia es inherente a la propia mejora.

Introducción

Se sabe que hay un número de **factores de éxito** que dependen del equipo y el programa, los propios pacientes y el control y auditorías.

3.8 Beneficios de los programas *Fast Track*

Los PRM en cirugía colo-rectal **atenúan la respuesta** inflamatoria al estrés quirúrgico, con un descenso significativo de los niveles de IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ en el postoperatorio, disminuyen significativamente la resistencia a la insulina y el catabolismo proteico (Ren et al. 2012), protegen eficazmente la función de órgano peroperatoria (creatinina sérica, péptido natriurético-B y tropoina T) y mejoran la función inmune postoperatoria (aumento significativo del cociente linfocitos T CD4/CD8) (Ma et al. 2014). Esto se traduce en unos **beneficios** de este tipo de programas en comparación con la cirugía tradicional:

- Reducción de la duración del íleo (Ren et al. 2012)
- Disminución de la morbilidad (Varadhan et al. 2010; Adamina et al. 2011; Spanjersberg et al. 2011; Zhuang et al. 2013; Ma et al. 2014; Shao et al. 2014)

- Reducción de la estancia hospitalaria (Varadhan et al. 2010; Adamina et al. 2011; Spanjersberg et al. 2011; Ren et al. 2012; Zhuang et al. 2013; Bona et al. 2014; Shao et al. 2014)
- Reducción de costes (Ren et al. 2012; Faujour et al. 2014; Ma et al. 2014)
- No tiene efecto sobre la tasa de reingresos (Varadhan et al. 2010; Adamina et al. 2011; Spanjersberg et al. 2011; Zhuang et al. 2013)
- No posee influencia sobre la mortalidad (Varadhan et al. 2010; Adamina et al. 2011; Spanjersberg et al. 2011; Zhuang et al. 2013)

Los PRM son **seguros** y han mejorado la **eficacia y eficiencia clínica y la seguridad** de los cuidados quirúrgicos (Kehlet et al. 2003; Khoo et al. 2007; White et al. 2007; Zhuang et al. 2013; Ma et al. 2014; Nanavati et al. 2014) y disminuyen la **variabilidad en la práctica asistencial**.

Podemos decir que cuando implementamos un programa *Fast Track* **mejoramos** 4 aspectos fundamentales de la asistencia de nuestros pacientes; la experiencia de los pacientes, la productividad, la calidad asistencial y el equipo de trabajo multidisciplinario (Figura 43).

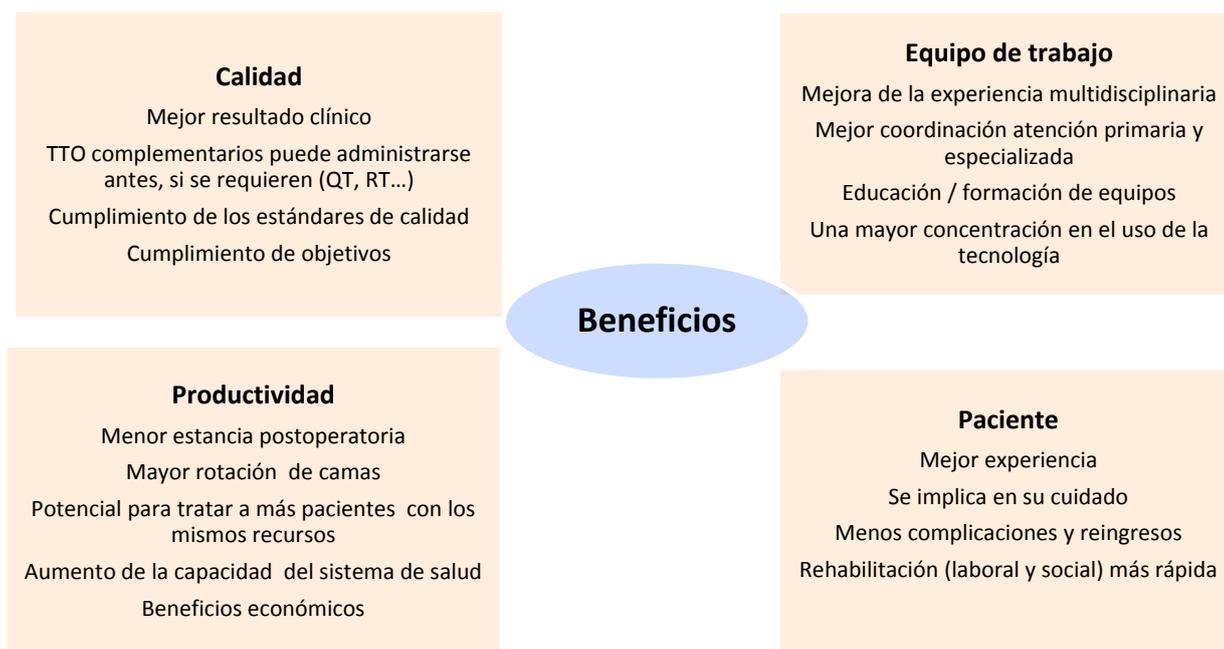


Figura 43. Aspectos que mejoran los programas *Fast Track*. Adaptado guía NICE.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de Trabajo

Hasta mediados del año 2008 el manejo peroperatorio de los enfermos intervenidos de patología colo-rectal se guiaba en el Hospital Clínico de Salamanca exclusivamente según enseñanzas tradicionales o convencionales, adquiridas y transmitidas de generación en generación. Con la incorporación de nuevos miembros al Servicio de Cirugía decidimos implementar un programa *Fast Track* en cirugía colo-rectal con la intención de ver si era posible mejorar las variables de resultado postoperatorias que tenía la Unidad de Cirugía Colo-rectal hasta ese momento. Por tanto, nuestra **hipótesis** es si es posible poner en marcha un **programa de Rehabilitación Multimodal en cirugía colo-rectal** en el Hospital Clínico de Salamanca y si esta iniciativa puede mejorar los resultados quirúrgicos.

Además, dado que el eje del estrés hipotálamo-hipofisario-adrenal es una parte básica sobre la que se sustenta gran parte de las intervenciones que configuran los programas de Rehabilitación Multimodal, la agresión quirúrgica como estrés físico debe quedar reflejada en la **respuesta anatómica del NPV del hipotálamo**. Por eso, incorporaremos a nuestro trabajo de Tesis Doctoral un estudio experimental centrado en el NPV del hipotálamo de la rata, y secundariamente en el NSO, para analizar los cambios morfológicos y morfométricos en las neuronas vasopresinérgicas por la acción de la agresión quirúrgica.

Objetivos

Los **objetivos primarios** de esta Tesis son:

1. Analizar el comportamiento **inmunocitoquímico** de la hormona vasopresina en las neuronas del NPV y NSO en animales sometidos a estrés quirúrgico y las **repercusiones morfoestructurales** del NPV y NSO del hipotálamo tras activación del eje del estrés por la práctica quirúrgica.
2. Desarrollar e **implementar** un Programa de Rehabilitación Multimodal (*Fast Track*) en cirugía colo-rectal en nuestro hospital.

Los **objetivos secundarios** son:

1. Comprobar si la realización de un programa de Rehabilitación Multimodal en cirugía colo-rectal mejora los **indicadores de efectividad clínica y seguridad del paciente** (morbi-mortalidad, reintervenciones y tasa de reingresos) en los pacientes operados en nuestro medio.
2. Comprobar si la realización de un programa de Rehabilitación Multimodal en cirugía colo-rectal mejora los **indicadores de eficiencia** (estancia hospitalaria y costes por proceso) en los pacientes operados en nuestro medio.
3. Analizar las **dificultades** que supone la puesta en marcha de este tipo de programas con el fin de proponer **iniciativas** que impulsen su incorporación a la cirugía colo-rectal.
4. Analizar qué **elementos del PRM** son más importantes en relación con la estancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Objetivo 1

Para la realización de la parte experimental de este trabajo se utilizó material procesado y almacenado en el banco de muestras tisulares del Dpto. de Anatomía e Histología Humanas de la Universidad de Salamanca.

El material estaba compuesto por portaobjetos de vidrio conteniendo cortes histológicos, seriados y parafinados, de 7 micras de espesor, realizados coronalmente a partir de hipotálamos de ratas blancas (cepa Sprague-Dawley), machos y adultas (250-300 g) que habían sido tratados y teñidos con el método inmunocitoquímico de la peroxidasa-anti-peroxidasa, utilizando suero anti-aVP..

Según constaba en las fichas de los animales y en los libros de quirófano y de laboratorio, los cortes coronales de tejido hipotalámico, conteniendo los núcleos NSO y NPV del hipotálamo, correspondían a 8 ratas normales, machos adultos (250-300 g) que hasta el momento del sacrificio habían permanecido en el animalario cumpliendo los estándares de la Unión Europea para la estabulación de animales de experimentación, alimentados con dieta equilibrada rata-ratón-cría (Panlab®) y bebiendo agua ad libitum.

El sacrificio de los animales se hizo por decapitación bajo anestesia previa con éter. De los animales sacrificados, cuatro fueron animales normales y sin ningún tipo de tratamiento previo, por lo que se consideraron como **animales normales intactos**.

Las otras cuatro ratas recibieron, 24 horas antes del sacrificio, 90 microgramos de colchicina disuelta en 15 microlitros de suero fisiológico en el ventrículo lateral izquierdo mediante estereotaxia.

Para la estereotaxia los animales se colocaron en un aparato NARASIGUE®, practicándose una incisión sagital en la piel de la cabeza y la exposición del cráneo. Se tomó como referencia el punto craneométrico bregma y se localizó el punto de inyección siguiendo el atlas de Pellegrino y Cushman (Pellegrino et al. 1967). Tras la trepanación con torno tipo dentista, se procedió a la inyección lenta

de la colchicina mediante jeringuilla Hamilton. Posteriormente, el pequeño orificio óseo se taponó con cera templada estéril de uso neuroquirúrgico y, finalmente, se suturó la herida con seda quirúrgica 2/0. A este grupo de 4 animales se les clasificó como **animales con cirugía simulada y tratamiento con colchicina**.

El procesado de los hipotálamos de las ratas fue el siguiente: Tras la decapitación de los animales se extrajo el cerebro y se separó y talló el hipotálamo que fue fijado por inmersión en Bouin-Holande en sublimado de mercurio (9/1 de volumen) durante 6 días. Tras el lavado de los bloques en carbonato de litio a saturación (4 horas) se pasó a su deshidratación en diluciones de etanol a concentraciones ascendentes (50, 70, 80, 96 y 100°). Tras un pase por etanol-benceno (1/1) y tres pases por benceno absoluto, se incluyeron los tejidos en parafinas de punto de fusión creciente y finalmente se hicieron los bloques de parafinas conteniendo a los hipotálamos.

Los cortes frontales de 7 micras se obtuvieron en un microtomo Leitz® 1512 y se montaron sobre portas de vidrio con gelatina sulfato crómico potásico, correctamente rotulados para su identificación.

A.1 Protocolo inmunohistoquímico

Se siguió el protocolo inmunocitoquímico peroxidasa-antiperoxidasa, con base en el método descrito por Sternberger y col. (Sternberger et al. 1970) y modificado en nuestro Departamento por Sánchez Hernández (Sánchez Hernández 1988). A continuación exponemos un extracto de los pasos seguidos en este protocolo.

Los portaobjetos con los cortes seleccionados portadores del NSO y/o NPV se procesaron de la siguiente manera:

1. Desparafinización y rehidratación, en xilol y en serie descendente de alcoholes (desde 100° a 50°) hasta llegar al agua. Arrastre de los cristales de mercurio y blanqueo posterior en metabisulfito sódico.

2. Inhibición de la peroxidasa endógena, mediante baño de los portas en agua oxigenada al 5% en metanol, a temperatura ambiente, y lavado a T^a ambiente en tampón TRIS (5 x 10⁻³ M en NaCl, pH 7,5).
3. Inhibición de reacciones cruzadas al segundo antisuero (antisuero puente) mediante 30 minutos de incubación de los cortes en suero normal de cerdo (Dako®) dilución 1/30.
4. Incubación, en cámara de humedad durante 24 horas a 4^o C, con suero de conejo anti-VP (cedido por el Servicio de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal, Madrid), dilución 1/1000. Lavado posterior en tampón TRIS.
5. Incubación con antisuero puente, 30 minutos a T^a ambiente, con suero de cerdo anti-Ig G de conejo (Dako®) a dilución 1/100. Lavado en tampón TRIS.
6. Incubación durante 30 minutos a T^a ambiente con el complejo soluble peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) obtenido en conejo (Dako®) a dilución 1/100 en cámara de humedad. Lavado posterior en tampón TRIS.
7. Revelado de la reacción en el medio de Graham y Karnovsky (Graham et al. 1966), durante 15 minutos. Lavado en agua destilada.
8. Tinción de contraste con hematoxilina de Mayer, mediante inmersión de 15 segundos.
9. Pase por agua destilada y deshidratación en alcoholes a concentraciones ascendentes (desde 70 a 100^o). Posteriormente un pase por etanol-xilol y dos por xilol (2 minutos cada uno).
10. Montaje de los cubres sobre los portaobjetos, utilizando DPX.

A partir de ese momento se almacenan en el banco de muestras tisulares. En nuestro caso, se rescataron para al estudio y toma de fotografías con un microscopio Zeiss® Axiophot que lleva incorporado una cámara digital Olympus® DP70 con el software correspondiente.

A.2 Análisis morfológico y morfométrico.

El estudio morfológico de los NSO y NPV del hipotálamo de los animales normales intactos y de los animales con cirugía simulada y colchicina, se practicó a través de la visualización de los cortes de tejido montados en portaobjetos y colocados en la pletina del microscopio Zeiss. Los campos de interés se fotografiaron con la cámara digital Olympus DP70 con una resolución de 4080 x 3072 pixels. La corrección de contraste, brillo y dimensiones de las imágenes se llevó a cabo con el programa Adobe® photoshop CS2.

El **análisis cuantitativo a microscopia óptica**, se ha realizado a partir de las imágenes digitales de los NSO y NPV, obtenidas todas con la misma resolución y empleando la aplicación del procesador y análisis de imagen en java "ImageJ®" de la NIH (EEUU) de dominio público. Con esta aplicación se obtuvieron los valores correspondientes a las áreas celulares, áreas nucleares y áreas citoplasmáticas de, al menos 200 células inmunorreactivas al suero anti-aVP, elegidas al azar, en diferentes cortes de cada grupo de animales y localizadas en el NSO y en las subdivisiones magnocelular y parvocelular del NPV.

Aunque hay mucha bibliografía y existen varias clasificaciones en relación con la organización anatómica y funcional del NPV de la rata, nosotros utilizaremos como esquema de trabajo la representación de la figura 44.

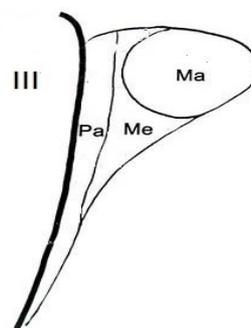


Figura 44. Distribución neuronal del NPV de la rata
(III: tercer ventrículo; Pa: división periventricular del NPV que contiene neuronas parvocelulares; Me: división medial del NPV que contiene neuronas parvocelulares y magnocelulares, Ma: división postero-lateral del NPV que contiene neuronas magnocelulares).

La recogida de datos se ha hecho con el programa Excel® v2010 (Microsoft Office Professional Plus 2010®; Microsoft Corporation). El tratamiento estadístico de los resultados morfométricos se realizó con el programa estadístico PASW Statistics® versión 18.0.0.2009. (Polar Engineering and Consulting). El grado de significación estadística de las diferencias encontradas entre las distintas medias de los grupos analizados se obtuvo mediante la aplicación de t de Student. Todos los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. Los gráficos estadísticos que se muestran en tablas y en figuras se realizaron con Excel® v2010 (Microsoft Office Professional Plus 2010®; Microsoft Corporation) y PASW Statistics® versión 18.0.0.2009 (Polar Engineering and Consulting).

La elaboración y maquetación del trabajo se ha realizado con el procesador de textos Word® v2010 (Microsoft Office Professional Plus 2010; Microsoft Corporation) en un ordenador de sobremesa ASUS® M70AD.

A.3 Implementación de un PRM (Figura 45)

1. Diseño e implementación de un programa de rehabilitación multimodal de cirugía colo-rectal

El diseño e implementación del programa sigue una serie de fases (Figura 45), que podemos resumir en constituir un grupo de diseño, un grupo de implementación y auditar.

GRUPO DE DISEÑO DEL PROGRAMA

El primer paso consiste en buscar personas con afinidad e inquietud en mejorar el manejo peroperatorio de los pacientes que van a someterse a cirugía colo-rectal. Es fundamental contar con un **lider** del programa, que suele coincidir con el innovador o iniciador del programa y definir el papel de cada integrante del grupo.



Figura 45. Proceso de implementación del programa.

Es fundamental realizar una revisión de los programas *Fast Track* en general y particularmente en cirugía colo-rectal. Ayuda enormemente haber tenido experiencia o contacto con este tipo de programas previamente (2006-07 Hospital Virgen de Sonsoles de Ávila). Si no es así, el contacto con grupos con experiencia en este tipo de programas,

ayuda a solventar algunas de las muchas dificultades que surgen.

Búsqueda de evidencia

Revisión de la literatura

Materiales y Métodos

- Tipos de estudios
 - Se incluyeron para la revisión cualquier tipo de estudio; con preferencia metanálisis, revisiones sistemáticas y estudios prospectivos controlados randomizados.
- Los participantes y la intervención
 - Pacientes sometidos a cirugía colo-rectal resectiva dentro de un programa *Fast Track*.
- Comparador intervención
 - Pacientes sometidos a cirugía resectiva oncológica colo-rectal según el método tradicional.
- Resultados
 - Eficacia
 - Estancia hospitalaria y costes por proceso
 - Eficiencia y Seguridad
 - Morbilidad y mortalidad
 - Reintervenciones y reingresos
- Idioma
 - La búsqueda no tiene restricción de idioma.
- Otros documentos incluidos en la revisión
 - Recomendaciones de consenso o guías sobre cirugía *Fast Track*.

Bases de datos:

- Base de Datos de Revisiones Sistemáticas Cochrane (Cochrane Library)
- Base de datos Medline (Pubmed)
- Base de datos de Revisiones Sistemáticas (Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE)
- Base de datos de Medicina Basada en la Evidencia y Guías Clínicas (TRIP Database)

Términos de búsqueda: términos MeSH (Medical Subject Heading) y palabras clave relacionados con la cirugía *Fast Track*.

1. *Fast Track* Surgery
2. Rapid surgery
3. Accelerated surgery
4. Controlled Rehabilitation, Early Ambulation and Diet - CREAD
5. Enhanced Recovery After Surgery - ERAS
6. Enhanced Recovery Pathways - ERP

7. Multimodal Surgery

Objetivo del programa

Mejorar la calidad asistencial de los enfermos sometidos a resección quirúrgica por patología neoplásica colo-rectal y, por tanto, mejorar la eficacia y las medidas de resultado (morbilidad, mortalidad, estancia, reintervenciones, reingresos y costes por proceso).

Análisis de medios y recursos necesarios

Recursos humanos:

- Servicio de Cirugía (Cirujanos adscritos a la Unidad de Cirugía Colo-rectal)
- Servicio de Anestesia
- Servicio de Farmacia
- Servicio de Documentación
- Personal auxiliar y de enfermería de hospitalización de cirugía
- Personal auxiliar y de enfermería de quirófano
- Personal auxiliar y de enfermería de la Unidad de Reanimación Post-anestesia

Recursos materiales

Todos los medios necesarios para realizar el manejo quirúrgico de este tipo de pacientes en un hospital de 3^{er} nivel asistencial (Servicio de Cirugía, Anestesia, Radiología, Oncología, Radioterapia Oncológica).

Software: paquete estadístico PASW Statistics 18 (V 18.0.0 2009. Polar Engineering and Consulting), hoja de cálculo Microsoft Excel 2010, procesador de texto Microsoft Word 2010 (Microsoft Office Professional Plus 2010; Microsoft Corporation), editor PDF Adobe Acrobat Pro XI (Adobe Systems) y gestor bibliográfico EndNote X5 (Thompson Reuters).

Reunión Multidisciplinar

Realizamos una reunión multidisciplinar, de todos los implicados, donde se comentan los detalles pasados por alto o mejoras a aplicar y los corregimos.

GRUPO DE IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA

Documentación

En esta fase elaboramos los documentos escritos y electrónicos relacionados con el programa.

Inicio del programa

Los pacientes se valoran en **consulta externa** remitidos desde los Servicios de Urgencias, Gastroenterología o Medicina Interna. Una vez realizado la anamnesis, exploración física, y completados los estudios complementarios oportunos se decide si son **candidatos** a tratamiento quirúrgico resectivo colo-rectal o no, y si cumplen con los criterios de **inclusión** en el programa. Los criterios de inclusión y exclusión en el programa de Rehabilitación Multimodal son:

Criterios de inclusión:

- Paciente ≥ 18 años
- Cáncer colo-rectal subsidiario de resección
- Riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists) I, II o III
- Dan su consentimiento informado a la cirugía y al programa

Criterios de exclusión:

- Cirugía urgente
- Cirugía paliativa no resectiva
- Pacientes diabéticos tipo I mal controlados
- No consentimiento

Información

Cuando el paciente comprende la patología quirúrgica que padece y que es necesario intervenirle quirúrgicamente, se **informa** a los pacientes de las alternativas, opciones técnicas quirúrgicas, sus complicaciones y riesgos, y se le explican las **dos posibilidades** de manejo peroperatorio disponibles: tradicional o recuperación precoz.

Si el paciente lo entiende y opta por el Programa de Rehabilitación Multimodal se le comenta el plan de cuidados, con especial énfasis en aquellos aspectos del programa en los que el paciente tomará parte activa como son la deambulacion y nutrición precoz, la fisioterapia respiratoria, y los criterios de alta así como el tiempo estimado de ingreso. Se habla del plan de seguimiento postoperatorio y visitas posteriores en consulta externa específicamente para cada paciente teniendo en cuenta sus necesidades. Finalmente se les solicita el **consentimiento informado**.

Optimización preoperatoria

Los pacientes que en su caso tengan antecedentes personales de patología cardiovascular, respiratoria, endocrino-metabólica, o cualquier otra disfunción orgánica se interrogan sobre su seguimiento y control, si es adecuado y en el caso que esté indicado se solicitan evaluaciones por los especialistas correspondientes con el fin de optimizar dicha comorbilidad.

Criterios de alta

- Buen control analgésico
- Ingesta adecuada de sólidos y líquidos durante 3 ingestas
- Recuperación del tránsito intestinal
- Micción espontánea
- Nivel actividad básico o elemental
- El paciente debe sentirse cómodo con el alta

Al final de la visita se le da un **folleto informativo** en el que se explica con lenguaje comprensible en qué consiste el programa, dejando abierta la puerta para posibles dudas o aclaraciones durante el tiempo de espera en la lista quirúrgica.

Consentimiento informado

Todo el proceso de implementación del programa cumple las normas legales vigentes en relación a seguridad del paciente, información, consentimiento y confidencialidad.

Programa de Cirugía *Fast Track*

El PRM que hemos desarrollado está basado en H. Kehlet y su grupo así como en las revisiones de consenso del Grupo de Trabajo en Recuperación Precoz Post-quirúrgica (Early Recovery After Surgery – ERAS) de 2005 y 2009 (Kehlet 1997; Fearon et al. 2005; Lassen et al. 2009). Se han ido añadido datos

provenientes de publicaciones cuando han aportado evidencia con fecha posterior a la publicación de 2009 (Gustafsson et al. 2013).

El programa *Fast Track* está compuesto de 16 actuaciones, intervenciones o elementos (5 preoperatorias, 8 intraoperatorias y 3 postoperatorias).

Preoperatorio

1. Información - Optimización
2. No preparación mecánica anterógrada del colon
3. Acondicionamiento con carbohidratos preoperatorios
4. Ayuno para líquidos 3h y sólidos 6h
5. Profilaxis náuseas-vómitos postoperatorios

Intraoperatorio

1. Anestesia
 - a. Evitar premedicación
 - b. Uso de analgesia epidural
 - c. Manejo anestésico optimizado
 - d. Prevención hipotermia
 - e. Fluidoterapia individualizada
2. Cirugía
 - a. Incisiones pequeñas
 - b. SNG selectiva
 - c. No drenajes rutinarios

Postoperatorio

1. Tolerancia oral a las 2h
2. Movilización al sillón a las 4h
3. Retirada precoz de la sonda vesical

En la tabla 25 se muestra la Vía Clínica que recorren los pacientes operados en el Programa de Cirugía Colo-rectal *Fast Track* ©FGC, 2008.

Tabla 25. Programa de cirugía *Fast Track* colo-rectal.

PREOPERATORIO Consulta Externa (CCEE)	
Consulta externa de cirugía	<ul style="list-style-type: none"> • Historia Clínica y Exploración Física • Estudio Preoperatorio • Indicación de Intervención • Información sobre Cirugía y Programa "<i>Fast Track</i>" • Optimización comorbilidad si es preciso • Bebida Proteica 3/día x 1 semana (Fortimel-Fortisip-Forticare-Diasip®) si está indicado. • Consentimiento Informado
Consulta externa de Anestesia	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración preoperatoria • Optimización - IC otras especialidades S/P • Información: <ul style="list-style-type: none"> ○ Catéter Epidural ○ Programa "<i>Fast Track</i>" • Consentimiento Informado
INGRESO Planta	
Información Adicional	Programa Fast-track (funciones del paciente: incentivador inspiratorio, ingesta y movilización)
Dieta	<ul style="list-style-type: none"> • Líquida • Acondicionamiento con hidratos de carbono: Nutricia preop® 800 ml la tarde antes cirugía, o bien • Diasip® 2-3/d en DM tipo II bien controlados
Medicación Habitual	Revisar y sustituir (si precisa)
Antibióticos Orales	Neomicina 1 gr v.o. y Eritromicina 1 gr v.o. a las 14h -15h -23h (9,18 y 19 h previas a la IQx)
Preparación mecánica Intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • No preparación mecánica rutinaria • Enema de limpieza si laparoscopia • Polietilenglicol si endoscopia intraoperatoria • Valorar si se precisará ileostomía desfuncionalizadora
Profilaxis TVP	<ul style="list-style-type: none"> • A las 18-20 h. Clexane 40 mg – Hibor 3500 ui • Medias elasticas en los MMII antes de subir a quirófano
Sangre Cruzada	Según hematología
Premedicación	<ul style="list-style-type: none"> • Lorazepan 1 mg a las 23h • Omeprazol 20 mg vo a las 23h

DIA 0 CIRUGIA	
Planta	<p>Ayuno preoperatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Para sólidos: 6 horas de ayuno. ii. Para líquidos (400 ml Nutricia Preop@): 3 horas de ayuno. <p>Preparación del abdomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ducha jabón antiséptico • Rasurado abdomen • Marcaje de colostomía o ileostomía (Si está indicado) <p>Profilaxis Antibiótica IV 30' antes de la incisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flagyl 1500 iv • Ceftriaxona 2 gr iv <p>Profilaxis de Nauseas-Vómitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 4 mg iv antes de quirófano..
<p>Manejo Anestesia</p> <p>Medicación preanestésica: Se intenta evitar el uso de benzodiazepinas al inicio de la cirugía salvo gran ansiedad del enfermo (Midazolam)</p> <p>Hipnótico: Propofol con monitorización de profundidad de la hipnosis con BIS</p> <p>Opiáceos: Analgesia intraoperatoria a través del catéter. Minimizar uso de fentanilo. (Bolo 100-150 µg en la inducción) y remifentanilo sólo si se precisa.</p> <p>Relajantes musculares: cisa o rocuronio</p> <p>Evitar uso de neostigmina</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Catéter epidural torácico T9-10 2. Bolos fraccionados Ropivacaina 0,375 % y perfusión de Ropivacaina 0,2 % + fentanilo 2 microg/ml 3. Evitar precarga con suero antes de insertar el catéter epidural 4. Anestésicos con mínimo efecto residual: propofol, fentanilo/remifentanilo, cisatracurio a demanda. Minimizar al máximo el uso de opiáceos intraoperatorios utilizando la analgesia del catéter epidural. 5. Ventilación mecánica: FiO₂ 0,4-0,6 oxígeno-aire (evitar protóxido). 6. Sueroterapia individualizada evitando exceso de fluidos <ol style="list-style-type: none"> a. Sueroterapia de mantenimiento individualizada 7-8 ml/kg/h (diuresis 0,5-1 ml/kg/h). b. Reponer pérdidas hemáticas con coloides y concentrados hematies para mantener hematocrito 25-35% (o mayor si existen factores de riesgo cardiovascular) c. Vasoactivos (efedrina, fenilefrina) si se precisan para mantener estabilidad hemodinámica evitando sobrecarga de líquidos (sobre todo cristaloides). 7. Prevención de hipotermia: Manta térmica + Calentador de fluidos. 8. Monitorización profundidad de hipnosis con índice bispectral (BIS). 9. Profilaxis de nauseas-vómitos: ondansetron 4 mg iv(al final IQ). 10. Analgesia al final de la cirugía: paracetamol 1gr iv/8h + dexketoprofeno trometamol (enantyum®) 50 mg iv ó metamizol (nolotil®) 2g iv/8h alternando.
Manejo Quirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> • Laparoscopia o Incisiones pequeñas. • Evitar drenajes. • SNG selectiva (retirar al final de Q). • Infiltración herida quirúrgica con Bupivacaina 0.25%.

<p>Unidad de Reanimación</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma, bioquímica y coagulación al ingreso. • Oxigenoterapia con gafas nasales a 3 lpm. • Incentivación respiratoria: inspirometría incentivada. • Sueroterapia: restricción de fluidos: 1.500 cc de RL para 24h. • Analgesia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Catéter epidural: Perfusión continua epidural de ropivacaina 0,2%/Levobupivacaina 0,125% + fentanilo 2 microg/ml a 6-8 ml/h. Rellenar protocolo para retirada en planta a las 48 h. ○ Analgesia IV: Paracetamol 1 g/iv/8h + enantyum 50 mg/iv/8h ó Metamizol 2 g/h (alternando). ○ Analgesia de rescate: petidina (Dolantina®). • Movilización precoz <ul style="list-style-type: none"> ○ Levantar al sillón a las 4 horas de su estancia en Reanimación durante 2 horas. • Reanudación precoz de la ingesta oral <ul style="list-style-type: none"> ○ Líquidos e Infusiones a las 2 horas de su estancia en Reanimación • Tiempo de estancia en Reanimación: se mantendrán los tiempos de estancia habituales según protocolo.
<p>Postoperatorio Inmediato Planta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta líquida-blanda ligera a demanda la noche (Yogur) • O2 Gafas nasales 3 l/m • Suero: 1000-1500 ml SGS 0.9% x 24h. • Analgesia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Catéter epidural (Ropivacaina 0.20%+Fentanilo). ○ Paracetamol 1gr iv/8h + dexketoprofeno trometamol (enantyum®) 50 mg ó metamizol (nolotil®) 2g iv/8h alternando. ○ Rescate con Petidina (Dolantina®) 50 mg sc/8h/sp



Criterios de Alta

- El paciente debe sentirse cómodo con el alta
- Buen control analgésico
- Ingesta adecuada de sólidos y líquidos x 3
- Expulsión de gases y/ heces
- Función urinaria normal
- Nivel de actividad básico

Instruir al paciente sobre las posibles complicaciones y cuando es necesario acudir al hospital.

Monitorización del cumplimiento y resultados

Se han ido recogiendo los datos de cada paciente según eran intervenidos quirúrgicamente, comprobando su evolución y registrando en una hoja de cálculo de Excel® v2010 el cumplimiento de los elementos del programa y en caso contrario el motivo por el que no se llevó a cabo.

Gestión de la resistencia al cambio

En todas las fases de implementación del programa nos encontraremos con resistencia al cambio y personalización. Es fundamental conocer estos aspectos y gestionarlos en ese momento; el personal que no está convencido por el motivo que sea, debe abandonar el grupo *Fast Track*.

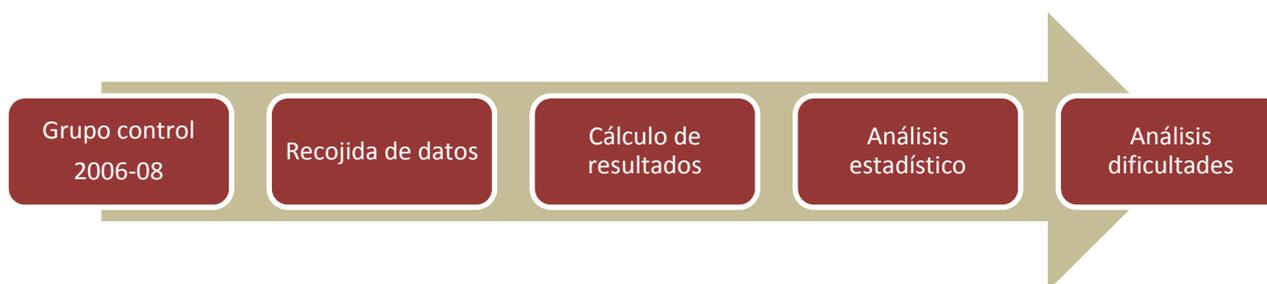


Figura 46. Grupo Control.

B. Objetivo 2

Para el **objetivo 2**, hemos programado el trabajo de investigación en varias fases (Figura 46):

1. Selección de un grupo control de pacientes con similares características entre enero 2006-junio 2008.
2. Recogida de datos.

3. Cálculo de variables de eficacia y resultado (estancia, morbilidad, mortalidad, reintervenciones y reingresos) en ambos grupos.
4. Análisis estadístico comparativo de ambos grupos.
5. Análisis del grado de implementación del programa y dificultades encontradas

1. Grupo de pacientes control cirugía colo-rectal tradicional

La selección del Grupo de Control de pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer colo-rectal entre enero 2006-junio 2008 se hizo de forma retrospectiva, anterior a la implementación del Programa de Cirugía *Fast Track*, y se obtuvo a partir de la base de datos del Servicio de Documentación del hospital, revisando los dossiers de cada paciente y las anotaciones de enfermería en el programa informático Gacela® de la Intranet del hospital. En la Tabla 26 se muestran las principales diferencias entre el manejo tradicional y *Fast Track*.

Los datos demográficos, de riesgo anestésico y quirúrgicos de este grupo deberían ser de características similares y estadísticamente comparables con los pacientes del programa "*Fast Track*", salvo el manejo peroperatorio, que evidentemente es diferente en bastantes elementos. Se han utilizado los mismos criterios de inclusión, exclusión y alta que en el grupo del PRM.

2. Recogida de datos

La recogida de datos se ha realizado en la hoja de cálculo Excel® (Paquete ofimático Microsoft Office Professional Plus 2010, Microsoft Corporation), prospectivamente en el grupo de casos de enfermos incluidos en el programa de cirugía *Fast Track* 2008-12 y retrospectivamente, revisando los historiales clínicos de los pacientes, en el grupo control 2006-08. Solo se consideraron en el grupo de casos, según las recomendaciones de calidad y de consenso de un programa de cirugía *Fast Track*, para el análisis estadístico aquellos pacientes que cumplirán un mínimo de 10 criterios de los 16 que consta el programa del ERAS Group (Fearon et al. 2005; Lassen et al. 2009; Spanjersberg et al. 2011).

Las **complicaciones** se definieron y clasificaron según la clasificación de Clavien-Dindo (Dindo et al.

2004; Clavien et al. 2009) (Tabla 27). Las complicaciones y **relaparotomías** se registraron, si ocurrieron dentro de los 30 días después de la cirugía o durante el reingreso. Los **reingresos** a los 30 días después del alta se definen como relacionados con la cirugía. La **estancia** total incluye los días durante el reingreso, si fuese el caso.

Los datos económicos relacionados con el **coste por estancia y por proceso** han sido proporcionados por el Servicio de Gestión Económica del Hospital.

3. Cálculo de indicadores

Se ha realizado con el Paquete ofimático Microsoft Office Professional Plus 2010®, Microsoft Corporation.

4. Análisis estadístico de los indicadores

El análisis estadístico para valorar las diferencias en las variables clínicas se ha realizado mediante el paquete estadístico PASW Statistics® versión 18.0.0.2009. (Polar Engineering and Consulting). Utilizamos la T de Student para analizar las variables cuantitativas y la chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas-categorías, o la prueba exacta de Fisher cuando fuera necesaria. Se consideró estadísticamente significativo $p < .05$.

Con el fin de saber si hay elementos del PRM que son más importantes en la duración de la estancia postoperatoria hemos hecho un análisis uni y multivariante mediante un modelo de regresión logística binario con el paquete estadístico PASW Statistics® versión 18.0.0.2009. (Polar Engineering and Consulting).

5. Análisis del grado de implementación del programa y dificultades encontradas

Tabla 26. Comparativa Cuidados Tradicionales – Rehabilitación Multimodal

	PROTOCOLO CLÁSICO	PROTOCOLO FAST-TRACK
PREOPERATORIO		
Información y optimización preoperatoria	Información sobre técnica Información sobre preparación de colon, catéteres, drenajes, sondas, etc...	Información sobre técnica y programa fast track. Optimización si precisa.
Preparación mecánica anterógrada colon	Fosfosoda o Polietilenglicol.	No.
Ayuno.	6-8 horas antes de la intervención.	3 horas para líquidos y 6 para sólidos.
Ingesta de carbohidratos	No aporte de carbohidratos.	Si. Ingesta de carbohidratos hasta 3 horas antes de la cirugía.
Profilaxis náuseas y vómitos	Profilaxis simple o doble a demanda.	Profilaxis doble con dexametasona 4 mg + ondansetron 4 mg.
INTRAOPERATORIO		
Medicación preanestésica	Uso habitual de benzodicepinas (midazolam) a la llegada al quirófano.	Se intenta evitar el uso de benzodicepinas al inicio de la cirugía salvo gran ansiedad del enfermo.
Manejo anestésico	<u>Hipnótico:</u> Propofol/sevoflurano. <u>Analgesia</u> intraoperatoria con opiáceos: fentanilo a demanda (600-900 µg/intervención)	<u>Hipnótico:</u> Propofol con monitorización de profundidad de la hipnosis con BIS. <u>Analgesia</u> intraoperatoria a través del catéter. Minimizar uso de fentanilo. (bolo 100-150 µg en la inducción) y remifentanilo sólo si se precisa. Evitar uso de neostigmina
Catéter epidural	Uso esporádico de catéter epidural LUMBAR.	Catéter epidural TORÁCICO alto.
Sueroterapia peroperatoria	Intraoperatoria: 10-15 ml/kg/hora. Uso preferente de cristaloides Precarga de volumen en caso de inserción de catéter epidural Postoperatorio: 3.000 cc de cristaloides cada 24 horas x 3 días	Intraoperatoria: 7-8 ml/kg/hora. Minimizar el uso de cristaloides Uso preferente de vasoconstrictores (efedrina, fenilefrina) en caso de hipotensión. Reposición de pérdidas sanguíneas con coloides (1:1). Postoperatorio: 1.500 cc cada 24 horas x 1 día
Prevención de la hipotermia intraoperatoria	A demanda	Uso protocolizado de manta térmica y calentador de fluidos en todos los pacientes
Abordaje	Laparotomía	Laparotomía mínima y transversa
Sonda nasogástrica	Rutinaria	Selectiva
Drenajes	Rutinarios	Selectivos

POSTOPERATORIO		
Analgesia postoperatoria	Catéter epidural LUMBAR, si se puso. Paracetamol+ AINES. Opiáceos mayores (morfina, meperidina) de rescate	Perfusión continua de anestésico local (ropivacaina) por catéter epidural TORÁCICO durante las primeras 48 horas. Paracetamol (4 g/día) A las 48 horas y coincidiendo con la retirada del catéter epidural se añade AINE combinado con paracetamol
Tolerancia a dieta	Dieta absoluta hasta recuperación fleo postoperatorio (tránsito flatos)	Se inicia tolerancia con agua e infusiones a las 2 horas de su estancia en Reanimación. Dieta líquida la noche de la intervención quirúrgica
Movilización precoz	Reposo absoluto en cama 24 horas	Movilización al sillón a las 4 horas de su estancia en Reanimación
Sonda vesical retirada precoz	4-5 DPO	Colon: 1-2º DPO Recto: 3-4º DPO

Tabla 27. Clasificación de Clavien Dindo de las complicaciones quirúrgicas. Clavien et al. (2009)

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso clínico normal SIN necesidad de tratamiento farmacológico excepcional, intervención quirúrgica, endoscópica y radiológica. Incluye la infección de herida superficial y se permiten antieméticos, analgésicos, antipiréticos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
II	Se requiere tratamiento farmacológico diferente a grado I. Se incluye nutrición parenteral y transfusiones de sangre.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
<ul style="list-style-type: none"> • IIIa • IIIb 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin anestesia general. • Con anestesia general
IV	Complicación con compromiso vital (incluidas del SNC*) que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intermedios o Intensivos.
<ul style="list-style-type: none"> • IVa • IVb 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción orgánica simple (incluye hemodiálisis) • Disfunción orgánica múltiple
V	Muerte del paciente

Sufijo "d" si el paciente sufre la complicación dado de alta.

* Incluye infarto o hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea. Excluye accidente isquémico transitorio

RESULTADOS

Objetivos Primarios

Estudio inmunohistoquímico del núcleo paraventricular del Hipotálamo

En los **cortes frontales del hipotálamo** de ratas, practicados a nivel del quiasma óptico o de las cintillas ópticas (Micr. 1), los **NPVs**, derecho e izquierdo, se disponen a uno y otro lado del III ventrículo y la reacción inmunocitoquímica a la aVP dibuja una imagen similar a la de una mariposa (cuyo cuerpo corresponde al III ventrículo) con las alas extendidas (Micros. 2 y 6). En la unión del cuerpo con las alas se disponen las neuronas parvocelulares inmunorreactivas (i.r.) a aVP correspondientes a las zonas periventricular y medial, mientras que en las porciones media y lateral de las alas se observaron, con mayor inmunorreactividad, las neuronas magnocelulares del NPV (Micros. 2, 5 y 6).

Las **neuronas magnocelulares** i.r. se localizaron en la porción posterior del NPV, asentando en dos zonas diferentes: en la porción medial, donde se mezclan con las neuronas parvocelulares pudiendo estar aisladas o en pequeños cúmulos (Micros. 2 y 4) y en la porción lateral (región póstero-lateral) del NPV donde se agrupan en amplias masas ovoideas o triangulares compuestas por gran número de neuronas magnocelulares i.r. (Micros. 2, 5 y 6).

Las neuronas magnocelulares i.r. del NPV son polimorfos (Micr. 7): ovaladas, triangulares, poliédricas, etc., con un núcleo que suele estar centrado y presentando un nucléolo prominente. A veces, se observa el cono axonal (Micr. 7). La i.r. aparece en la mayoría de las neuronas, de forma débil y homogénea, ocupando todo el citoplasma aunque, a veces, se aprecia un arco o aro perinuclear sin i.r., en cuyo caso la inmunotinción se concentra más en la periferia del citoplasma (pericarion). Los núcleos están libres de tinción. Junto a estas neuronas con débil i.r. se encuentran otras, dispersas y sin disposición predeterminada en el NPV, que poseen mayor intensidad i.r. y un citoplasma con aspecto granuloso. También en estas neuronas más reactivas se puede ver con alguna frecuencia un halo no reactivo en torno al núcleo (Micr. 6). En los animales intactos fue raro observar en el NPV la presencia de conos axonales y de tractos arrosariados i.r. (Micros. 5 y 6).

En los **animales intactos**, las neuronas i.r. **parvocelulares** del NPV son escasas y de menor diámetro que las magnocelulares. Dentro de la escasez celular, suelen abundar más en la región periventricular que en la zona medial del NPV (Micr. 3).

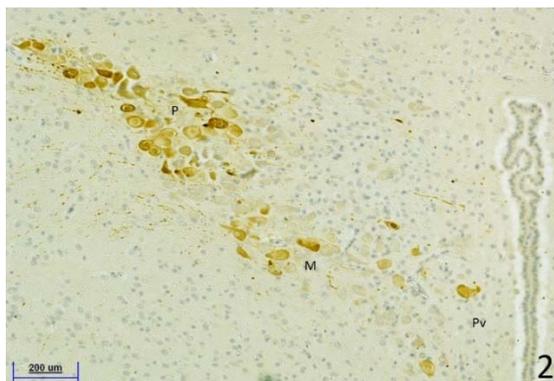
Morfológicamente, las neuronas i.r. parvocelulares se caracterizan por su forma circular con un núcleo prominente y no reactivo, rodeado por un aro estrecho de citoplasma (pericarion neuronal) i.r. (Micr. 4)

Micrografías ópticas 1. Núcleo paraventricular hipotalámico.

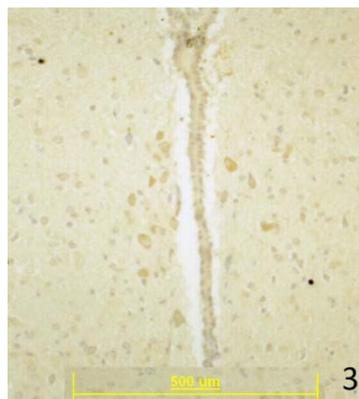


Panorámica de un corte coronal hipotalámico que muestra ambos NPVs con leve i.r. a la aVP.
XO: Quiasma óptico. V: Tercer ventrículo.

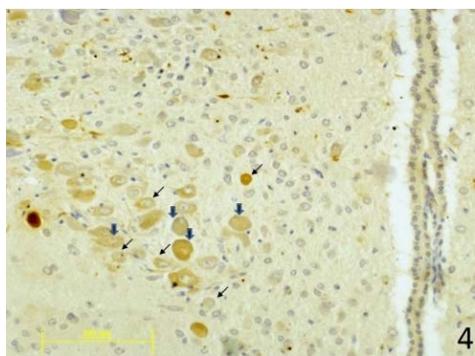
Resultados



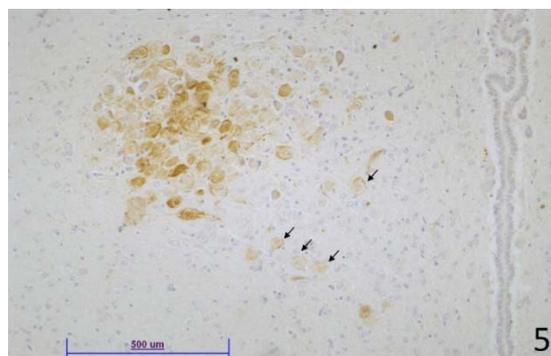
Corte coronal a pequeños aumentos del NPV con leve i.r. a la aVP mostrando tres regiones: Periventricular (Pv) Media (M) postero-lateral (P)



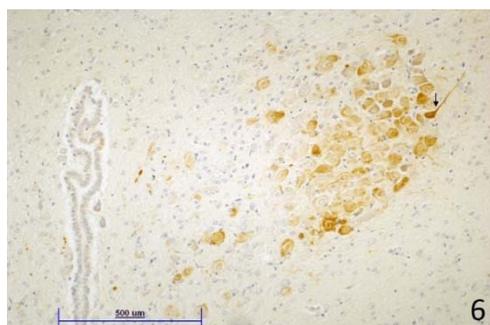
Neuronas parvocelulares débilmente i.r. pertenecientes a la región periventricular del NPV. Destacan los núcleos no reactivos y el pericarion estrecho pero débil.



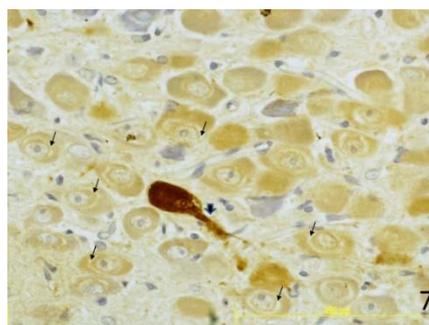
Región medial del NPV en la que se mezclan neuronas i.r. a aVP: unas parvocelulares (flecha fina) junto a otras magnocelulares (flecha gruesa).



Región póstero-lateral del NPV conteniendo neuronas magnocelulares i.r. a aVP. También se observan escasas neuronas magnocelulares levemente i.r. en la región medial del núcleo hipotalámico (flecha).



NPV opuesto al anterior con características inmunocitoquímicas similares. Neuronas magnocelulares i.r. formando una masa compacta en la región pósterolateral y escasas y dispersas en la región medial. Obsérvese i.r. en un cono axonal y en el inicio del axón de una neurona magnocelular asentada en la región póstero-lateral del NPV (flecha).



Detalle a grandes aumentos de la región póstero-lateral del NPV de un animal intacto con abundantes neuronas magnocelulares i.r. Detalles a destacar: el polimorfismo neuronal, los núcleos grandes, no reactivos con nucléolo evidente y el tipo y disposición de la i.r. Llama la atención en muchas neuronas el aro o casquete paranuclear no i.r. de varias neuronas (flecha) que corresponde al área del aparato de Golgi. Una neurona hiperreactiva muestra inmunotinción no sólo en el pericarion sino también en el cono axonal y en el inicio del axón (flecha gruesa).

En los animales normales tratados con colchicina (**cirugía simulada**) el NPV (Micr. 8) muestra morfología similar a la de los intactos pero con fuerte intensidad de inmunorreacción.

Ya a pequeños aumentos se aprecian dos características diferenciales: una presunta mayor densidad neuronal con citoplasmas hiperreactivos y la presencia de tractos fibrilares en forma de cordones inmunorreactivos.

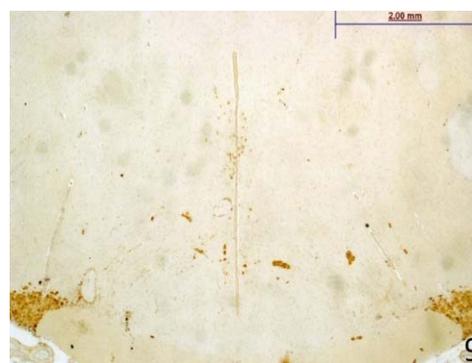
La diferencia del NPV de estos animales con respecto a los intactos estribó en su apariencia más

compacta y organizada debido a la mayor inmunoreactividad y al entramado provocado por el conjunto de neuronas rodeadas de tractos fibrilares reactivos.

Las neuronas **parvocelulares** del NPV en este grupo de animales, fueron más numerosas y patentes que en los intactos. Su situación dentro del núcleo fue tanto periventricular (Micros. 9 y 11 a 13) como en la zona medial del NPV (Micros. 8, 10 y 14, flechas).



Panorámica de un corte coronal del hipotálamo de rata tratada con colchicina que muestra fuerte i.r. tanto en el NPV como en el NSO. La disposición de los NPVs en torno al III Ventrículo (V) dan una imagen en mariposa. El NSO aparece como un casquete dispuesto sobre el extremo lateral del quiasma óptico (XO). Obsérvese la presencia de tractos axonales i.r. en el NPV (*)



Otra imagen panorámica del hipotálamo de rata tratada con colchicina que muestra fuerte i.r. en las neuronas parvocelulares de la región periventricular del NPV y en las neuronas magnocelulares de ambos NSO. Quiasma óptico (XO). III Ventrículo (V).

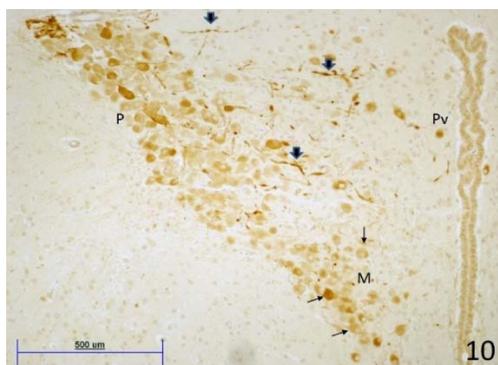
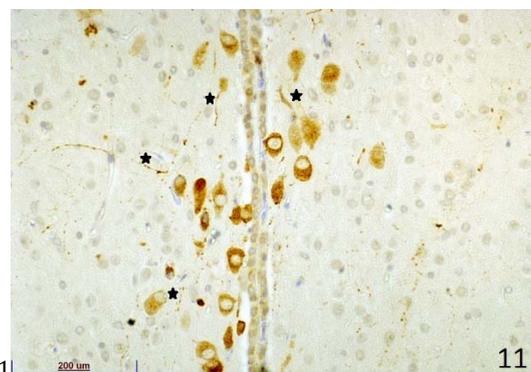
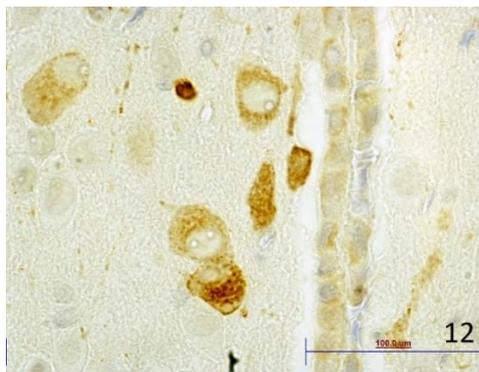


Imagen a medianos aumentos del NPV mostrando las tres regiones nucleares: periventricular (Pv), medial (M) y pósterolateral (P). Evidente en las tres regiones la fuerte i.r. tanto en neuronas parvocelulares (periventriculares y mediales), como en magnocelulares (flecha en región medial y pósterolateral). Abundantes tractos arrosariados de axones i.r. (flecha gruesa).

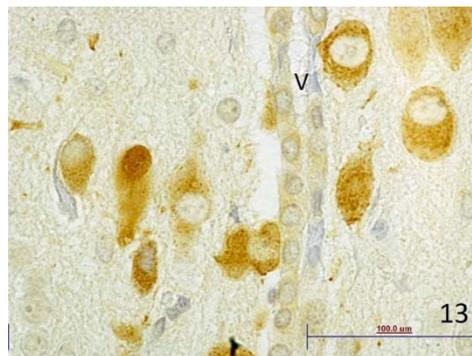


Región periventricular del NPV con neuronas parvocelulares intensamente i.r. junto con algún tracto axonal arrosariado i.r. (estrella). Inmunorreacción granular por todo el pericaryon y núcleos grandes no reactivos, algunos con nucléolo evidente.

Resultados



Micrografía óptica a grandes aumentos de la región periventricular del NPV. Neuronas parvocelulares con núcleos grandes, no reactivos, y un pericarion estrecho que presenta i.r. completa de tipo grueso.



Detalle de neuronas parvocelulares de la región periventricular del NPV. Morfología ovalada con núcleo grande, excéntrico y sin i.r. El citoplasma neuronal (pericarion) posee i.r. intensa de aspecto granular, uniformemente distribuida. III Ventriculo (V).

El estudio microscópico a mayores aumentos mostró la morfología y el tipo de i.r. de las neuronas periventriculares (Micros. 11, 12 y 13). Estas neuronas se disponen adyacentes a la capa endimaria del III ventrículo y en una franja estrecha periventricular de unos 100 micras de amplitud. Poseen un núcleo de aspecto circular, libre totalmente de i.r. y en múltiples ocasiones con un nucléolo prominente. El citoplasma, fuertemente inmunorreactivo, estaba repleto de gránulos marrones homogéneamente distribuidos. No suelen verse halos claros intracitoplasmáticos ni conos axonales. Tampoco fueron frecuentes los tractos fibrilares i.r. en esta región del hipotálamo. Sólo ocasionalmente (Micr. 11, flecha) se apreciaron algunos tractos i.r. con aspecto arrosariado.

Las neuronas parvocelulares de los animales tratados con colchicina situadas en la región medial del NPV, se disponen en cúmulos compactos (Micros. 10, M, y 14, sector acotado a trazos) o entremezcladas con las neuronas magnocelulares i.r. de la región ventro-medial del NPV (Micros. 10 y 14, flechas). La inmunotinción en estas neuronas parvocelulares fue menos puntiforme y más difusa que en la región periventricular. Algunas neuronas parvocelulares presentaron mayor i.r. que sus vecinas pero sin que existiese una distribución específica (Micr. 10).

En la zona medial del NPV no fueron frecuentes los tractos fibrilares i.r. junto o alrededor de las neuronas parvocelulares.

Las **neuronas magnocelulares** del NPV de los animales tratados con colchicina mostraron, en general, inmunotinción moderada o fuerte y se apiñaron en la zona dorsal (región póstero-lateral) del núcleo hipotalámico, donde aparecieron atrapadas por abundantes cordones i.r. de tractos fibrilares con aspecto arrosariado (Micros. 10, Pv y 14, zona punteada).

Con menor densidad de población se vieron también neuronas magnocelulares en disposición ventro-medial a la región dorsal antes señalada, concretamente ocupando una situación intermedia entre el subnúcleo medial de neuronas parvocelulares y el dorsal magnocelular (Micros. 10, M y 14, zona acotada a trazos). En esta situación nuclear podían verse algunas neuronas parvocelulares dispersas entre las magnocelulares. Las neuronas magnocelulares i.r. de esta zona nuclear eran menos numerosas, con inmunotinción más débil y con menor número de tractos fibrilares i.r. interpuestos.

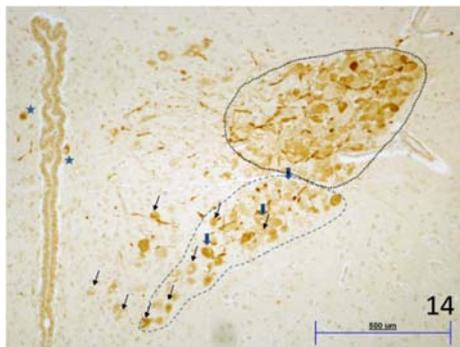
Las neuronas magnocelulares i.r. de la región póstero-lateral del NPV (Micros. 14 a 17) eran polimorfos (circulares, triangulares, ovaladas, fusiformes,

semilunares, etc.). Los núcleos, circulares u ovalados, libres de productos de inmunorreacción, a veces centrados y en ocasiones excéntricos. Con frecuencia podía verse en su interior un nucléolo prominente.

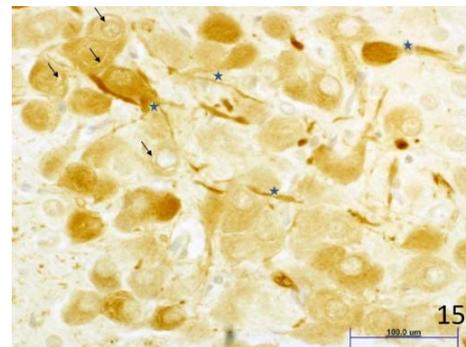
Por lo general, la i.r. fue difusa, no granular, ocupando todo el citoplasma. A veces, aparecía una zona citoplasmática semilunar yuxtannuclear libre de reacción (Micros. 16 y 17, flecha).

La acumulación del producto inmunorreactivo sobrepasa en muchas neuronas el pericarion dibujando el cono axonal y el inicio arrosariado del axón (Micros. 16 y 17).

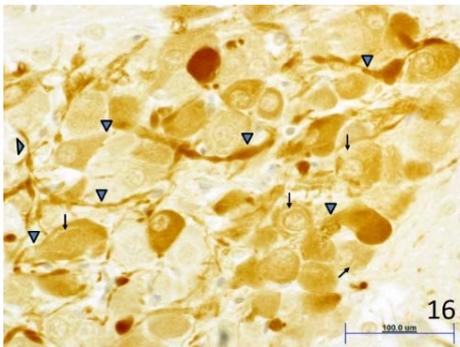
No todas las neuronas presentaron la misma intensidad de reacción, sobresaliendo algunas muy reactivas, intensamente teñidas, situadas junto a otras moderada o incluso débilmente teñidas (Micros. 16 y 17).



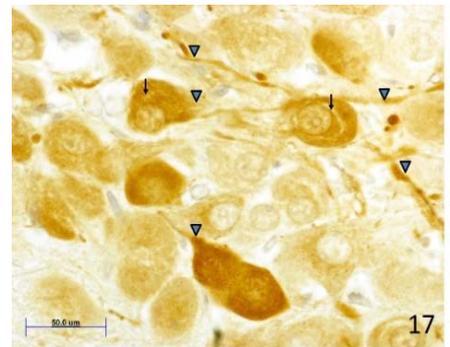
Fuerte i.r. en neuronas magnocelulares y tractos axonales en la región póstero-lateral de NPV (punteada). En la región medial (a trazos) coexisten neuronas i.r. parvo (flecha fina) y magnocelulares (flecha gruesa). Hay escasas neuronas periventriculares i.r. (*).



Detalle a grandes aumentos de las neuronas magnocelulares de la región póstero-lateral del NPV. Polimorfismo y diferencias en la intensidad y modo de presentación de la inmunotinción son patentes en la micrografía. Obsérvese las zonas negativas paranucleares en algunos citoplasmas (flecha) y la presencia de conos y tractos axonales arrosariados i.r. (*).



Las micrografías ópticas 16 y 17 son detalles a grandes aumentos de la morfología de neuronas magnocelulares del NPV de animales tratados con colchicina. Polimorfismo patente y diferencias en la intensidad de i.r. Se aprecian bien las zonas negativas de i.r. correspondientes al Golgi (flecha) y la acumulación en la periferia del pericarion del producto de inmunotinción. También son evidentes los conos axonales y los tractos de axones i.r. con su típico aspecto "arrosariado" (cabeza de flecha).



Estudio inmunocitoquímico del núcleo supraóptico del hipotálamo (NSO).

En los cortes frontales de hipotálamo de animales intactos, a nivel del quiasma óptico, las neuronas del NSO i.r. a aVP se disponen en forma de casquete o boina adaptada a los extremos laterales del quiasma (Micros. 18 a 20) rodeándolos incluso por su parte superior. La base del casquete nuclear se adapta al quiasma mientras que el vértice se dispone lateralmente.

Las neuronas magnocelulares i.r. del NSO presentaron algunas variaciones en su morfología, si bien predominaron las formas ovales y fusiformes (Micr. 18). Los núcleos neuronales solían situarse excéntricamente y dejando ver, con frecuencia, un nucléolo prominente. En algunas neuronas, en especial las situadas periféricamente en el NSO, la i.r. alcanzaba al cono axonal y a la porción proximal del axón (Micros. 18 y 21).

Entre las neuronas inmunorreactivas se observaron con escasa frecuencia tractos fibrilares arrosariados (Micros. 18 y 20, flecha y 21, asterisco).

La i.r. a la aVP en las neuronas del NSO de los animales intactos fue moderada y dispersa por todo el citoplasma, sin afectar al núcleo celular (Micros. 18 a 21).

En los cortes de tejidos analizados aparecieron dos tipos de inmunorreacción: en la mayoría de las neuronas la reacción fue débil o moderada, ocupando todo el citoplasma o con un halo yuxtanclear de mayor intensidad (Micr. 21), pero en otras ocasiones la i.r. era intensa y ocupaba todo el citoplasma y se proyectaba por el cono axonal (Micros. 18 a 21). La disposición de este segundo tipo neuronal fue arbitraria dentro del NSO.

La i.r. a aVP apareció también en el trayecto arrosariado de algunos tractos fibrilares que discurrían

entre las neuronas (Micros. 18, flecha y 21, asterisco).

En los animales tratados con colchicina las neuronas presentaron intensa i.r. por lo que ya a pequeños aumentos (Micros. 8 y 9) se observaban las neuronas i.r. del NSO agrupadas y formando un casquete o boina triangular que abrazaba los extremos laterales del quiasma óptico.

A medianos aumentos, la microscopía óptica dejaba ver la morfología y disposición de las neuronas i.r. dentro del NSO (Micros. 22 y 23). La morfología fue variada, existiendo formas desde circulares a poligonales, con un número abundante de formas ovaladas. Las neuronas se colocaban en forma de "ristras" o bandadas de peces (Micr. 22).

A mayores aumentos (Micros. 24 a 26) se perfilaron mejor las formas y los contornos neuronales, mostrando además algunos conos axonales y la porción proximal del axón inmunoteñidos.

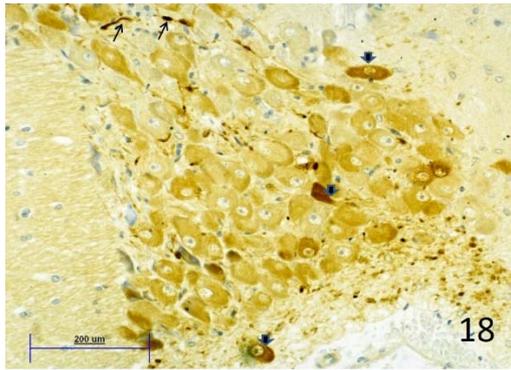
Los núcleos de las neuronas i.r. a aVP eran grandes y situados ya sea en el centro celular o bien, rechazados hacia la periferia del pericarion.

La i.r. en el NSO de los animales tratados con colchicina fue más intensa y prominente que en los animales intactos. Comparada con éstos se apreciaron dos tipos de neuronas de acuerdo a la inmunotinción: Neuronas con la i.r. de aspecto granular y difusa y neuronas intensa y completamente inmunoteñidas.

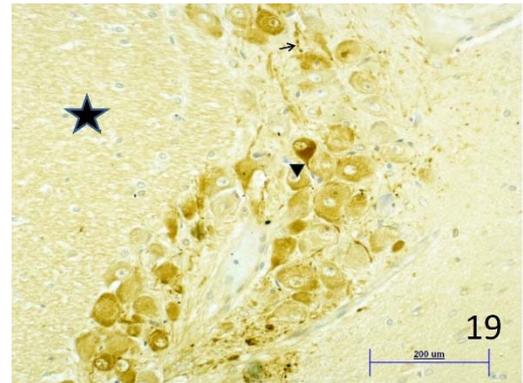
En las neuronas con la i.r. granular y difusa la tinción podía extenderse por todo el citoplasma o bien hallarse más concentrada en la región yuxtanclear y/o junto a la membrana citoplasmática.

En las neuronas intensamente teñidas la i.r. aparecía en forma de finos grumos que ocupaban todo el citoplasma y, a veces, el cono axonal (Micr. 26).

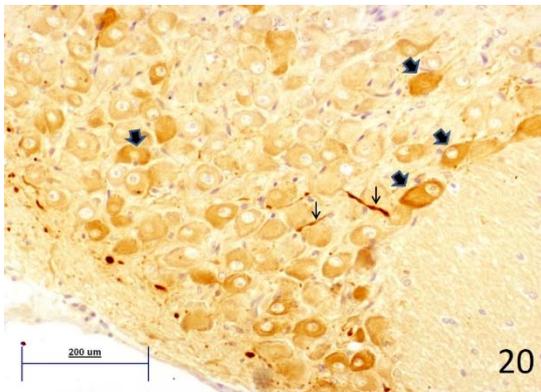
Imagen 2. Núcleo supraóptico hipotalámico.



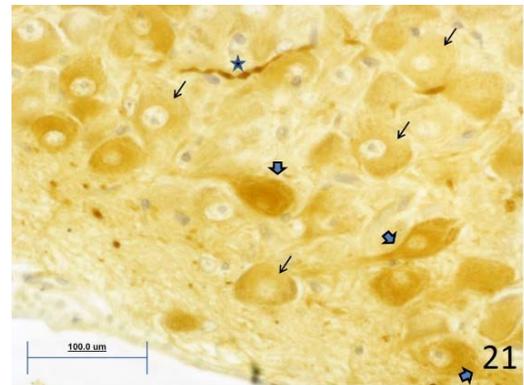
NSO compuesto por neuronas preferentemente ovaladas o fusi-formes. Son escasos los tractos arrosariados (flecha). La i.r. es variable en intensidad y distribución de unas neuronas a otras. Sólo algunas poseen i.r. intensa (flecha gruesa).



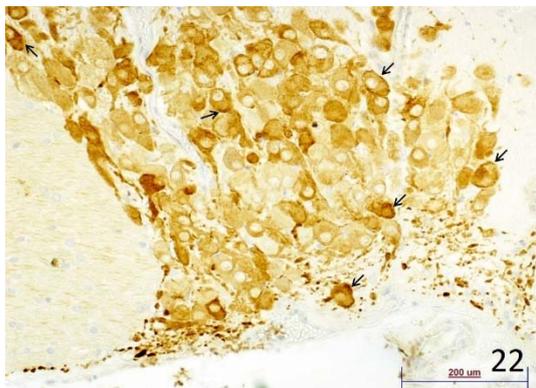
Corte coronal muy posterior del NSO con escasa población neuronal apoyada sobre la cintilla óptica (*). La i.r. es homogénea, ocupa todo el pericarion y sólo ocasionalmente es intensa y extendida al cono axonal (cabeza de flecha). Escasos tractos arrosariados i.r. interneuronales (flecha).



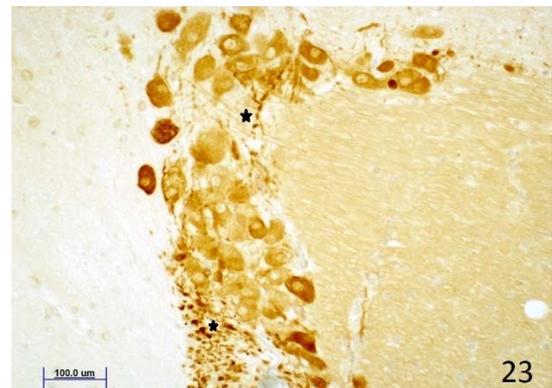
Población neuronal i.r. del NSO. Moderada intensidad i.r. en casi todos los citoplasmas, Sólo algún pericarion (flecha) y tracto axonal (flecha gruesa) poseen intensa i.r.



Detalle a grandes aumentos de neuronas magnocelulares del NSO de rata intacta. Obsérvese la morfología neuronal variada (poliédrica, ovalada, fusiforme) con i.r. citoplasmática difusa y con leve (flecha) o fuerte intensidad (flecha gruesa) que ocupa también el cono axonal. Núcleos no i.r. con nucléolo evidente. Tracto arrosariado i.r. (*)

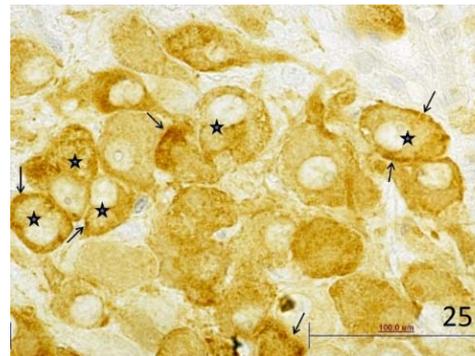
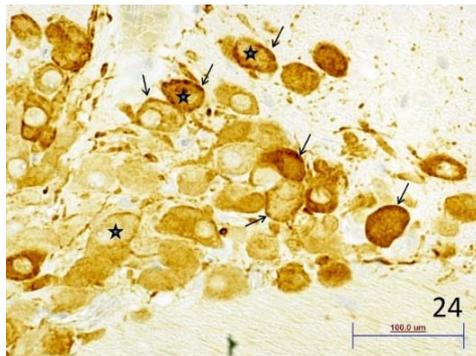


Disposición de las neuronas magnocelulares i.r. del NSO en forma de "ristras" o bandadas de peces. Intensa i.r. con aspecto finamente grumoso que a veces se acumula en la región periférica del pericarion (flecha).



Trayectos axonales i.r. con morfología arrosariada (estrella) y neuronas magnocelulares del NSO altamente i.r.

Resultados



Las micrografías ópticas 24 y 25 muestran neuronas i.r. del NSO de una rata tratada con colchicina, fotografiadas a medianos (micr. 24) y grandes aumentos (micr. 25). Destaca el claro polimorfismo celular así como la intensidad y tipo de i.r. Resalta el aspecto grumoso de la i.r. sobre todo en zonas periféricas del pericarion (flecha) y la débil i.r. de un casquete citoplasmático perinuclear en la zona correspondiente al complejo de Golgi (*). Las neuronas con los núcleos centrados suelen poseer citoplasma estrecho y poco i.r.



Detalle, a grandes aumentos, de las neuronas magnocelulares i.r. a aVP del NSO de una rata tratada intracerebroventricularmente con colchicina. Obsérvese la morfología y disposición de la i.r.: Granular y de alta intensidad en las zonas periféricas del citoplasma (flecha). Débil y difusa en zonas perinucleares correspondientes al Golgi (flecha gruesa). Acumulación de material i.r. en los conos axonales y zonas proximales del axón (*).

Análisis morfométrico de las neuronas i.r. a aVP en los NPV y NSO

La media de las áreas celulares, áreas nucleares y áreas citoplasmáticas de las neuronas parvocelulares y magnocelulares i.r. del **NPV** se exponen en la tablas 28 y 29 y en la figura 47.

En el caso de las neuronas **parvocelulares** del NPV i.r. a aVP, llamó la atención el mayor tamaño, de forma significativa, de casi todos los parámetros analizados (áreas celular, nuclear y citoplasmática) en los animales intactos con respecto a los tratados con colchicina. La disminución porcentual de las

tres áreas en los animales tratados con colchicina fue aproximadamente del 15 % versus las de los intactos. Por el contrario la relación célula/núcleo es mayor en las ratas tratadas con colchicina.

En cuanto a las neuronas **magnocelulares** del NPV i.r. presentaron todos los valores morfométricos mayores en los animales intactos, incluido la relación célula/núcleo. Así, en las áreas celulares y citoplasmáticas en los animales tratados con colchicina descendieron alrededor del 12 % los valores de los animales intactos, mientras las áreas nucleares eran casi iguales (solo un descenso del 2,5 % en los animales tratados con colchicina).

Tabla 28. Análisis Morfométrico.

		Estadísticos de grupo				
		Ratas	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
NPV parvo	A_celular	intactos	138	256,99	45,39	3,86
		Q_colchicina	105	217,43	43,77	4,27
	A_nuclear	intactos	97	60,68	10,85	1,10
		Q_colchicina	69	50,40	13,83	1,66
	A_citoplásmica	intactos	97	193,99	49,76	5,05
		Q_colchicina	69	168,45	44,02	5,30
	Relción cel/nucl	intactos	97	4,34	1,18	0,12
Q_colchicina		69	4,62	1,35	0,16	
NPV magno	A_celular	intactos	233	348,66	54,79	3,59
		Q_colchicina	61	308,16	49,45	6,33
	A_nuclear	intactos	135	83,19	10,00	0,86
		Q_colchicina	71	81,17	12,30	1,46
	A_citoplásmica	intactos	135	261,91	56,05	4,82
		Q_colchicina	61	230,45	49,76	6,37
	Relación cel/nucl	intactos	135	4,21	0,84	0,07
Q_colchicina		61	4,02	0,79	0,10	
NSO	A celular	intactos	411	376,69	71,98	3,55
		Q_colchicina	161	327,30	45,51	3,59
	A nuclear	intactos	203	78,60	13,64	0,96
		Q_colchicina	131	74,24	6,82	0,60
	A citoplásmica	intactos	203	313,09	70,72	4,96
		Q_colchicina	131	246,03	42,04	3,67
	Relción cel/nucl	intactos	203	5,21	1,73	0,12
Q_colchicina		131	4,35	0,67	0,06	

Resultados

La media de las áreas celulares, áreas nucleares y áreas citoplasmáticas de las neuronas magnocelulares i.r. del NSO se exponen en la tablas 28 y 29 y en la figura 47.

Los datos estadísticos mostraron valores significativamente inferiores en los animales tratados con colchicina. Porcentualmente, el descenso mayor se obtuvo en el área citoplasmática (21 %) seguida del área celular (13 %) y la menor disminución fue la correspondiente al área nuclear (5,5 %).

Tabla 29. Análisis Morfométrico

		Prueba de muestras independientes						
		Prueba T para la igualdad de medias						
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% IC para la diferencia	
						Inferior		Superior
NPV parvo	A_celular	6,834	241	,000	39,56	5,79	28,16	50,96
	A_nuclear	5,359	164	,000	10,27	1,92	6,49	14,06
	A_citopl	3,417	164	,001	25,54	7,47	10,78	40,30
	Relación cel/nucl	-1,411	164	,160	-0,28	0,20	-0,67	0,11
NPV magno	A_celular	5,241	292	,000	40,50	7,73	25,29	55,71
	A_nuclear	1,269	204	,206				
	A_citopl	3,764	194	,000	2,02	1,59	-1,12	5,15
	Relación cel/nucl	1,493	194	,137	31,46	8,36	14,98	47,95
NSO	_A_cel	8,094	570	,000	0,19	0,13	-0,06	0,44
	A_nucl	3,398	332	,001	49,39	6,10	37,41	61,38
	A_cito	9,791	332	,000	4,37	1,28	1,84	6,89
	Relación cel/nucl	5,419	332	,000	67,06	6,85	53,59	80,53

NPV: núcleo paraventricular; NSO: núcleo supraóptico; t: t de Student; IC: intervalo de confianza

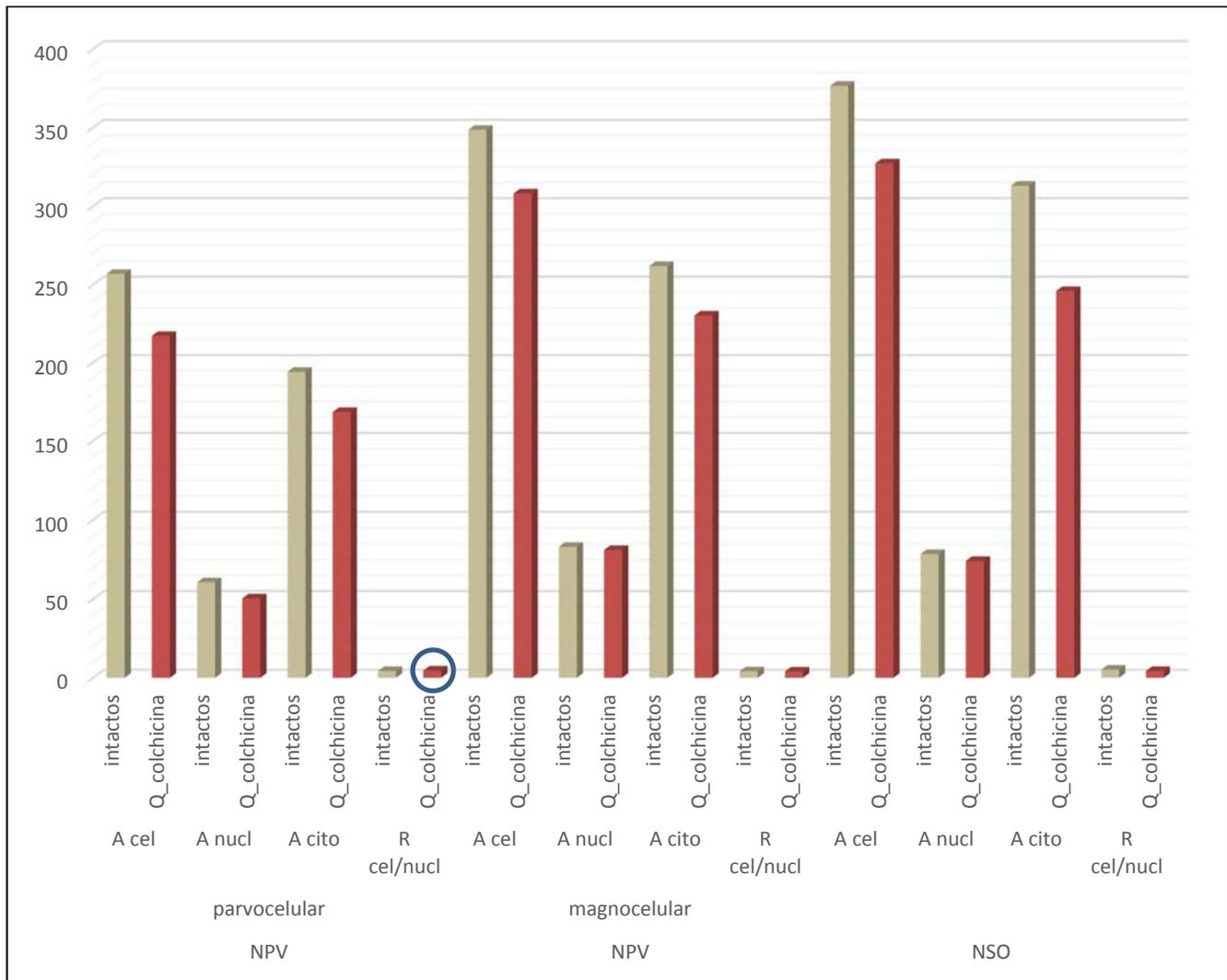


Figura 47. Análisis morfométrico de las neuronas parvocelulares y magnocelulares de los NPV y NSO.

Implementación de un PRM

Pacientes

Durante los años 2008-2012 se han intervenido según el programa de Rehabilitación multimodal 117 casos (Figura 48). Se han comparado con un grupo control de 81 pacientes- intervenidos quirúrgicamente entre los años 2006-2008 obtenidos de la base de datos del Servicio de Documentación del hospital.

Las **características demográficas y clínicas** de los pacientes casos y controles son homogéneas y no presentan diferencias estadísticamente significativas. Son pacientes con neoformaciones localizadas en el colon o recto, con predominio de varones de edad, en torno a los 70 años, con un índice de masa corporal de 27, con un riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiology) en los grupos

II y III y un riesgo de mortalidad CR-POSSUM (Colorectal-Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity) del 5,5-6% (Tabla 30).

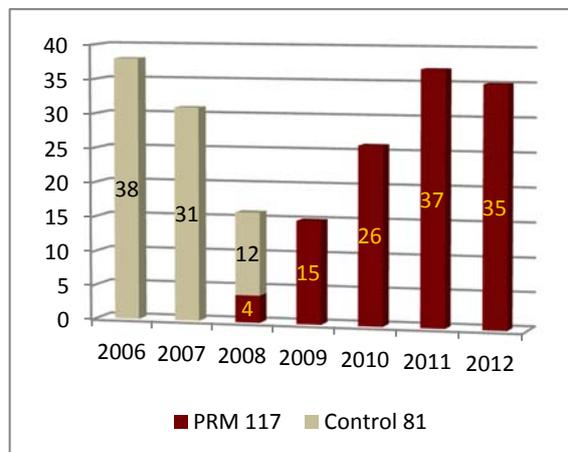


Figura 48. Distribución de los enfermos controles y casos.

Tabla 30. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

	Control (N=81)	PRM (N: 117)	Estadísticos
Edad	71,6	68,67	t = -1,66 (IC 95% 0,54-6,42); p = 0,098
Sexo H:M	48:33	75:42	Chi ² = 0,47; p = 0,490
Índice Masa Corporal	26,8	27,34 (17-40)	t = 0,74 (IC 95% -0,88-1,93); p = 0,461
Riesgo ASA:			
I	4 (5 %)	12 (10,2%)	Chi ² = 3,92; p = 0,140
II	32 (39,5%)	55 (47%)	
III	45 (55,5%)	50 (42,7%)	
Mortalidad CR-Possu	5,97 (0,68-32,9)	5,65 (0,37-31,6)	t = -0,30 (IC 95% 1,73-2,35); p = 0,762

Patología

Casi todos los pacientes presentan adenocarcinomas localizados en colon y recto (Tabla 31).

Por la **localización** se han intervenido 56 colon y 25 rectos (69% y 31% respectivamente) en el grupo control y 69 colon y 48 rectos (59% y 41%

respectivamente) en el grupo de casos fast Track. Se han intervenido más colon que rectos en ambas muestras, aunque no hay diferencia significativa entre ambas muestras (Chi-cuadrado de Pearson 2,12, p=0,145) (Figura 49).

Algunos pacientes con cáncer de recto de los grupos fast trak y control necesitaron tratamiento

neoadyuvante. Otros con cáncer de colon necesitaron terapia puente con stent endoscópico previo a la cirugía por cuadros oclusivos y en algunos casos

nos encontramos con tumores colo-rectales sincrónicos (Tabla 31 y Figura 49).

Tabla 31. Patología

Tipo de enfermedad	Control (N:81)	PRM (N:117)	Chi-cuadrado de Pearson
ADC	81	115	
Carcinoide	0	2	
Post-NA	10 (40%)	29 (60%)	4,68, p=0,030
Stent	4 (7,14%)	8 (11,59%)	0,303, p=0,582
Sincrónico	0	3 (2,5%)	2,10, p=0,146
ADC: adenocarcinoma			
Post-NA: post-neoadyuvancia			

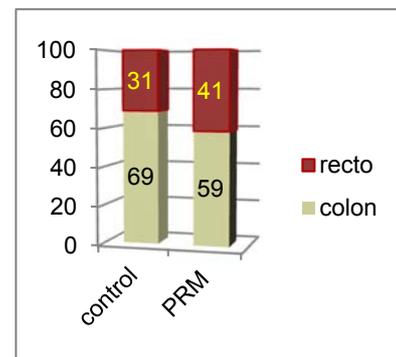


Figura 49. Localización de los tumores.

Cirujanos

Todos los pacientes han sido intervenidos quirúrgicamente por cirujanos de la Unidad de Coloproctología del Hospital Clínico de Salamanca (Figura 50).

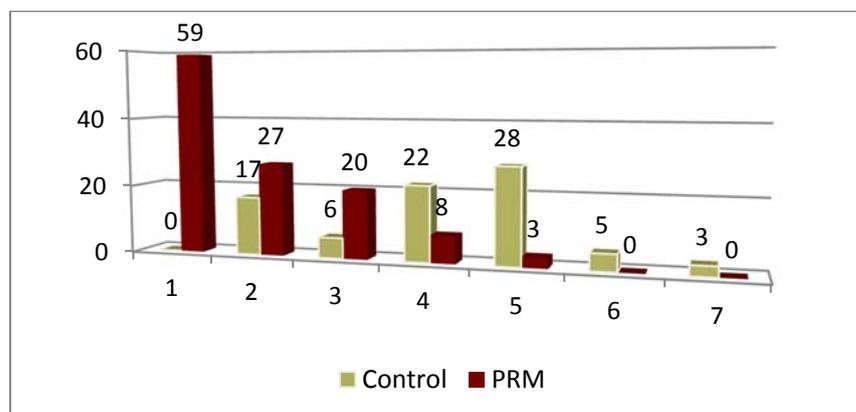


Figura 50. Cirujanos.

Vía de Abordaje

La mayoría de las intervenciones han sido realizadas por laparotomía media, si bien en el grupo *Fast Track* hay laparotomías transversas y un abordaje perineal (Figura 51).

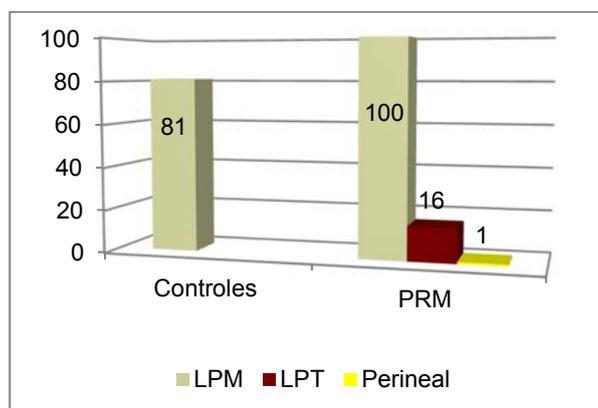


Figura 51. Vías de abordaje.

Resultados

Técnicas

Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron fundamentalmente hemicolectomías derechas, izquierdas, resecciones sigmoides-resecciones rectales altas y resecciones anteriores de recto bajas (Figura 52). No hay diferencias significativas entre ambos grupos en este sentido (Chi-cuadrado de Pearson 6,27; $p= 0,393$). En algunos pacientes se llevaron a cabo resecciones complejas o **técnicas asociadas** cuando fue necesario, que aumentaron la compleji-

dad y el tiempo quirúrgico (eventroplastias, hernioplastias, colecistectomías resecciones de intestino delgado, grueso o genitales, metastasectomías) (Tabla 31).

Se han realizado **colostomías** terminales en un número mayor a resecciones abdominoperineales de recto cuando las condiciones locales o generales de los pacientes así lo hayan requerido. Del mismo modo se confeccionaron **ileostomías** desfuncionalizantes cuando fueron necesarias según el criterio del cirujano (Tabla 32).

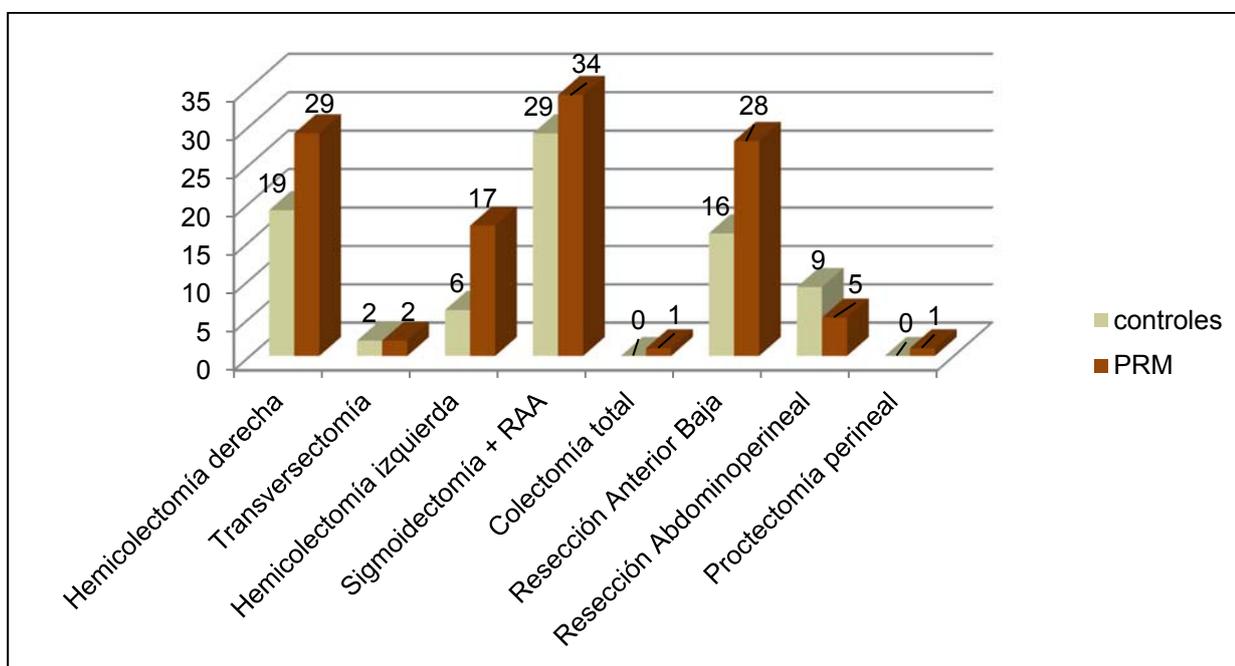


Figura 52. Técnicas aplicadas.

Tabla 32. Técnicas asociadas.

	Control	PRM
Complejas o Asociadas	11 (13%)	16 (13%)
Esplenectomía	1	0
Resecciones Ampliadas	6	10
Metastasectomía	2	1
Colecistectomía	1	0
Hernioplastia	1	1
Eventroplastia	1	4
Colostomía terminales	15 (60%)	8 (16,6%)
Ileostomía protección	1 (4%)	8 (16,6%)

Grado de implementación

En la tabla 33 y figura 53 se muestra el grado de implementación de los 16 elementos que constituyen nuestro PRM. Los elementos preoperatorios

tienen una implementación del 81%, los intraoperatorios se cumplen en una media del 84% y los postoperatorios del 77%.

Tabla 33. Grado de implementación del programa.

Preoperatorio		Intraoperatorio		Postoperatorio	
Información	94 (80,3%)	Premedicación	71 (83%)	Tolerancia 2h	92 (78,6%)
No preparación mecánica	117 (100%)	Catéter epidural	108 (92,3%)	Movilización 4h	84 (71,7%)
Carbohidratos preoperatorios	80 (68,4%)	Anestésicos	89 (93,6%)	Retirada sonda vesical ($\leq 2d$)	94 (80,3%)
Ayuno 3h	78 (66,7%)	Hipotermia	101 (86,3%)		
PNVP	109 (93,2%)	Fluidoterapia optimizada	101 (86,3%)		
		Incisiones	100 %		
		SNG selectiva	115 (98,2%)		
		Evitar drenajes (0-2 días)	42 (35,9%)		

PNVP: profilaxis náuseas vómitos postoperatorios

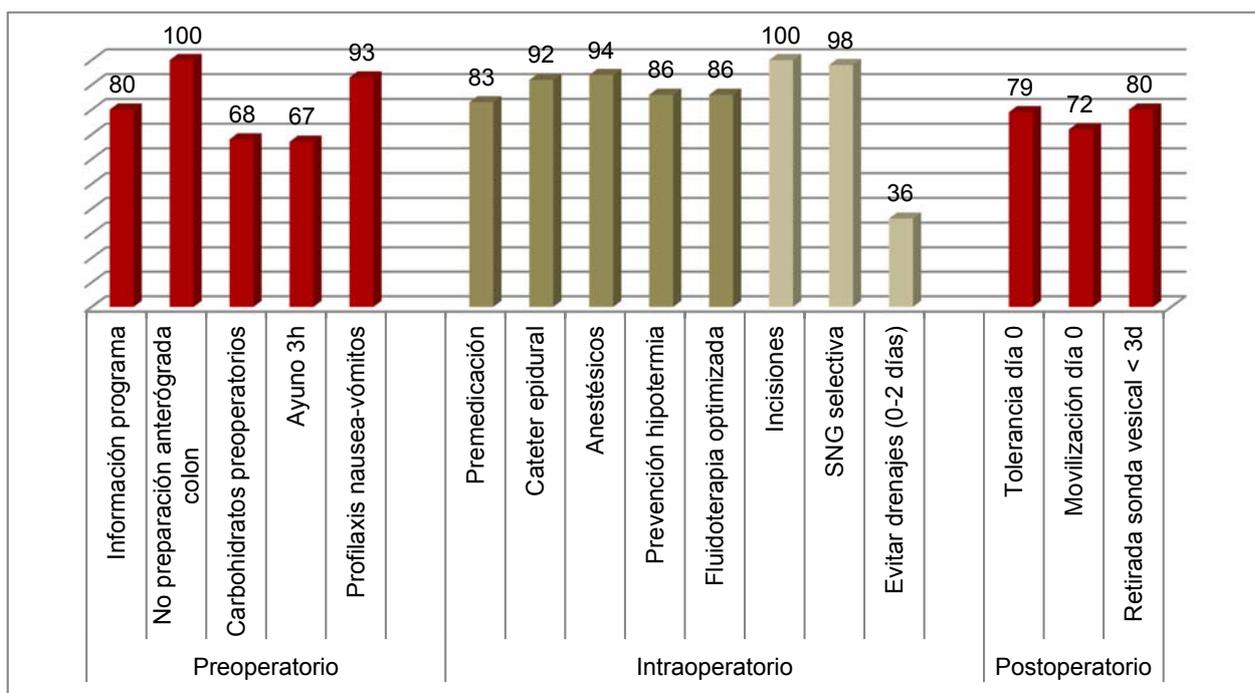


Figura 53. Grado de Implementación del programa.

Objetivos Secundarios

Efectos adversos y Complicaciones

Se consideró como **efecto adverso** la presencia o persistencia de náuseas o vómitos y la aparición de íleo prolongado (>5 días) en el que no demostramos ninguna complicación quirúrgica. El grupo control experimentó más efectos adversos que el grupo casos *Fast Track* de una forma significativa.

En relación con las **complicaciones** se las ha clasificado como quirúrgicas o médicas y se ha tenido en cuenta la clasificación de Clavien y Dindo (Clavien

et al. 2009) según la repercusión en el enfermo y la forma de tratamiento requerido. Comparando ambos grupos, la cirugía tradicional tiene significativamente más complicaciones quirúrgicas (50,6% vs 14,5%, p=0,000) y médicas (25,9% vs 8,5%, p=0,000) que la cirugía *Fast Track*. Las complicaciones quirúrgicas son más frecuentes significativamente que las médicas en ambos grupos, si bien es cierto, que estas últimas son las más letales. Las complicaciones consideradas globalmente fueron significativamente mayores en el grupo control que el grupo "fast track (76,5% vs 25,6%, p=0,000), de la misma manera que las complicaciones graves (Clavien-Dindo >2, p=0,000) (Tablas 34, 35, 36 y Figura 54)

Tabla 34. Efectos Adversos y Complicaciones.

Enfermos	Control (N=81)	PRM (N=117)	Estadísticos
E. Adversos	30 (37 %)	19 (16,2%)	Chi ² =11,11; p=0,001
SNG reposición	13 (16%)	5 (4,3%)	Chi ² =8,03; p=0,005
C. Quirúrgicas	41 (50,6%)	12 (10,2%)	Chi ² =39,77; p=0,000
C. Médicas	21 (25,9%)	10 (8,5%)	Chi ² =10,94 ; p=0,001
Global	62 (76,5%)	22 (18,8%)	Chi ² =65,32; p=0,000

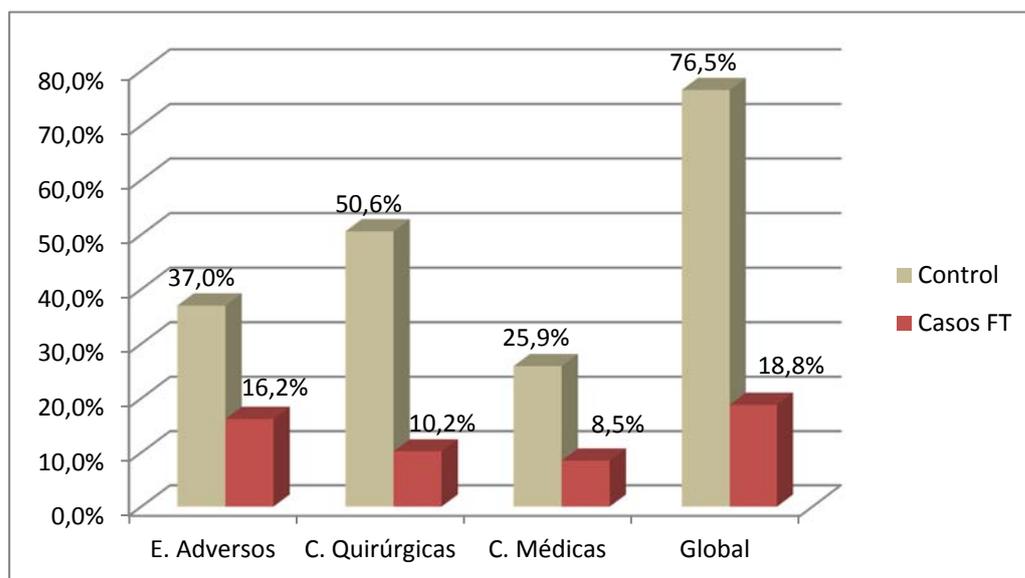


Figura 54. Efectos adversos y Complicaciones.

Tabla 35. Efectos adversos y Complicaciones quirúrgicas.

Efectos adversos y Complicaciones quirúrgicas	Control	PRM
Efectos adversos	30/81 (37 %)	19/117 (16,2 %)
Vómitos	12 (12,3%)	16 (14,5%)
Íleo postoperatorio	18 (22,2%)	3 (2,6%)
SNG reposición	13 (16%)	5 (4,3%)
Complicaciones Quirúrgicas	41/81 (50,6%)	12/117 (10,2 %)
Infección herida superficial	30 (37%)	7 (5,9%)
Infección intrabdominal	2 (2,5%)	1 (0,85%)
Obstrucción mecánica	3 (3,7%)	0
Evisceración	3 (3,7%)	0
Fallo anastomosis	3 (3,7%)	1 (0,85%)
Sangrado anastomosis	0	3 (2,5%)
Clavien-Dindo <2	33	10
Clavien-Dindo >2	8	2

Tabla 36. Complicaciones Médicas.

Complicaciones Médicas Control	21/81 (25,9%)	Complicaciones Médicas PRM	10/117 (8,5 %)
Neumonía*	1*	Neumonía bilateral*	1*
Insuficiencia Respiratoria*	1*	TEP*	1*
Sd. coronario agudo	1	Reacción post-transfusión	1
Crisis HTA	1	Fecaloma	1
FA rápida	1	Depresión	1
Descompensación diabética	1	SIADH	1
HDA	2	Retención aguda orina	1
Retención aguda orina	2	Crisis renoureteral	1
Flebitis	3	Flebitis	2
Reacción alérgica leve	1		
Herpes Zoster oftálmico	1		
Infección urinaria	1		
Diarrea	2		
Crisis Ansiedad	1		
SIADH	3		
Clavien-Dindo <2	16		8
Clavien-Dindo >2	5		2

*Éxitus

Reintervenciones

El grupo control tiene más reintervenciones que la cirugía *Fast Track* (3,7 vs 0,8%), aunque de forma no significativa (Chi-cuadrado =1,96; p=0,161) (Tabla 37, Figura 55).

Tabla 37. Reintervenciones.

Control 3 (3,7%)	PRM 1 (0,8%)
Fallo Anastomosis x3	Absceso pélvico*

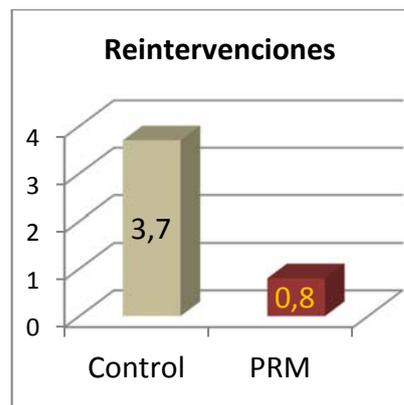


Figura 55. Reintervenciones.

Reingresos

El porcentaje de reingresos ha sido de 2,46 y 5,12% en los grupos control y *Fast Track*, con una estancia media del reingreso de 4,5 y 4,8 días respectivamente (Tabla 38 y Figura 56), sin haber significación estadística entre ambos grupos (Chi² =0,87; P=0,35).

En el grupo control los reingresos se produjeron de media al 10º día del alta (rango 2-19), mientras que el grupo de PRM los reingresos se produjeron de media al 6º día (rango 3-12).

En el grupo *Fast Track* los reingresos se produjeron fundamentalmente en los primeros pacientes del programa (paciente 2, 10, 13, 15, 21 y 72).

Tabla 38. Reingresos.

Control 2 (2,46%)	Fecha reingreso	Días ingreso	PRM 6 (5,12%)	Fecha reingreso	Días ingreso
Obstrucción intestinal	19º	3	Sangrado anastomosis	5º	3
Obstrucción intestinal	2º	6	¿Fallo anastomosis?	8º	5
			Absceso pélvico*	12º	Éxito TEP
			Infección HQ perineal	3º	7
			Nauseas	4º	3
			Íleo	7º	6
Media	10,5	4,5		6,5	4,8

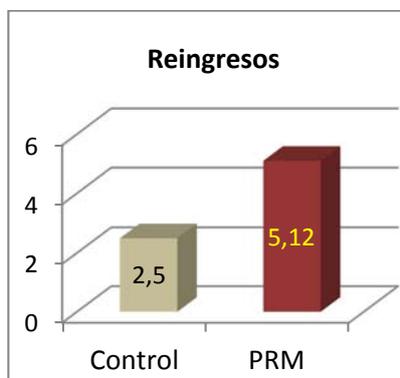


Figura 56. Reingresos.

Mortalidad

El grupo de control de cirugía tradicional tiene una mortalidad superior al grupo *Fast Track*, sin ser significativa la diferencia (2,5% vs 1,7%, p=0,541) (Tabla 39, Figura 57).

Tabla 39. Mortalidad.

Control 2 (2,5 %)	PRM 2 (1,7%)	P=0,541
Insuf. Respiratoria	TEP	
Neumonía	Neumonía Bilateral	

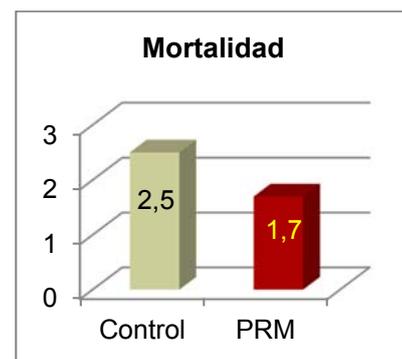


Figura 57. Mortalidad.

Estancia postoperatoria

La estancia media postoperatoria ha sido de 12,67 y 4,81 (t=7,97, IC 95% 5,91-9,8; p=0.000) en los grupos control y casos *Fast Track* (Tabla 40 y Figura 58).

Tabla 40. Estancia postoperatoria.

Estancia postoperatoria	Control	PRM
Hemicolectomía derecha (HD)	11,5 (5-27)	4,6 (2-13)
Transversectomía	28,5 (28-29)	5 (4-6)
Hemicolectomía izquierda (HI)	13 (6-31)	4,8 (3-10)
Sigmoidectomía + RAA	8,3 (4-36)	5,7(2-7)
Colectomía total*		15*
Resección Anterior Baja (RAB)*	17 (8-65)	5,6* (3-18)
Resección Abdominoperineal (RAP)	19,5 (9-26)	4,2 (3-5)
Proctectomía perineal		6 (6)
Media	12,67 (5-65)	4,81 (2-18)

RAA: resección anterior alta

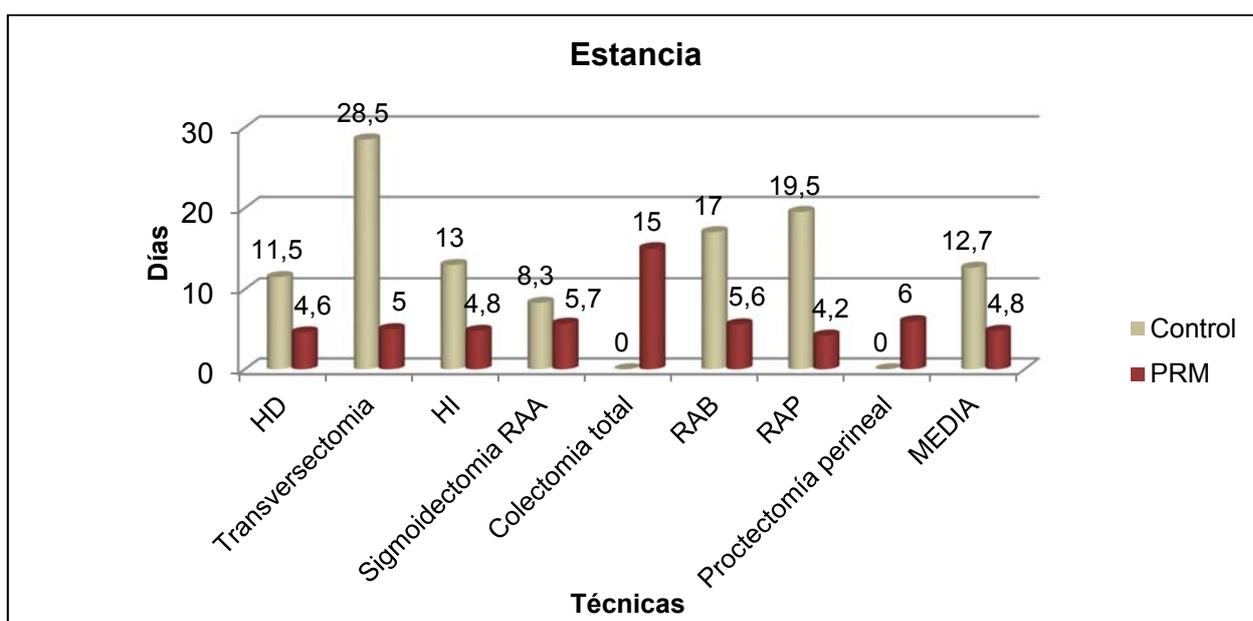


Figura 58. Estancia postoperatoria.

Resultados

Coste económico

Según los datos proporcionados por el Servicio de Gestión Económica, retrospectivamente, la media del coste por proceso y por estancia de las resecciones colo-rectales en 3864 pacientes durante los años 2007-2013 en nuestro medio ha sido de 20.000€ para una estancia media de 19 días. Extrapolando estos datos con

las estancias medias el coste por proceso y estancia sería en los enfermos *control* de 12.142 y 960 € y de 4609 y 230 € en los enfermos *fast track*. Por tanto, el ahorro estimado sería en coste por proceso de 7532 € y en coste por estancia de 368 € (Tabla 41).

Tabla 41. Ahorro económico.

	Control	PRM	Ahorro económico
Estancia media	12,67	4,81	
Coste Proceso	12.142 €	4.609 €	7532 €
Coste estancia	598 €	230 €	368 €

En la tabla 42 se muestra un resumen de los indicadores de eficacia, eficiencia y calidad asistencial.

Tabla 42. Tabla resumen.

	Control	PRM	
Morbilidad	76,5%	26,5%	P = 0,000
Mortalidad	2,5%	1,7%	P = 0,541
Reintervenciones	3,7%	0,8%	P = 0,307
Reingresos	2,5%	5,1%	P = 0,314
Estancia	12,6	4,8	P = 0,000
Ahorro económico			
• Por proceso	12.142 €	4.609 €	7.532 €
• Por estancia	598 €	230 €	368 €

Modelo de Regresión logística binario

En la tabla 43 y 44 se muestran el análisis uni y multivariante del modelo de regresión logística binario que relaciona la estancia postoperatoria con los diferentes elementos del PRM.

Tabla 43. Regresión logística binaria univariante

Elemento PRM	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Información	,597	,596	1,001	1	,317	1,816
HC(1)	-,330	,457	,522	1	,470	,719
Ayuno	-,199	,443	,201	1	,654	,820
PNV	-,158	,865	,033	1	,855	,854
Criterios_pre.	-1,156	,603	3,679	1	,055	,315
Premedicación	-,297	,445	,447	1	,504	,743
Anestésicos	,035	1,175	,001	1	,976	1,036
Intradural	1,077	1,083	,990	1	,320	2,937
Sueroterapia	-,550	,526	1,091	1	,296	,577
Hipotermia	-,655	,567	1,335	1	,248	,519
Transfusión	-1,423	,709	4,034	1	,045	,241
Sangrado	-,002	,001	2,532	1	,112	,998
No_SNG(1)	20,161	28420,722	,000	1	,999	5,702E8
No_Drenajes	-,546	,454	1,450	1	,229	,579
Abordaje			,597	2	,742	
Criterios_intra.	-,881	,486	3,289	1	,070	,414
Movilización precoz	-,272	,456	,356	1	,551	,762
Inicio dieta precoz	-,875	,480	3,324	1	,068	,417
Retirada de la sv	,281	,492	,326	1	,568	1,325
Tolerancia	1,179	,849	1,926	1	,165	3,250
Retirada cateter	-,334	1,244	,072	1	,788	,716
Criterios_post.	,500	,618	,653	1	,419	1,648
Criterios_totales	-2,436	,904	7,256	1	,007	,087

Elemento PRM	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
No_PMC	-2,534	,440	33,174	1	,000	,079

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: No_PMC.

Tabla 44. Regresión logística binaria multivariante

Elementos PRM	B	E.T.	Wald	gl	Sig	Exp. (B)
Criterios_pre			3,965	4	,411	
Criterios_pre(1)	14,862	25262,537	,000	1	1,000	2847031,605
Criterios_pre(2)	-2,758	1,896	2,117	1	,146	,063
Criterios_pre(3)	-2,384	1,199	3,953	1	,047	,092
Criterios_pre(4)	-,914	,992	,850	1	,357	,401
Transfusión(1)	-1,401	1,023	1,877	1	,171	,246
No_Drenajes(1)	-,433	,540	,644	1	,422	,648
Criterios_intra			3,093	4	,542	
Criterios_intra(1)	-25,083	40192,970	,000	1	1,000	,000
Criterios_intra(2)	-3,856	2,518	2,346	1	,126	,021
Criterios_intra(3)	-1,324	1,405	,888	1	,346	,266
Criterios_intra(4)	-1,314	,852	2,377	1	,123	,269
Dieta(1)	-2,843	1,308	4,726	1	,030	,058
Tolerancia			2,830	2	,243	
Tolerancia(1)	1,950	1,189	2,690	1	,101	7,029
Tolerancia(2)	1,533	1,493	1,054	1	,305	4,631
Criterios_totales			5,446	8	,709	
Criterios_totales(1)	-13,057	40192,970	,000	1	1,000	,000
Criterios_totales(2)	26,321	16567,679	,000	1	,999	2,699E11
Criterios_totales(3)	4,384	3,730	1,381	1	,240	80,168
Criterios_totales(4)	4,388	3,087	2,021	1	,155	80,452
Criterios_totales(5)	2,396	2,249	1,135	1	,287	10,976
Criterios_totales(6)	1,255	1,942	,418	1	,518	3,509
Criterios_totales(7)	,224	1,439	,024	1	,876	1,252
Criterios_totales(8)	-,128	1,198	,011	1	,915	,880
Constante	,822	1,412	,339	1	,561	2,275
a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Criterios_pre, Transfusión, No_Drenajes, Criterios_intra, Dieta, Tolerancia, Criterios_totales.						

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Comportamiento de los núcleos hipotalámicos en la cirugía simulada

El **estrés** es una respuesta adaptativa multisistémica a estímulos externos e internos para intentar mantener la homeostasis (Wilson et al. 1985). Cuando el estrés es continuo desestabiliza la homeostasis y como consecuencia se genera alostasis y carga alostática (Sterling et al. 1988). La **alostasis** se refiere a los procesos integrativos y adaptativos que son necesarios para mantener la estabilidad total del organismo. Este concepto es más amplio que el de homeostasis ya que implica al cerebro y al organismo en general. La alostasis es el proceso que mantiene la homeostasis promoviendo la adaptación del organismo a corto plazo (Sterling et al. 1988; Squire et al. 2003), mientras que el precio que pagan cerebro y sistemas corporales forzados por la adaptación a situaciones psicológicas o fisiológicas acumuladas a través del tiempo se conoce con el nombre de **carga alostática**.

El estrés se **clasifica** atendiendo a los factores que lo generan: estrés emocional, estrés por enfermedad (incluido el quirúrgico); estrés por factores medio-ambientales y estrés por ejercicio extremo (Mucio-Ramírez 2007).

La **respuesta al estrés** es diferente de unas personas a otras, debido a los mecanismos de defensa que se ponen en marcha, a las reacciones individuales particulares y a las circunstancias socio-ambientales de cada momento.

Las manifestaciones fisiológicas debidas al estrés se deben a respuestas complejas orquestadas y codificadas por el sistema nervioso central, el sistema nervioso vegetativo, el sistema endocrino y el sistema inmune (Mucio-Ramírez 2007).

En el cerebro se hallan implicados, además del hipotálamo (principal director en la respuesta al estrés), la amígdala (lugar donde se identifican los estímulos aversivos y se procesa la expresión emocional), el hipocampo (relacionado con las emociones) y el locus coeruleus (su activación, y a través de sus vías neuroquímicas, contribuye a las manifestaciones conductuales de alerta y ansiedad).

En el **hipotálamo** se integra la información procedente de vías sensoriales y viscerales y se inicia la activación de dos rutas paralelas relacionadas con el estrés: el eje simpático-adreno-medular (**SAM**) y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (**HHA**) (Sirera et al. 2006; Sánchez et al. 2008). El primero se inicia en las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal tras información hipotalámica que activa la porción simpática e inhibe a la parasimpática del sistema autónomo. La activación simpática provoca la secreción de adrenalina en la médula suprarrenal y de noradrenalina tanto en la medula suprarrenal como en estructuras cerebrales (hipotálamo, sistema límbico, hipocampo y corteza cerebral). La liberación adrenal de adrenalina y noradrenalina genera un aumento de los niveles séricos de glucosa, ácidos grasos, y tiroxina y un descenso en los niveles de insulina, estrógenos y testosterona, a la vez que se inhibe la secreción de prolactina (Sánchez et al. 2008).

De forma paralela se inicia el eje HHA a partir de la activación de las neuronas **parvocelulares** del NPV que liberan al sistema porta-hipofisario y desde éste a la adenohipófisis CRH (hormona liberadora de corticotropina) y otras hormonas relacionadas, entre ellas aVP, que provocan la síntesis y liberación pituitaria de ACTH (corticotropina) y, en menor medida, de β -endorfina. La ACTH llega a través de la circulación hasta la corteza suprarrenal y provoca allí la liberación de glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y, en menor medida, de mineralocorticoides.

Junto a las neuronas parvocelulares del NPV, el estrés activa también a las neuronas **magnocelulares** de los NPV y NSO secretoras de aVP, la cual potencia el efecto de la CRH (Gillies et al. 1982; Vale et al. 1983; Mucio-Ramírez 2007; Sánchez et al. 2008).

Los altos niveles plasmáticos de corticoides originan circuitos de **realimentación negativa** que actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis disminuyendo la producción y liberación de CRH y ACTH hasta niveles basales. (Mucio-Ramírez 2007; Sánchez et al. 2008).

La **activación del sistema inmune** (Hansen-Grant et al. 1998; Reiche et al. 2004; Sánchez et al. 2008) por acción de los ejes SAM y HHA tiene efectos sobre los niveles de las hormonas del estrés y citoquinas, elevándose las interleuquinas IL-1, IL-6 y la β -endorfina. Los glucocorticoides también modulan la respuesta inmune e inhiben la producción de citoquinas (Mucio-Ramírez 2007).

En nuestro trabajo de Tesis Doctoral se ha analizado de forma experimental la influencia que el estrés generado por la **inyección intracerebroventricular de colchicina** (técnica que conlleva varias situaciones relacionadas con la práctica quirúrgica) genera sobre las neuronas parvocelulares del NPV involucradas en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, así como sobre las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos NPV y NSO relacionadas con el eje hipotálamo-neurohipofisario, íntimamente ligado al metabolismo hidrosalino y a la actuación sobre la musculatura lisa de algunos órganos viscerales (Gimpl et al. 2001; Gastelú 2007; Martino 2014), pero también implicados en la respuesta neuroendocrina al estrés (Mucio-Ramírez 2007; Sánchez et al. 2008; Martino 2014).

La inyección intracerebroventricular de colchicina lleva consigo anestesia ligera por inhalación de éter seguida de la inmovilización en el aparato de estereotaxia y un procedimiento quirúrgico con incisión de la piel de la cabeza de la rata, trepanación del cráneo e introducción de una aguja hasta el ventrículo lateral. Finalizada la inyección se taponan el trépano, se sutura la piel de la cabeza y se coloca al animal en una jaula para su reanimación postanestésica, con acceso a comida y agua ad libitum.

La **inmovilización** de animales así como la práctica de incisiones, punciones y posteriores suturas de heridas realizadas en la piel suponen, a pesar de la sedación con vapores de éter, situaciones estresantes para los animales que ponen en marcha el eje del estrés (Fokkema DS 1995; Valencia-Alfonso et al. 2004). De esta forma, la inmovilización aguda dispara el eje SAM aumentando la tensión arterial y el ritmo cardíaco (Barron et al. 1989; McDougall et al. 2000; Crestani et al. 2009; Fortaleza et al.

2009) y activa el eje HHA (Bhatnagar et al. 1998; Busnardo et al. 2010).

La **cirugía** lleva consigo modificaciones en el equilibrio hidroelectrolítico que desencadenan la puesta en marcha del eje hipotálamo-neurohipofisario para la secreción de aVP y OT al torrente circulatorio (Carrillo-Esper y col. 2004; Gastelú, 2007; Martino, 2014). Además, el propio estrés provoca liberación de aVP en las neuronas parvo y magnocelulares hipotalámicas amplifica la acción de la CRH (Gastelú 2007) (Girotti et al. 2006; Mucio-Ramírez 2007; Busnardo et al. 2010).

Morfológicamente, la administración de colchicina indujo un aumento **cualitativo** de la inmunotinción del neuropéptido aVP tanto en las neuronas parvocelulares del NPV como en las magnocelulares de los núcleos NSO y NPV.

Este aumento puede residir exclusivamente en la propia acción intraneuronal de la colchicina, con desnaturalización y alteración de los microtúbulos que asientan en el pericarion, en especial en los alojados en el aparato de Golgi, pero no así en los microtúbulos presentes en los axones que están implicados en el transporte axonal de las neurohormonas (Alonso 1988; Todoroki et al. 2010), bien deberse también a la acción estresante de la técnica de inyección intracerebroventricular de la colchicina, o a ambos mecanismos. De hecho, se ha visto aumento inmunohistoquímico y de inmunofluorescencia en neuronas parvocelulares del NPV y en las magnocelulares del NPV y NSO tras someter a los animales a diferentes tipos de estrés: inyección de formalina, inmovilización (Ueta et al. 2005; Girotti et al. 2006; Busnardo et al. 2010) así como tras la deshidratación o la sobrecarga salina (Ueta et al. 2005; Fujio et al. 2006; Suzuki et al. 2009; Todoroki et al. 2010).

Los **resultados cualitativos** obtenidos en nuestro estudio sobre la **inmunohistoquímica** en los núcleos NSO y NPV empleando el anticuerpo anti-aVP, sugieren una activación del eje del estrés HHA tanto de las neuronas parvocelulares como de las magnocelulares de los núcleos NPV y NSO. Estos datos morfológicos concuerdan con los hallazgos

morfológicos obtenidos por otros autores (Alonso 1988; Suzuki et al. 2009; Ueta et al. 2011). La influencia de la hormona antidiurética (aVP) así como de la oxitocina sobre el estrés ha sido puesta de manifiesto en diferentes estados experimentales y de comportamiento social (Gastelú 2007; Martino 2014).

Otro dato morfológico susceptible de interpretación es la **forma y disposición intrasomática de la i.r.** En las **neuronas magnocelulares** de los núcleos NSO y NPV de animales tratados con colchicina se observaron neuronas con núcleos centrados en el pericarion y otras que tenían los núcleos excéntricos. En las primeras fue habitual observar un pericarion estrecho, en el que destacaba un halo o aro perinuclear teñido por una i.r. difusa y sin la presencia de grumos i.r. periféricos. Por el contrario, en las neuronas con los núcleos excéntricos los grumos i.r. fueron más patentes en la región periférica del pericarion; además en estas neuronas poseían i.r. intensa repartida por el pericarion excepto en un casquete yuxtannuclear en el que la i.r. era débil o nula y que correspondía a la zona del complejo de Golgi. En las neuronas y células que disponen de material secretor, la presencia de un núcleo de tamaño pequeño o mediano, centrado y rodeado por un citoplasma estrecho y, además, poco i.r. se interpreta como células con poca actividad, tanto en la síntesis como en la liberación del material secretor. Pero si el núcleo es relativamente grande, con respecto al soma celular, está centrado, posee un nucléolo prominente y un citoplasma estrecho y, además, muestran fuerte i.r. las características morfológicas están señalando una célula con amplia actividad tanto sintética como liberadora. Contrariamente, las células con núcleos excéntricos y material i.r. concentrado en el polo opuesto al núcleo, sugiere una célula activa en la síntesis proteica pero con retención de material secretor no liberado (Girod 1890). En nuestro estudio predominaron las neuronas magnocelulares tanto en el NPV como en el NSO con núcleos excéntricos, casquete yuxtannuclear poco i.r. y un arco periférico con fuertes grumos i.r. lo que apoya la retención neuronal del material recién sintetizado por la acción propia de la colchicina (Flament-Durand et al.

1972; Hindelang-Gertner et al. 1976; Dellmann et al. 1982; Alonso 1988; Sánchez et al. 2008)

En cuanto a los **datos cuantitativos** de las neuronas **magnocelulares**, en contra de los que cabría esperarse por la acumulación del material neurosecretor en el pericarion neuronal por acción de la colchicina, las áreas globales (celulares, nucleares y citoplasmáticas) en los animales tratados con colchicina fueron siempre significativamente inferiores a las presentadas por los animales intactos, de la misma manera que las relaciones celular/nuclear. Por su parte, las neuronas **parvocelulares** también mostraron áreas globales menores, pero la relación celular/nuclear es mayor en las ratas tratadas con inyección intracerebroventricular de colchicina, lo cual probablemente indica retención intracelular de material neosintetizado por influencia del estrés pero no liberado por la acción de la colchicina. La interpretación que damos a estos resultados está en relación con las diferentes poblaciones neuronales. Las neuronas parvocelulares del NPV, que son las que más intervienen en el estrés y las principales productoras de CRH, con la activación del eje HHA por la inmovilización aguda del animal en el aparato de estereotaxia y por el acto quirúrgico realizado en un ambiente de sedación que no de anestesia total, producida por los vapores de éter, y se trataría por tanto de un estrés ligero y agudo, responden liberando el material neurosecretor, pero con escaso estímulo para la síntesis de nuevo material neurosecretor, a lo que se podría añadir una acción de realimentación inhibitoria sobre el eje HHA después de haberse conseguido su activación inicial.

Las descargas de aVP bajo situaciones estresantes tienen lugar de forma más intensa en las dos primeras horas de la exposición al agente estresante, pasándose después a una descarga por pulsos, más atenuada (Carrillo-Esper et al. 2004). En nuestro caso los animales son sacrificados 24 horas después de la inyección de colchicina. En ese periodo ha dado tiempo a la liberación inicial de aVP y, una vez pasada la situación estresante, a la acción de realimentación para volver a niveles basales o ligera-

mente inferiores de síntesis hormonal, lo cual concordaría con nuestros resultados morfométricos (disminución del área celular a expensas sobre todo del área citoplasmática y solo leve disminución del área celular). No obstante, para corroborar nuestras sugerencias serían necesarios estudios adicionales en los que se analizaran mediante inmunoanálisis (RIA o ELISA) los niveles séricos de corticoides en la primera hora y a las 24 horas tras la inyección de colchicina, así como la práctica de hibridación in situ con sondas de aVP para conocer la evolución del RNAm y saber así el comportamiento neuronal en la síntesis de nuevo material neurosecretor (Cerquera et al. 1992; Chowdrey et al. 1995; Ueta et al. 2011).

La liberación de aVP durante el estrés agudo por inmovilización en el aparato de estereotaxia a pesar de la inyección de colchicina es posible porque se produciría antes incluso de la instilación intracerebroventricular de la colchicina y porque ésta actúa sobre el material proteico recientemente sintetizado y no sobre el previamente formado y empaquetado tanto en el pericarion como en el axón (Alonso 1988). La acumulación de material neurosecretor en el pericarion de las neuronas de los núcleos hipotalámicos NPV y NSO tras la inyección de colchicina se debería según estudios previamente publicados (Flament-Durand et al. 1972; Norstrom et al. 1973; Alonso 1988) a la inhibición del transporte intraneuronal de macromoléculas desde su lugar de síntesis (retículo endoplásmico rugoso y liso) hasta el aparato de Golgi. La colchicina induce una marcada despolarización de los microtúbulos situados en el pericarion pero no así sobre los situados en el axón que son los implicados en el transporte axonal (Alonso 1988).

Implementación del PRM

En estas últimas dos décadas se han realizado investigaciones científicas encaminadas a evaluar si los cuidados peroperatorios que ofrecemos a nuestros pacientes son los mejores (Kehlet et al. 2008). Se trata de disminuir la variabilidad asistencial en la atención quirúrgica y mejorar la calidad asistencial y la eficiencia de los cuidados quirúrgicos que

se les ofrece a los pacientes. Es importante evaluar nuevas terapias que puedan utilizarse en el periodo peroperatorio, y la aplicación de una combinación de técnicas para reducir las complicaciones, acortar la recuperación de pacientes, y disminuir el consumo de recursos hospitalarios. Para esto es necesario responder a una serie de cuestiones.

Cómo se implementa

¿Cuántos elementos debe tener el PRM?

Un problema importante cuando hablamos de Rehabilitación Multimodal es la **calidad de los PRM**, que a su vez se relaciona directamente con **cuántos y qué elementos** los constituyen y se aplican; por ejemplo Delaney solo utiliza 4 elementos del programa (Delaney et al. 2003) o Muller que incluye elementos del PRM en el grupo de cirugía tradicional (Muller et al. 2009). En algunos casos los PRM son en realidad cirugía convencional que ha sido protocolizada (Salvans et al. 2010). Hay una gran **variación en la práctica clínica** diaria en los componentes de los programas, así como en su cumplimiento (Ahmed et al. 2012). Por tanto, ante esta heterogeneidad de los programas en su diseño y recogida de datos, es muy difícil la interpretación y comparación de datos. Tampoco es uniforme la información sobre el grado de cumplimiento de los elementos del programa y no está claro cual es la contribución de cada elemento en los resultados.

En nuestra opinión, se debe seguir las recomendaciones de los grupos con experiencia en PRM, que a su vez se basan en la mejor evidencia disponible. Lo ideal a la hora de poner en marcha un PRM es que sus elementos sean similares a otros centros de referencia en este tipo de programas para poder comparar resultados.

No hay un punto de corte claro en relación con el **número** mínimo de elementos de un buen PRM. Parece que incluir el mayor número de elementos en el programa tiene un efecto acumulativo en la recuperación de los pacientes, y se sabe que cuantos más elementos del PRM cumplas, mejores resultados (Spanjersberg et al. 2011; Feroci et al. 2013), además de homogeneizar los programas y

disminuir la variabilidad clínica entre diferentes servicios. El **ERAS study group** establece 17 ítems o elementos en su PRM en cirugía colo-rectal (Fearon et al. 2005; Lassen et al. 2009; Gustafsson et al. 2013), por tanto, un buen programa de cirugía "Fast Track" debería tener al menos 10 criterios de los consensuados por el grupo de trabajo ERAS (Spanjersberg et al. 2011).

Establecimos a la hora de implementar nuestro PRM como punto de corte, 10 de los 17 elementos del ERAS Study Group, siguiendo las recomendaciones de Spangensberg y colaboradores. En nuestro modelo de regresión logística, cuanto mayor es el número de elementos cumplidos, menor es la estancia.

¿Qué elementos debe tener el programa

Otra cuestión importante es saber si hay elementos del programa que son más importantes que otros. Aunque no existe ninguna técnica o medida farmacológica que, de forma aislada, haya demostrado que elimine completamente la morbilidad y mortalidad postoperatoria, se sabe que determinadas técnicas usadas conjuntamente reducen la respuesta de estrés de la lesión quirúrgica, los efectos indeseables y proporcionan una recuperación mejor, reducen la morbilidad postoperatoria, estancia y de los costes por proceso (Kehlet 1997; Garcia-Botello et al. 2011). La modulación de la respuesta al estrés probablemente sea la principal explicación de la eficacia de los PRM en la morbilidad postoperatoria y la reducción de la estancia hospitalaria (Ren et al. 2012).

Pero, ¿hay elementos o técnicas más importantes dentro de un PRM? Teniendo en cuenta que en la cirugía fast track hay mucha resistencia al cambio y también existe mucha variabilidad en la práctica clínica, sería muy importante poder responder a esta cuestión. La realidad es que **no está claro** cuáles son los elementos fundamentales o imprescindibles del programa, si es que hay alguno.

Nosotros pensamos de forma parecida a Wilmore y Kehlet: cada elemento individualmente aporta ventajas modestas, pero cuando se utilizan de

manera conjunta su efecto en la respuesta a la agresión quirúrgica es mayor y es cuando muestran un mayor impacto en los resultados (Wilmore et al. 2001; Kehlet et al. 2005). Nosotros creemos que probablemente todos los elementos del programa sean importantes en mayor o menor cuantía; es un conjunto de medidas que con mayor o menor evidencia atenúan la respuesta de estrés.

Cada vez hay más evidencia en la literatura de como actúan estos programas (Zelic et al. 2012) y podemos encontrar estudios que tratan de aclarar cual es la contribución de cada elemento en los resultados, fundamentalmente morbilidad y estancia (Lobo et al. 2002; Nelson et al. 2007; Awad et al. 2009; Rahbari et al. 2009; Guenaga et al. 2011).

Existen algunos trabajos que concluyen o sugieren que algunos elementos son más importantes que otros dentro del programa, pero los datos son contradictorios; por ejemplo **el acondicionamiento con hidratos de carbono, uso de laparoscopia** (Kuhry et al. 2008; Gouvas et al. 2009; Vlug et al. 2009; Sammour et al. 2010; Kennedy et al. 2012) **la analgesia epidural** (Hughes et al. 2014) o **la analgesia preventiva** (Beilin et al. 2003). Otros estudios sugieren una relación más o menos consistente entre el grado de cumplimiento de los ítems postoperatorios y la recuperación postoperatoria y la estancia de los pacientes (Kehlet 1997; Feroci et al. 2013), como la **retirada temprana de la sonda vesical y el inicio precoz de la alimentación sólida postoperatoria** que influyen independientemente en la duración de la estancia hospitalaria y las tasas de morbilidad a 30 días (Feroci et al. 2012). En otro estudio, los únicos elementos claramente asociados con una reducción de la estancia hospitalaria fueron **medidas contra la hipotermia y la movilización antes de las 24 h** (Alcantara-Moral et al. 2014). Por el contrario, según Boulind y colaboradores, la **edad, múltiples procedimientos intraoperatorios y la desviación del PRM** predicen una duración prolongada de la estancia (Boulind et al. 2012)

En el análisis univariante de nuestro modelo de regresión logística (Tablas 43) los elementos que influyen en la estancia de forma significativa o importante han sido el número de criterios preoperatorios y totales cumplidos, junto con el número de criterios intraoperatorios y el inicio postoperatorio precoz de la dieta. En el análisis multivariante (Tabla 44) los ítems significativos o más importantes fueron los criterios preoperatorios y el inicio precoz de la dieta, junto a los criterios intraoperatorios y criterios totales. Por su parte, evitar la preparación mecánica del colon, al ser un elemento constante (100% de implementación) tuvimos que recurrir a analizarlo en un modelo con el conjunto total de enfermos, siendo el resultado significativo.

Desviaciones o incumplimientos del PRM

En el **estudio del Yeovil Health Centre** (Brigic et al. 2011; Smart et al. 2012), específicamente se trata la desviación de los PRM y se observaron desviaciones en el 41,3% de los pacientes, que se tradujo en prolongación de la estancia postoperatoria en más de una semana en el 23,3%. Estas desviaciones se produjeron en los siguientes elementos del programa: **continuación de líquidos intravenosos** (30,3%), **fallos del catéter epidural** (24%), **fallo en la movilización precoz** (17%), **desarrollo de íleo** (11%), y **resondaje vesical** (10%). En el *análisis multivariante*, el incumplimiento de los **elementos postoperatorios** del PRM parece ser más significativa en términos de asociación con retraso del alta. Curiosamente, los factores del paciente no parecen influir en el retraso del alta. El *análisis univariante* asoció el **tiempo quirúrgico superior a 5 horas y la pérdida de sangre superior a 500 ml** con retraso del alta hospitalaria, pero no eran predictores significativos en el análisis multivariante, debido a la mayor influencia de los factores postoperatorios (Boulind et al. 2012).

Coincidimos con Boulind en el sentido de que la patología y la necesidad de transfusión intraoperatoria, posiblemente indican dificultades o com-

plicaciones intraoperatorias, y son predictores independientes de retraso del alta (Boulind et al. 2012).

La **tasa de adhesión o cumplimiento** de los PRM es baja en la fase postoperatoria, con menos de la mitad de los pacientes que completaron algunos de los elementos postoperatorios (Maessen et al. 2007; Polle et al. 2007)

El grado de cumplimiento de los elementos de nuestro programa va descendiendo (81, 84 y 77% pre, intra y postoperatorio respectivamente). Nuestro punto de vista, aunque no es el objetivo de este trabajo, está más cercano a Boulind; ya que cuando analizamos mediante tablas de contingencia y modelos de regresión logística la relación de los elementos pre e intraoperatorios con los postoperatorios, vemos que cuantos más elementos pre e intraoperatorios se cumplen, más elementos postoperatorios aplicamos a cada paciente. Dicho de otra manera, si no hacemos bien las cosas pre e intraoperatoriamente, difícilmente un paciente cumplirá los ítems postoperatorios.

La estancia postoperatoria y morbilidad después de la cirugía colo-rectal en el seno de un programa *Fast Track* son directamente proporcionales al **grado de cumplimiento del programa** (Feroci et al. 2012). Abundando aún más en el mayor o menor cumplimiento del PRM, los pacientes que se desviaron solamente en una o dos variables después de la operación son todavía susceptibles de irse de alta dentro de la mediana de estancia en el 80% de los casos (Brigic et al. 2011).

En este sentido en nuestro trabajo hemos tratado de ser muy estrictos con el cumplimiento de la mayoría de los elementos que recomienda la evidencia, y nuestros pacientes podían incumplir justificadamente hasta 5 elementos del PRM.

Elementos Preoperatorios.

El grado de implementación de la **información verbal y escrita** (80%), a nuestro juicio es llamativamente bajo, ya que es un imperativo legal.

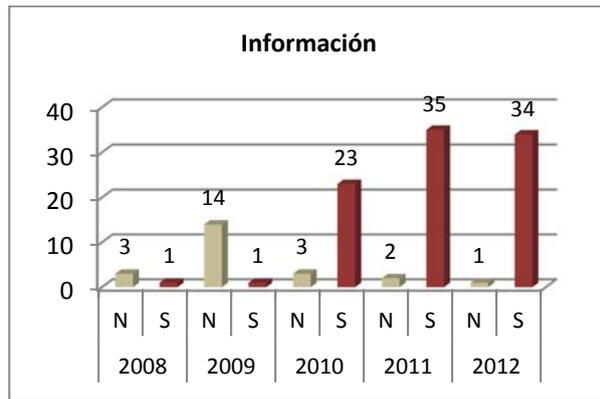


Figura 59. Implementación información.

Es muy probable que se haya cumplido en un porcentaje mayor, pero la realidad es que no constaba explícitamente en las historias clínicas. Solo cabe admitir como explicación de su no implementación, el descuido, y por tanto, no deberíamos tener problemas en alcanzar el 100% (Figura 59).

El **acondicionamiento preoperatorio con hidratos de carbono y el ayuno** han sido particularmente difíciles de implementar inicialmente (porcentajes de implementación del 68 y 67% respectivamente), a pesar de las recomendaciones de las Sociedades Europea (Smith et al. 2011) y Americana (2011) de Anestesiología y la ESPEN (del inglés European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (Weimann et al. 2006); si bien es cierto que su tendencia en el tiempo ha sido positiva; a los pocos meses de iniciar el programa la tasa de cumplimiento de estos dos elementos alcanzó casi el 100% (Figuras 60 y 61).

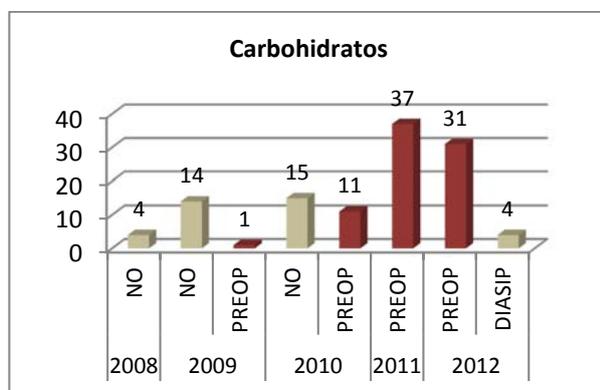


Figura 60. Implementación acondicionamiento con carbohidratos.

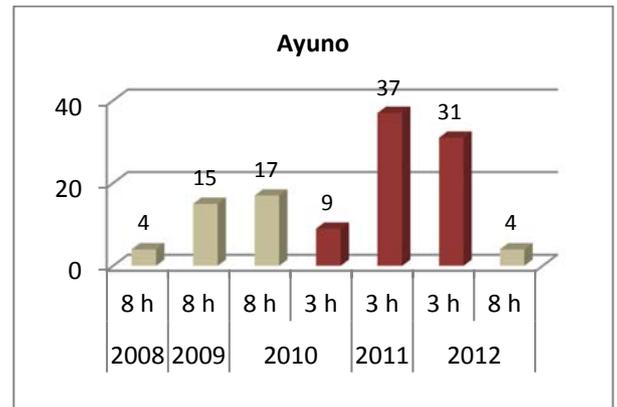


Figura 61- Implementación ayuno.

Elementos intraoperatorios

De los **elementos intraoperatorios** son mejorables el **manejo de fluidos y la prevención de la hipotermia** (86% de implementación) (Figuras 62 y 63).

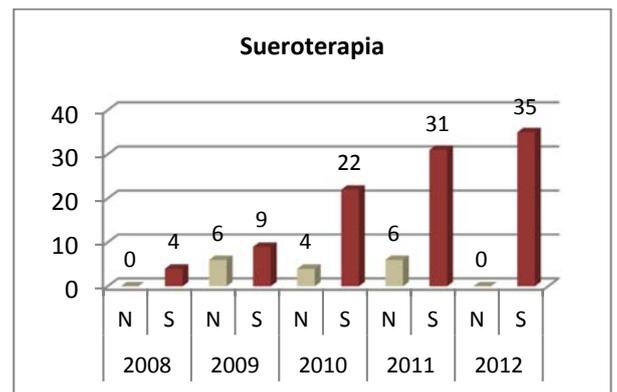


Figura 62. Implementación sueroterapia optimizada.

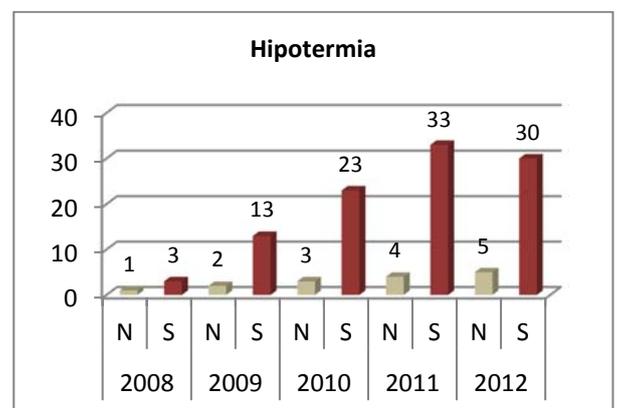


Figura 63. Implementación prevención hipotermia.

En relación con el **catéter epidural**, en casi un 10% hemos tenido dificultades técnicas o malfunción

peroperatoria, lo cual implica mejorar en este aspecto (Dalsasso et al. 2009).

Mención especial merece el uso de **drenajes**. Es uno de los elementos con peor grado de cumplimiento (36%) y con mayor grado de resistencia.

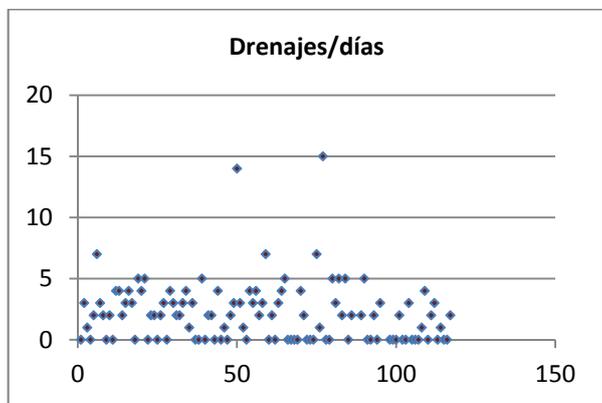


Figura 64. Duración de drenajes.

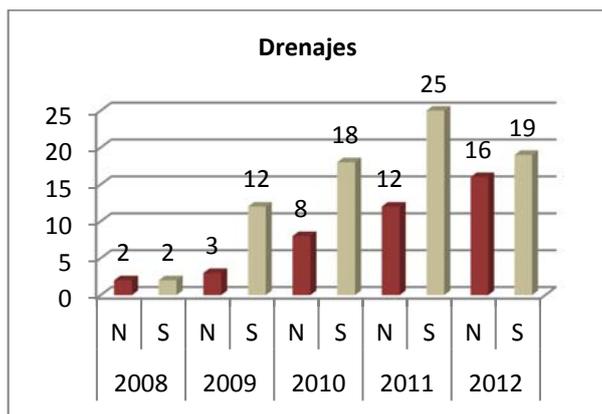


Figura 65. Implementación drenajes selectivos.

Este elemento lleva aparejado un importante componente cirujano-dependiente, si bien es cierto que a medida que pasaba el tiempo de rodaje del programa, la utilización y tiempo del drenaje ha ido disminuyendo. En nuestra opinión, es uno de los elementos que más dificultades encontrará para su implementación en cualquier programa (Figuras 64 y 65).

El **abordaje quirúrgico**, es cirujano dependiente. Lo que está claro es que independientemente de la vía utilizada, ésta debe dominarse, o mejor aún, han de tenerse resultados similares testados mediante estudios prospectivos. Pensamos que cuando se

opte por la laparotomía son preferibles las incisiones transversas, si son posibles y no comprometen la exposición quirúrgica (Greenall et al. 1980; Grantcharov et al. 2001; Brown et al. 2005; DeSouza et al. 2011).

El grado de implementación de los elementos **postoperatorios** se situó en el 74%, y están directamente relacionados con los factores pre e intraoperatorios.

En nuestra opinión, la cirugía Fast Track implica por definición una habilidad y cualificación técnica importante; los ítems preoperatorios son importantes, los postoperatorios definitivos, pero lo que hagamos técnicamente en quirófano es determinante y constituye la clave de la evolución de estos pacientes. Dicho de otra manera, un enfermo del programa Fast Track no va a evolucionar bien si pre e intraoperatoriamente no se ha hecho bien.

La implementación y tendencia de la **ingesta precoz** es buena (79%) (Figuras 66 y 67). Las principales causas de incumplimiento han sido nauseas-vómitos, mareo, programación en cirugía de tarde y órdenes médicas no justificadas.

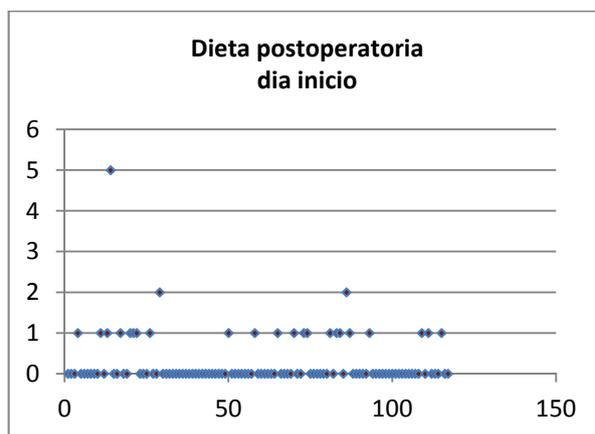


Figura 66. Implementación Tolerancia precoz.

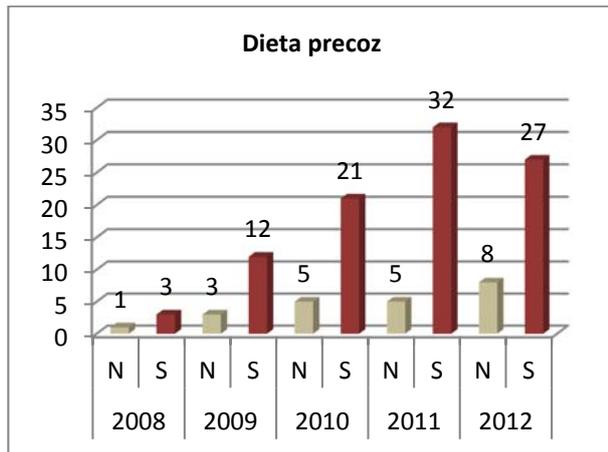


Figura 67. Implementación dieta precoz.

La implementación y tendencia de la **movilización precoz** es aceptable (72%). La principal causa de no movilizar al paciente ha sido órdenes médicas sin justificación (Figuras 68 y 69).

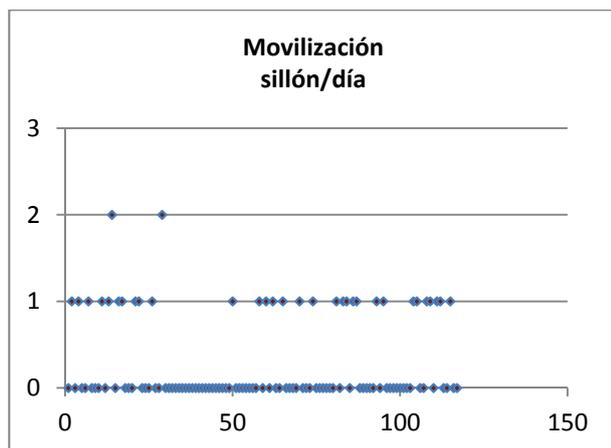


Figura 68. Implementación movilización.

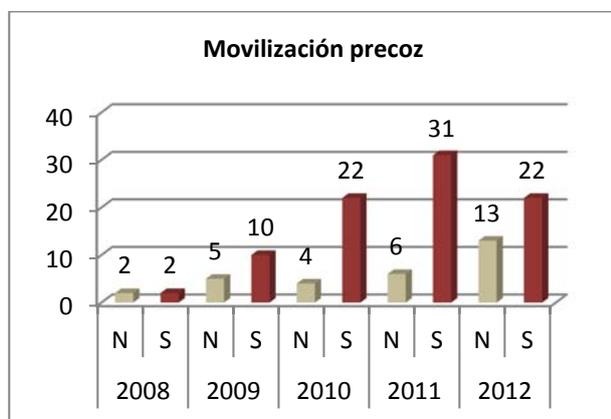


Figura 69. Implementación movilización.

Por último, la implementación de la **retirada precoz de la sonda vesical** tiene mucha resistencia

entre los cirujanos y en el personal de enfermería, por la creencia de que la retirada precoz origina retención urinaria; existe el axioma de que “mientras esté en posición un catéter epidural no se puede retirar la sonda vesical”. La otra causa fundamental son los descuidos a la hora de prescribir su retirada en las órdenes médicas (Figura 70).

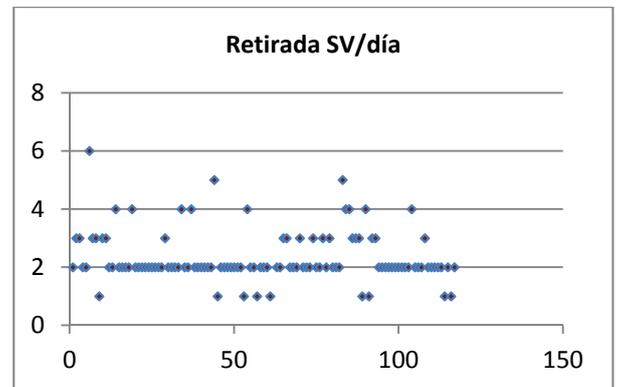


Figura 70. Implementación retirada de sonda vesical.

Diferencias “Fast Track” colon y recto

Aunque no es uno de los objetivos de este trabajo de investigación, creemos que merecen mención aparte los enfermos operados por neoplasias de recto. La implementación de los PRM en la cirugía de recto es menor y tiene ciertas particularidades por dos motivos. **Primero**, es que la información sobre la aplicación de los PRM en resecciones rectales es muy escasa (Delaney et al. 2001; Basse et al. 2002; Schwenk et al. 2006; Khoo et al. 2007; Roig et al. 2009; Hasenberg et al. 2010), a pesar de que éstas han mostrado su viabilidad y seguridad. **Segundo**, es indiscutible que la resección colónica y rectal difieren sustancialmente en términos de complejidad quirúrgica. La tasa de complicaciones postoperatorias generales después de la resección rectal están entre el 27% y el 35%, con una tasa de fallos de sutura anastomótica superior, y la estancia hospitalaria postoperatoria está entre 14-21 días (Schwandner et al. 1999; Martling et al. 2000; Dowdall et al. 2002; Marusch et al. 2002; Anthuber et al. 2003).

En nuestro trabajo, el 41% (n: 48) de los enfermos tenían tumores de recto a los que se les ha aplicado

resecciones anteriores y resecciones abdominoperineales dentro del PRM. Todos los parámetros de resultado son ligeramente peores en la cirugía rectal, pero solamente la estancia ha sido estadísticamente significativa en relación a los enfermos con tumores de colon o unión de recto-sigma dentro del PRM. En cualquier caso, los tumores de recto operados dentro de un PRM mejoran ampliamente los resultados del grupo control.

Quien lo Implementa

Si analizamos los diferentes servicios de cirugía en España, Europa y EEUU, vemos que las técnicas peroperatorias que se aplican son fundamentalmente **tradicionales**, aunque diferentes y muy **variables**, no solo entre diferentes hospitales, sino dentro de un mismo servicio quirúrgico, y no se tienen en cuenta las mejores prácticas basadas en la evidencia (Lassen et al. 2005; Hannemann et al. 2006; Kehlet et al. 2006; Walter et al. 2006; Schwenk et al. 2008; Roig et al. 2009; Ramirez et al. 2011). Esta ausencia de directrices generales en el cuidado peroperatorio tradicional no sólo ha dado lugar a distintos tipos de prácticas peroperatorias en diferentes hospitales, sino también dificulta la posibilidad de auditar y comparar resultados peroperatorios en el mismo servicio quirúrgico y en diferentes centros quirúrgicos.

En la cirugía *fast track* ocurre algo parecido. Las **estrategias que forman parte de los PRM en cirugía colo-rectal**, en la práctica clínica en Europa y Estados Unidos, no se aplican en los servicios quirúrgicos, y en los que se aplican es muy variable (Kehlet et al. 2006). Desde el inicio de la rehabilitación multimodal en cirugía a mediados de los años 90, muchos grupos quirúrgicos por todo el mundo

están implementando este tipo de programas, pero a pesar de la evidencia clínica de la mejoría en la recuperación postoperatoria con estos PRM, la realidad del día a día en la mayoría de los hospitales es otra (Kahokehr et al. 2009). Como demuestran las encuestas existentes en la literatura, solo se aplican en el mejor de los casos, en un tercio de los intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo en Europa (Lassen et al. 2005; Kehlet et al. 2006; Walter et al. 2006; Hasenberg et al. 2009; Roig et al. 2009) y EEUU (Kehlet et al. 2006; Delaney et al. 2010). La situación en España es peor aún; en el año 2009 solo un 8% reconocía utilizar un PRM en cirugía colo-rectal (Roig et al. 2009). Además de la baja tasa de implementación de estos programas, existe una gran variabilidad en la implementación de los diferentes elementos que constituyen un PRM (Tabla 45). Algunos "PRM" son en realidad cirugía tradicional protocolizada.

En nuestro hospital, en el año 2008, ni siquiera se conocía lo que era un programa fast track de cirugía colo-rectal. Este hecho sugiere que hay importantes problemas entre los cirujanos gastrointestinales y generales a la hora de la implementación de PRM. Nosotros nos planteamos implementarlo siguiendo las pautas de los grupos con más experiencia en Europa y España. Asumimos todos los elementos y nos exigimos un mínimo para crear un PRM con cierta calidad, evaluable y comparable con grupos de otros hospitales.

Creemos que la mejor manera de implementar un PRM es crear un grupo de profesionales con afinidades personales, inquietudes y ganas de cambiar las prácticas quirúrgicas tradicionales en cirugía colo-rectal por criterios basados en la evidencia.

Tabla 45. Práctica habitual de la cirugía colo-rectal.

Autores	Lassen y col. 2005	Kehlet y col. 2006	Walter y col. 2006
Países	5 países Europeos	5 países Europeos y EEUU	Inglaterra
Tipo estudio	Encuesta electrónica Hospitales del ERAS group (Escocia, Holanda, Suecia, Noruega y Dinamarca). Respuesta 76%	Encuesta electrónica 295 hospitales de Europa (Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, España) y USA (N: 1.082 pacientes)	Encuesta postal 116 cirujanos. Respuesta 60%. 31% usan fast track.
Técnicas	Colectomía	Colectomía abierta: 73% Estados Unidos	Colectomía abierta
Preparación mecánica del colon	52-95 % oral 0-15 % enema 3-18 % ambos	86-97 % usan uno o más medios.	ND
Ayuno Preoperatorio	ND	ND	ND
Acondicionamiento hc	ND	ND	ND
PNVP	ND	ND	ND
Incisiones	LPM	LPM	LPM
Sonda Nasogástrica	Rutinaria 11-36 % día 1º 0-17 % 2 ó más días 0-25 % hasta restablecimiento tránsito	Rutinaria: 40% EEUU 66% Europa Se retiró aproximadamente 3 días después de la operación	Rutinaria 25-30%
Analgesia epidural	11-96%	8% Francia, 12% de Italia y España, 27% EEUU y Alemania, y 67% Reino Unido	55-62%
Hipotermia	ND	ND	ND
Drenaje	ND	ND	ND
Dieta oral postoperatoria	38-96% DA 1-2 días 0-17% DA 3-4 días	DA 3 a 4 días hasta que el 50% de los pacientes toleran los líquidos y 4-5 días hasta un 50% de los pacientes estaban comiendo y tener una evacuación intestinal. En España la media para el inicio de la tolerancia a líquidos fue de 5,3 días, y de 6,9 días para la ingesta normal	Día 1 32-55%
Íleo	ND	Íleo postoperatorio prolongado > 5 días en aproximadamente el 45% de los pacientes	ND
Movilización postoperatoria	ND	Europa: caminaban 53% día 3º USA: caminaban 71% día 2º, 85% día 3	Día 0 65-70%
Estancia	ND	Estancia media 10 días en el Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y España. 7 días en EEUU	5 vs 8d
Elementos PRM	ND	ND	ND

DA: dieta absoluta; ND datos no disponibles; LPM: laparotomía media

Autores	Roig y col. 2009	Schwenk y col. 2010	Ramírez y col. 2011
Países	España	Alemania y Austria	España
Tipo estudio	Encuestas electrónicas. 413 Servicios de Cirugía Respuestas 31,7%. 8% utiliza PRM en cirugía colo-rectal	Encuesta electrónica Servicios de Cirugía de 1270 hos- pitales alemanes y 120 austría- cos. Respuesta 30% Alemania 63% Austria	Encuesta en 12 hos- pitales universitarios, generales y comarca- les entre 2008-9. N: 300 pacientes.
Técnicas	Resecciones de colon y recto	Resecciones de colon y recto	64% Colectomías la- paroscópicas
Preparación mecánica del colon	59-98 %	Alemania 98% Austria 93%	17%
Ayuno Preoperatorio	ND	39-42% 2h líquidos claros	
Acondicionamiento hc	ND	ND	63%
PNVP	ND	ND	27%
Incisiones	LPM	LPM 96-94%	Laparoscopia
Sonda Nasogástrica	Rutinaria 67 %	Rutinaria 43-37%	Rutinaria 33%
Analgesia epidural	36% cirugía cólica. 57% cirugía rectal	74-78%	39%
Hipotermia	40% mantas térmicas. 23% fluidos calientes	ND	84%
Drenaje	50-90% rutinario	86-84% rutinario	47% rutinario
Dieta oral postoperatoria	Día 1 24% 50% La inician cuando comien- zan el peristaltismo 12% consideran la ingesta oral precoz peligrosa	Día 0 49-46%	41%
Íleo	ND	ND	ND
Movilización postoperatoria	Día 1 83%	Día 0 50%	45%
Estancia	ND	27-33% 7d 68-67% 10d Menor en PRM y cuantos más elementos	Media 6 días
Elementos PRM	ND	Austria: <3 75% 4-6 25% Alemania: <3 50% 4-6 42% >7 8%	65% variabilidad

DA: dieta absoluta; ND datos no disponibles; LPM: laparotomía media

Dificultades de implementación

La guía NICE del Servicio de Salud Británico (NHS) clasifica las dificultades para implementar un PRM en cuatro apartados (Programme 2010): dependientes del equipo, del programa, de los pacientes y fijar la estancia como objetivo inicial (Tabla 46).

Tabla 46. Factores que dificultan la implementación de un PRM.

Dependientes del Equipo

- Dirección y Jefes Clínicos no ven prioridad en el programa.
- Fallos de comunicación y consenso.
- Nuevos integrantes del equipo.

Dependientes del Programa

- Programas cambiantes
- No cumplir el programa y cumplimentar la documentación.
- No confianza en algunos elementos: SNG y drenajes selectivos, ingesta y movilización precoz o retirada precoz de la sonda vesical

Fijar la estancia hospitalaria como objetivo único Pacientes (factores socio-culturales y económicos)

Una dificultad importante es cuando la **Organización Sanitaria** no da prioridad a este manejo de los pacientes. Estamos de acuerdo con Nygren y Nanavati en que este tipo de programas necesitan tiempo y el apoyo de los responsables máximos de la Sanidad (Nygren et al. 2009) y se requiere un planteamiento de política a nivel institucional y una buena coordinación interdepartamental (Nanavati et al. 2014).

La falta de apoyo institucional, en nuestro caso, es posible que se deba en parte a fallos o poca fluidez en la comunicación con la Dirección, pero pensamos que no es la causa principal. Este hecho dificultó sobremedida la implantación, pero afortunadamente no fue imprescindible que el Equipo Directivo o el Servicio inicialmente no dieran prioridad a este programa.

La **resistencia al cambio** es antigua, incluso las recomendaciones o las guías de práctica clínica han tenido dificultades para implementarse en la práctica habitual, aunque estén basadas en la evidencia (Grol et al. 2003).

La resistencia al cambio, como ya describió Maessen y colaboradores (Maessen et al. 2007), ha sido otro de los principales problemas que hemos tenido y tenemos actualmente. Es muy importante la gestión que se haga de esta resistencia que aparece inevitablemente en cualquier periodo de la implementación de un programa Fast Track. La resistencia al cambio de la Jefatura de Servicio y muchos miembros del Servicio, en nuestro hospital, a veces con boicot a determinados elementos del programa, ha sido muy importante, y bajo nuestro punto de vista ha tenido mayor influencia. Estas situaciones implican un esfuerzo y estrés adicional al grupo de trabajo y puede suponer la necesidad de conseguir resultados a corto plazo, que no es lo recomendable.

La integración de **nuevos miembros** en el equipo “per se” no tiene porqué ser una barrera para la implementación.

Requiere que los nuevos miembros sean receptivos, actualizarlos e inicialmente necesitan más tutela. En relación con la edad de los miembros del equipo, hemos observado que en nuestro medio son más receptivos a este tipo de programas los cirujanos jóvenes que los mayores.

El hecho de que éste sea un **programa multidisciplinario** implica dificultades inherentes a esta característica.

Primero hay que indagar el grado de conocimiento e interés acerca de estos programas que hay en otros servicios y después consensuar con ellos. Hay que apuntar como dato curioso que los Servicios de Anestesia y Farmacia, así como el personal de enfermería de planta, quirófano, y reanimación, fueron muy receptivos. Sorprendentemente, la mayor resistencia a la implementación del programa la encontramos dentro del Servicio de Cirugía. En nuestro caso, tenemos que reconocer un fallo en el diseño del programa, y es la descoordinación inicial que hemos tenido con los equipos de Atención Primaria, a pesar de intentarlo. Hay que tener en cuenta que van a recibir pacientes en peroperatorio casi inmediato y un

porcentaje no despreciable van a sufrir complicaciones mientras están bajo su cuidado.

Los **PRM complejos o cambiantes** dificultan enormemente tanto la implementación como la consolidación del PRM, el registro y cumplimentación de documentación.

*Recomendamos diseñarlos bien y no cambiarlos hasta que estén en funcionamiento a todos los niveles y solo salvo evidencia en contra o dificultades insalvables. Inicialmente, algunos elementos del programa como la **preparación mecánica del colon, los antibióticos orales, el ayuno preoperatorio y el acondicionamiento con hidratos de carbono, el uso de sonda nasogástrica, vesical y los drenajes, la dieta, movilización y retirada precoz de la sonda vesical**, tuvieron mucha resistencia. Los argumentos esgrimidos han sido variados, algunos razonables y otros variopintos como la tradición. Posteriormente la aceptación fue aumentando entre los diferentes miembros del Servicio, aunque a día de hoy la preparación mecánica, los drenajes y la retirada precoz de la sonda vesical siguen ofreciendo ciertas reticencias.*

Los **pacientes** y el **Sistema de Salud** que tenemos son un punto débil para la implementación. La asistencia sanitaria en nuestro sistema de salud es “a priori gratis”. Además, aunque sea erróneamente, actualmente los pacientes siguen relacionando estancia hospitalaria más larga con calidad asistencial y seguridad para el paciente. Otros problemas que hemos tenido relacionados con los pacientes, se relacionan con la dispersión, envejecimiento de la población y comorbilidad. Contra la dispersión poco se puede hacer, pero con el envejecimiento y la comorbilidad asociada, es básico la optimización y la rehabilitación.

Algunos pacientes cumplían los criterios de alta en el día 3º postoperatorio, pero este se produjo en el día 5º. Esto sugiere que se puede conseguir una reducción adicional de 1 ó 2 días de duración de la estancia actuando sobre **factores socio-culturales y organizativos**. La integración en una organización

eficiente, con una evaluación preoperatoria, un servicio de admisión y un plan de alta preestablecida son elementos importantes que podrían disminuir aún más la estancia postoperatoria (Maessen et al. 2007).

La dispersión y el envejecimiento no han sido problemáticos para nosotros. En relación con la comorbilidad, pensamos que los pacientes bien optimizados y bien informados acceden al programa, lo siguen, colaboran y el día del alta salvo excepciones, están de acuerdo. Es más, probablemente sean los que más se benefician del PRM.

Hasta el año 2012, a pesar de la situación económica del país y en concreto el “Sistema de Salud español”, el **factor económico** no era fundamental para los equipos directivos ni los propios servicios clínicos. Imaginémos la importancia que consecuentemente daban los pacientes a este tipo de cuestiones.

En nuestro caso hubo cierto empeño inicial en implementar las resecciones colo-rectales por vía laparoscopia de forma generalizada con los cuidados tradicionales. Esto tenía doble filo, independientemente de la dudosa rentabilidad de la técnica en manos inexpertas, con poca pericia o en fase de aprendizaje (tasa de conversiones muy alta, tiempos quirúrgicos mas altos, morbilidad, costes del proceso, curva de aprendizaje larga, etc.), dificultaba enormemente la implementación conjunta de ambos programas, cirugía fast track y abordaje laparoscópico. Nosotros decidimos el abordaje laparotómico para la fiabilidad del programa fast track, por las factores expuestos arriba y por la mala calidad del hardware para intervenciones laparoscópicas de que disponíamos. No tenemos ninguna duda de que el futuro es cirugía fast track junto a técnicas mínimamente invasivas, pero realizada por cirujanos expertos y testados.

Una cuestión importante es la relación que existe entre la implementación de este tipo de programas y el **tipo de hospital**. En los hospitales generales el cumplimiento de los programas es mayor comparativamente hablando con hospitales de referencia.

En los primeros el número medio de ítems o elementos del programa completados fue 8,46, con un 60% de terminación del programa en comparación con 7,70 tareas completadas y el 55% de terminación en los hospitales de mayor nivel. (Arroyo et al. 2012).

Estamos de acuerdo con Arroyo y colaboradores. Según nuestra experiencia en diferentes hospitales, la implementación de este tipo de programas en un hospital general fue más fácil que en el de referencia, hubo menos barreras que sortear y resistencia.

Iniciativas

Los PRM tienen como **objetivo primario** reducir las fases de la recuperación postoperatoria de los pacientes después de la cirugía mayor, evitar las secuelas a medio plazo de la atención postoperatoria convencional, tales como el deterioro nutricional y la fatiga, y **secundariamente** reducir el coste de atención sanitaria al disminuir la morbilidad y la estancia hospitalaria.

Las iniciativas irán dirigidas a los principales problemas, que son dos:

- Implementación del programa
- Cumplimiento de los elementos del programa

Implementación

A pesar de los resultados a nivel mundial y en nuestro medio, no se aplican de forma generalizada los principios de la rehabilitación multimodal. La aplicación de técnicas basadas en la evidencia es lenta, por diferentes razones como la ausencia de programas de formación, las dificultades para coordinar a todos los miembros del personal quirúrgico, PRM abigarrados, preferencias personales para trabajar con un colon vacío, sobre todo si se planifica una anastomosis rectal baja desfuncionalizada con una ileostomía. España no es una excepción, la práctica clínica habitual en cirugía colo-rectal es fundamentalmente tradicional (Alcantara-Moral et al. 2014),

aunque cada vez se adhieren más servicios quirúrgicos a esta forma de trabajar.

Según el Servicio de Salud Inglés (NHS) (Programme 2010), sabemos que hay factores que facilitan la implementación (Tabla 47). La puesta en marcha de estos programas requiere un gran esfuerzo coordinado de toda la organización, no sólo de los médicos y los profesionales de enfermería. También existe una curva de aprendizaje, y los resultados y el cumplimiento del PRM mejoran con la mayor experiencia de los profesionales implicados en la aplicación de dichos programas.

Tabla 47. Factores para el éxito. Tomado de Guía NICE.

<p>Equipo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Líderes clínicos y ejecutivos del proyecto. 2. Equipo multidisciplinario es esencial (Cirujanos, anestesiistas, enfermería, farmacia y atención primaria). 3. Trabajo en equipo. 4. Colaboración efectiva de atención primaria y los servicios sociales. 5. Formación - Educación continuada del equipo 6. Feedback positivo de mejora y autoconfianza del equipo
<p>Programa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Programa de consenso 2. Confianza de los miembros del equipo en el programa.
<p>Pacientes: implicación en su cuidado</p> <p>Auditoria y mediciones son esenciales.</p>

En nuestra opinión, los factores más importantes se relacionan con el equipo, el programa y las auditorias. Bajo nuestro punto de vista los médicos pueden ser innovadores, seguidores, conformistas o retrógrados. Lo más importante para llevar a término un programa Fast Track es un equipo con médicos innovadores y seguidores que crea en el programa y tenga ganas de sobrepasar la cirugía tradicional. Los mas complicados para trabajar son los conformistas y los pseudoseguidores (apoyan pero NO apoyan). Cuando nos encontremos, y ocurrirá, con médicos conformistas y pseudoseguidores debemos invitarlos amistosamente a dejar el programa y que continúen su actividad bajo principios tradicionales. Es fundamental detectar a los médicos con reticencias al programa o a algún componente del programa para que lo mani-

fiesten antes de componer el grupo de implementación y el reclutamiento de pacientes. Es natural y recomendable escuchar observaciones, pero deben de ser constructivas.

Hemos visto que a medida que pasa el tiempo de implementación y se empiezan a ver como evolucionan los pacientes en el postoperatorio, el grado de resistencia disminuye y el grado de implementación del programa aumenta respectivamente. Por tanto, como primera medida para implementar este tipo de programas es necesario favorecer la inquietud y la información entre los profesionales. En segundo lugar, compromiso, participación y un equipo multidisciplinario.

*Estamos de acuerdo con Hoffmann y colaboradores en que la **colaboración entre atención especializada y atención primaria** debe de estar coordinada, ya que el flujo de los pacientes entre ambos niveles es constante y lo que es más importante aún, ambos niveles de atención participan en el seguimiento postoperatorio inmediato (Hoffmann et al. 2012).*

*Otro aspecto fundamental es la presencia de un **líder** clínico y ejecutivo, que coordine al equipo. Debe de encargarse de todos los aspectos de implementación y cumplimiento.*

La comunicación entre las diferentes **Organizaciones** a nivel nacional e internacional debe mejorarse.

En este sentido, a nivel internacional, el GERM ya esta integrado en la ERAS Society y estamos gestionando una base de datos en común. Sabemos que en España hay dos o tres grupos de implementación de PRM, y eso no es malo, pero si lo es la variabilidad clínica entre ellos; la tarea para unificar estos grupos es complicada.

Cuando revisamos la literatura en busca de evidencia, nos encontramos en numerosas publicaciones con **programas** que utilizaban criterios muy variables (Spanjersberg et al. 2011).

*En estas condiciones, es muy difícil poder comparar resultados multicéntricamente, por tanto es fundamental usar **programas sencillos y criterios consensuados**. Por esto elegimos el programa del grupo ERAS.*

*Estamos de acuerdo con Maessen y colaboradores (Maessen et al. 2007) en que en la implementación de un PRM **no debemos fijar como objetivo la estancia** ya que, primero, la estancia no es un elemento del PRM, sino una consecuencia, segundo, sabemos que a menor estancia hospitalaria mayor tasa de reingresos, y por ultimo, supone ansiedad extra al grupo de trabaja. Estamos de acuerdo con Nygren y colaboradores en que este tipo de programas necesitan tiempo, equilibrio y, es recomendable, el apoyo de los responsables máximos de la Sanidad (Nygren et al. 2009).*

*Pensamos igual que Nygren y colaboradores en que una posible solución a la resistencia al cambio y la relativamente baja implementación de estos programas sería la de crear **unidades quirúrgicas de cirugía fast track** dentro de los servicios hospitalarios en las cuales se integraran voluntariamente cirujanos emprendedores con ganas de cambiar las prácticas quirúrgicas, buscar y poner en marcha la mejor evidencia en el cuidado peroperatorio (Nygren et al. 2009). De la misma manera, mejorar la implementación de estos programas a medio plazo pasa inevitablemente por incidir en las **Facultades de Medicina** en los beneficios de los programas ERAS.*

Cumplimiento

Intervenciones organizativas recomendables para mejorar el cumplimiento del PRM podrían ser grupo de trabajo con personal implicado, planificar las intervenciones quirúrgicas los primeros días de la semana y a primera hora del día para permitir el alta antes del fin de semana, y la reorganización de una parte del área quirúrgica dedicando unas estancias a la rehabilitación multimodal, donde la ingesta y movilización precoz de los pacientes y otros elementos del programa, se puedan llevar a cabo sin interferir con el resto del funcionamiento de la Unidad de Reanimación. Además, aunque el manejo

preoperatorio e intraoperatorio se puede cambiar más fácilmente, la rutina del cuidado postoperatorio es más difícil de implementar. Esto tal vez se debe a que el manejo postoperatorio del paciente implica a más profesionales, con una mayor participación de celadores, técnicos auxiliares, enfermería y el personal médico en formación. La mejora en la adhesión al programa en esta fase inicial puede requerir importantes cambios dentro de la unidad quirúrgica completa, sobre todo en lo que respecta a la organización y la educación de los médicos y enfermeras. Hay que tener en cuenta que las enfermeras y los médicos jóvenes o en formación cambian con frecuencia de una unidad a otra por lo que es muy importante la educación continuada (Maessen et al. 2007).

*Nosotros no hemos tenido que hacer grandes cambios **estructurales** ni inversión especial para implementar nuestro PRM. Nos hemos apoyado en los recursos estructurales y materiales que teníamos. Es más, pensamos que no son necesarias grandes inversiones, simplemente reorganizar los recursos existentes. En cambio, hemos tenido muchas dificultades en los recursos "**humanos**", mucha resistencia a cambiar. Esto se puede deber a los Equipos Directivos y demás miembros del Servicio de Cirugía, bien por cambios en los integrantes del equipo, desconocimiento, inseguridad, desconfianza, incumplimientos y/o egos e intentos de personalización del programa.*

Es probable que el aumento de la **experiencia** dará lugar a más cambios positivos en la rutina diaria peroperatoria, y que esto puede extrapolarse a otros ámbitos de la cirugía gastrointestinal. La **satisfacción del paciente** facilita y apoya estos programas en toda Europa. Aparte de las implicaciones económicas por la menor duración de la estancia hospitalaria, las mejoras en los resultados del paciente, sin duda, son un estímulo importante para los pacientes, personal de enfermería, los cirujanos, anestesiistas y médicos de atención primaria.

Nuestro estudio está con Maessen y colaboradores (Maessen et al. 2007) en el sentido de que los PRM se pueden implementar de forma segura en

casi todos los hospitales. Sin embargo, se requieren más investigaciones para determinar la mejor manera de lograr el cumplimiento del protocolo completo, el día óptimo de alta y los cambios estructurales y de organización necesarios para llevar a cabo estos PRM efectivamente.

Por último, un aspecto importante es la **cumplimentación documental**. En nuestra experiencia es un factor probablemente cultural o de hábito que resulta de difícil implementación.

Seguimiento y auditoría

El seguimiento y auditoría peroperatorio son fundamentales; sin esto es imposible la viabilidad de un PRM.

*No creemos que un **seguimiento** postoperatorio excesivo de nuestros pacientes, con llamadas telefónicas constantes, sea útil. Pensamos que un paciente y un equipo de atención primaria bien informado y con un informe de alta bien claro, es más que suficiente. Por el contrario, si pensamos que es necesario **auditar** constantemente. El periodo de mayor riesgo y peores resultados en estancia, morbimortalidad reintervenciones y ingresos es al comienzo del programa. Por tanto es este periodo cuando más hay que auditar.*

Potenciales problemas asociados a los PRM

Desde nuestro punto de vista, a parte de la implementación y cumplimentación de un PRM, los principales problemas que se nos planteaban eran dos:

1. Seguridad de los pacientes, y
2. Sobrecarga de trabajo entre niveles asistenciales

Seguridad de los pacientes

En la **respuesta a la agresión quirúrgica** se producen cambios fisiológicos, psicológicos y conductuales, la mayoría de los cuales son beneficiosos. Evolutivamente, la respuesta de estrés es protectora; permite sobrevivir a los animales sin alimento hasta que sus heridas cicatrizan, catabolizando

combustibles almacenados en el organismo y reteniendo agua y sal (Desborough 2000). En organismos superiores está programada para proporcionar ajustes homeostáticos a factores tales como la exposición al frío, la pérdida de volumen, la hipoglucemia y la inflamación. Por tanto, podríamos deducir que el uso de cualquier medio para atenuar o suprimir esta respuesta protectora no está exenta de riesgos. Este punto fue subrayado por Cannon hace más de 70 años (Cannon 1932).

Al utilizar **técnicas que modifiquen la respuesta al estrés**, debemos ser conscientes de los problemas potenciales asociados con una respuesta de estrés modulada o mitigada en un paciente sometido a hipotermia, hemorragia, hipovolemia o sepsis. Los programas deben ser diseñados de tal manera que tengan en cuenta estos problemas potenciales si se produjesen en pacientes sometidos a terapia de reducción del estrés. Por tanto hay que saber que es posible que la modulación de esta respuesta interfiera con sus manifestaciones clínicas ante posibles complicaciones.

Desde nuestro punto de vista, inevitablemente la cirugía del futuro pasa por la modulación de la respuesta de estrés conservando los elementos que nos interesan y bloqueando los indeseables. En nuestra opinión, esto se mitiga de dos formas, primero creando grupos que hagan bien el trabajo, y segundo, ese grupo debe conocer bien la respuesta a una agresión quirúrgica, y que en nuestros pacientes está modulada.

La seguridad del paciente es probablemente la principal preocupación que teníamos; ¿es seguro dar el alta hospitalaria precoz a pacientes a los 3-5 días de la cirugía? ¿Podrían surgir **complicaciones graves** en régimen ambulatorio? ¿El retraso en el diagnóstico de estas complicaciones podría ser catastrófico?

Una de las complicaciones más temidas es el **fallo de sutura anastomótica**. Las **fugas anastomóticas típicas** generalmente aparecen entre **quinto y séptimo día** después de la operación, por lo tanto, los pacientes dados de alta antes de esos días corren el riesgo de tener esta complicación de forma

ambulante. Pero esta cuestión no es tan sencilla, de tal forma que con el manejo tradicional casi la mitad de las fugas se producen después de que el paciente ha sido dado de alta, y hasta un 12% ocurre después del 30º día postoperatorio (Hyman et al. 2007). Es más, estas **fugas tardías**, tiene unas manifestaciones clínicas a menudo insidiosas con fiebre de bajo grado, íleo prolongado y otros síntomas inespecíficos que se pueden atribuir a otras complicaciones infecciosas postoperatorias. Las **fugas pequeñas y contenidas** se suelen presentar más adelante en el curso clínico y pueden ser difíciles de distinguir de los abscesos postoperatorios en las imágenes radiológicas, por lo que el diagnóstico es difícil e incierto.

La experiencia publicada indica que la fuga anastomótica ocurre raramente en pacientes manejados dentro de un PRM y hasta la fecha no se han publicado complicaciones serías cuando se ha instruido a los pacientes para acudir al hospital si presentan síntomas sospechosos o preocupantes en su domicilio. Según varios metanálisis y revisiones sistemáticas, el uso de los PRM en la atención peroperatoria de la cirugía colo-rectal es seguro (Ramírez et al. 2011; Spanjersberg et al. 2011).

En nuestra serie, se han producido dos reingresos en los días 7º y 8º después del alta, por íleo y febrícula respectivamente, que se resolvieron en 5 y 6 días sin que pudiéramos demostrar la causa. Un tercer paciente reingresó al 12º día del alta con un absceso pélvico, que necesitó reintervención para su drenaje óptimo, en la que no se evidenció fallo de sutura. En los tres casos parece razonable pensar en la posibilidad de un fallo de sutura mínima o contenida. Dos pacientes se recuperaron sin problemas y el tercero falleció de una embolia pulmonar. En el tercer caso es posible que haya habido información poco clara o descordinación entre niveles asistenciales. En nuestra opinión, en primer lugar, esto puede suceder exactamente igual en el manejo tradicional y no vemos diferencia estadísticamente significativa en este aspecto entre la cirugía tradicional y la cirugía fast track. Y en segundo lugar, unas instrucciones claras y precisas en el informe de alta del paciente y una buena coordinación entre equipos de primaria y

especializada permiten la detección de complicaciones graves y el reingreso en pocas horas.

Podemos discutir si la cirugía de colon dentro de un PRM tiene una mayor tasa de **reingresos**, pero más del 65% de estos reingresos ocurren después del quinto día del alta y, por tanto, no podríamos prevenirlo con una estancia hospitalaria mayor.

Según nuestro estudio, la tasa de reingresos es mayor en el PRM que en cirugía tradicional, aunque no es estadísticamente significativa, y lo que es más tranquilizador, no ha puesto en riesgo a nuestros pacientes, excepto al paciente que reingresó al 12º día, en el que probablemente no hubo buena coordinación paciente-equipo atención primaria-servicio de cirugía. De aquí, que insistamos en este aspecto como fundamental; la clave de la seguridad de los pacientes, bajo nuestro punto de vista, no es el control telefónico mas o menos insistente, o las visitas a consulta externa diarias o semanales; es la comprensión y participación del paciente y familia y de los equipos de atención primaria en el curso postoperatorio ambulatorio, y un buen informe de alta con los signos de alarma y qué deben hacer.

Sobrecarga de trabajo

Otro problema planteado al iniciar un PRM era la posibilidad de transferir mayor carga de trabajo a la enfermería de la Unidad de Reanimación, planta o al Equipo de Atención Primaria. Los datos disponibles sugieren lo contrario; estos pacientes con alta precoz tienen una restauración de la función del órgano, recuperación de la capacidad funcional previa a la intervención antes, con menos fatiga y necesidad de sueño que los pacientes que recibieron atención tradicional disminuyendo realmente la atención de enfermería (Kehlet et al. 2003; Jakobsen et al. 2006). Tampoco suponen un aumento de la carga de trabajo a los familiares, médicos de familia, o consultas de enfermería especializada (Jakobsen et al. 2006). En definitiva, parece que los pacientes en el seno de un PRM requieren un 30% menos de atención en comparación con los Morbilidad

enfermos de la vía tradicional (Varadhan et al. 2010).

En nuestra serie, este tipo de pacientes no requirieron ningún tipo de cuidado especial, simplemente información clara y buena coordinación; por tanto no pensamos que sobrecargue al nivel asistencial de primaria.

Beneficios de los PRM

No hay dudas de que los PRM son muy beneficiosos para nuestros pacientes. Estos beneficios pueden ser básicamente de dos tipos: clínicos y económicos (Tabla 48).

1. Clínicos

Partimos de la base que los PRM en cirugía colorrectal mejoran la **eficacia, calidad asistencial y eficiencia clínica** de los cuidados quirúrgicos (Kehlet et al. 2003; Khoo et al. 2007; White et al. 2007). También sabemos que estos programas reducen las **estancia hospitalaria, reoperaciones, reingresos, morbi-mortalidad, mejoran el control del dolor, menor coste y mayor satisfacción de los pacientes** (Kehlet et al. 2003; Wind et al. 2006; Khoo et al. 2007; Gouvas et al. 2009; Varadhan et al. 2010; Adamina et al. 2011; Archibald et al. 2011; Ramirez et al. 2011; Rawlinson et al. 2011; Spanjersberg et al. 2011; Sosada et al. 2013) (Tabla 48).

Los resultados de los PRM en cirugía colorrectal sugieren que las **funciones cardiopulmonar y muscular postoperatorias** son mejores que en la cirugía tradicional y que se logra antes una **ingesta oral adecuada de energía y proteínas** en comparación con el manejo convencional. Es importante destacar que hay una disminución de la **fatiga** postoperatoria con la cirugía *Fast Track* y la reanudación de la actividad normal de los pacientes se produce antes en el período de **convalecencia** postoperatorio (Hjort Jakobsen et al. 2004; Zargar-Shoshtari et al. 2008).

La colectomía supone aproximadamente el 10% de los procedimientos quirúrgicos, pero supone una

cuarta parte del total de las complicaciones quirúrgicas (Longo et al. 2000; Schilling et al. 2008). El primer y fundamental beneficio clínico de este tipo de programas es que reducen la tasa de **complicaciones** de una forma muy significativa, hasta un 50% (Varadhan et al. 2010; Adamina et al. 2011; Ramirez et al. 2011; Spanjersberg et al. 2011). Se sabe que las complicaciones postoperatorias después de la resección de CCR se asocian a una menor supervivencia a largo plazo, independientemente de los factores del paciente, la enfermedad y el tratamiento y que el impacto del tratamiento en el resultado a largo plazo depende principalmente de las complicaciones infecciosas, particularmente infecciones postoperatorias graves. (Pucher et al. 2014; Artinyan et al. 2015). Es más, la morbilidad peroperatoria no solo afecta a la supervivencia a largo plazo, sino que aumenta la mortalidad inmediata, la estancia y el coste económico (Pucher et al. 2014; Artinyan et al. 2015).

Factores independientes de riesgo preoperatorios que están asociados con un mayor riesgo de complicaciones hospitalarias en cirugía colo-rectal incluyen (Alves et al. 2005; Ragg et al. 2009):

- Edad mayor de 70 años
- Escala de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) - Grado III a V
- **Cirugía de urgencia**
- Comorbilidad neurológica
- Comorbilidad cardiorrespiratoria
- Hipoalbuminemia
- Duración larga de la intervención quirúrgica
- **Contaminación peritoneal**
- Resección rectal

Nuestro trabajo confirma estos resultados. Comparando ambos grupos, la cirugía tradicional tiene significativamente más complicaciones quirúrgicas y médicas que la cirugía Fast Track. Las complicaciones quirúrgicas son más frecuentes que las médicas en ambos grupos, si bien es cierto, que estas últimas son las más letales. En el presente trabajo la complicación más frecuente fue la infección de la herida.

De los factores que aumentan la morbilidad tras resecciones colo-rectales en un PRM, descartamos en principio por “controvertido” la cirugía de urgencias y la contaminación peritoneal, porque a priori establecimos la cirugía de urgencia como una contraindicación de nuestro trabajo y nos complicaba mucho el diseño del PRM. Todos los demás factores están incluidos en nuestros pacientes, y pensamos que probablemente los pacientes de alto riesgo sean los que más se benefician de estos programas por la menor alteración homeostática, disfunción orgánica y respuesta de estrés que padecen en el seno de un PRM, aunque esto no es uno de los objetivos de este trabajo y queda abierto para posibles estudios posteriores.

Mortalidad

El modelo de severidad fisiológica y quirúrgica para la determinación de la mortalidad y la morbilidad (POSSUM) y sus modificaciones de Portsmouth (P-POSSUM) y colo-rectal (CR-POSSUM), aunque no son perfectos, se utilizan ampliamente para predecir y auditar la mortalidad y la morbilidad después de cirugía.

Sabemos que hay factores de riesgo preoperatorios independientes que se asocian con un mayor riesgo de **mortalidad** intrahospitalaria y a 30 días en cirugía colo-rectal (Prystowsky et al. 2002; Tekkis et al. 2003; Fazio et al. 2004; Alves et al. 2005; Leung et al. 2009; Ragg et al. 2009):

- **Cirugía de emergencia**
- Pérdida de más de 10 por ciento del peso total del cuerpo
- Comorbilidad neurológica
- Edad mayor de 70 años
- El estadio IV del cáncer (en comparación con estadios menores)
- Escala ASA - Grado III a V
- Cirujano/volumen de casos bajo

En este sentido, nuestros resultados en los casos fast track mejoran los datos de mortalidad y reintervenciones, aunque no sean significativos estadísticamente, con los obtenidos por los controles y las revisiones bibliográficas (Prystowsky et al.

2002; Tekkis et al. 2003; Fazio et al. 2004; Alves et al. 2005; Leung et al. 2009; Ragg et al. 2009).

Otro aspecto muy importante son los **pacientes de alto riesgo** sometidos a este tipo de intervenciones resectivas de forma electiva. La mayoría de los grupos implementan estos PRM en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, los pacientes mayores de 70 años de edad (DiFronzo et al. 2003; Scharfenberg et al. 2007) y pacientes con importante morbilidad, con un riesgo III o superior de la Sociedad Americana de Anestesiología, también se beneficiaron de los PRM, demostrando de nuevo una marcada reducción en la morbilidad y la duración de la estancia (Delaney et al. 2001; Bagnall et al. 2014). En este mismo sentido, los pacientes sometidos a **procedimientos más complejos**, como la reoperación en cirugía pélvica (Delaney et al. 2001), resecciones rectales (Lindsetmo et al. 2009), o proctocolectomía con reconstrucción ileoanal (Kariv et al. 2007), también se benefician de estos programas.

Nuestro trabajo también incluye pacientes de alto riesgo (edad avanzada, índices de masa corporal alto, riesgo anestésico y score de mortalidad alta, mayor número de neoplasias de recto, y significativamente mayor número de pacientes postneoadyuvancia con respecto a los controles) y procedimiento complejos, y también se han beneficiado.

Reingresos

El alta precoz después de la colectomía se ha demostrado que es factible, pero la hipótesis de que los beneficios del alta precoz se podrían devaluar por el aumento de reingresos no parece que sea real. Los datos muestran que los pacientes dados de alta al tercer día después de colectomía segmentaria abierta o laparoscópica se asocia a una tasa de reingreso del 10%, similar al 10-15% observado después de resecciones colo-rectales con cuidados tradicionales (Azimuddin et al. 2001; Kariv et al. 2006; Senagore et al. 2006; Kariv et al. 2007; Delaney et al. 2008). De hecho, los pacientes dados de alta antes en el seno de un PRM tuvieron menos

reingresos que los que tuvieron una estancia hospitalaria mayor (Kiran et al. 2004; Andersen et al. 2007; Delaney 2008).

Se sabe que ciertos **factores se asocian con mayor frecuencia de reingreso hospitalario**, entre otros la menor capacidad funcional preoperatoria y comorbilidades de los pacientes, la falta de adhesión a los elementos del PRM (Kariv et al. 2007), la estancia postoperatoria superior a 7 días, las complicaciones postoperatorias (Schneider et al. 2012), infección del sitio quirúrgico, la creación de un estoma, la atención de enfermería en atención primaria y la proctectomía (Wick et al. 2011).

Los pacientes que tuvieron complicaciones que requirieron reingreso tuvieron resultados y duración de tratamiento similares en comparación con esas mismas complicaciones si se hubieran presentado durante el primer ingreso (Kiran et al. 2004; Kariv et al. 2006)

En una revisión de los registros de las **compañías de seguro de salud**, de 10.882 pacientes que fueron sometidos a cirugía colo-rectal durante un período de 7 años (2002-2008), la tasa de reingreso a treinta días fue del 11,4% (1.239/10.882). Los reingresos entre el día 31 y 90 supusieron un 11,9% adicional (1.027-10.882) que en definitiva daba una tasa de reingresos total a 90 días del 23,3%. Se produjeron dos o más reingresos en el 1,4% (155) y el 5,2% (570) de los pacientes en los primeros 30 y 90 días. El promedio de la estancia de los reingresos fue de 8 días, y la mediana del costo por estancia fue 8,885 dólares. (Wick et al. 2011)

Por su parte **Medicare** llevó a cabo un estudio en pacientes mayores de 65 años sometidos a colectomía por CCR (2003-2008, N=477.461) y se cuantificó las tasa de reingresos a 30 días. Los hospitales con PRM en cirugía resectiva de colon por CCR con una estancia postoperatoria mediana de 5 ó menos días no tuvieron una tasa de reingresos ajustada al riesgo más alto que otros hospitales. (16,3% vs 15,7%, P = 0,077). Sin embargo, si cambiamos el punto de corte de alta precoz a 4 o menos días el riesgo de reingreso aumenta de forma significativa (tasa de reingreso, ajustado por riesgo del 21,3% vs

15,7%, $P < 0,001$). Estos resultados apoyan la seguridad de los PRM en la población de Medicare (Hendren et al. 2011) y son datos similares a los presentados por Andersen y colaboradores (Andersen et al. 2007).

Nuestros datos mejoran los datos de la literatura, probablemente como apunta Kariv y colaboradores, por el grado de adhesión a los elementos del PRM. Tenemos una tasa de reingresos del 5% frente al 2,5% del grupo convencional, diferencia que no es estadísticamente significativa. Posiblemente si el punto de corte lo hubiéramos puesto en 5 ó 7 elementos del PRM hubiéramos tenido

más reingresos. La mayoría de los reingresos se produjeron al comienzo de la implementación del programa, y un cinco por ciento es una cifra asumible clínicamente. Los reingresos se produjeron de media al 6º día del alta hospitalaria (rango 3º-12º día), por tanto, haber retrasado el alta uno o dos días, si los pacientes ya cumplían los criterios de alta, no hubiera resuelto el problema. La estancia media de los reingresos ha sido de 4,8 días (rango 3-7 días), excepto un paciente que reingresó por un absceso pélvico y falleció por un tromboembolismo pulmonar. Esta estancia por reingreso se ha tenido en cuenta en el cómputo global de estancia por paciente.

Tabla 48. Beneficios de los Programas de Rehabilitación Multimodal.

Autor	(Varadhan et al. 2010)	(Spanjersberg et al. 2011)	(Adamina et al. 2011)
Tipo de estudio	Metanálisis Muller 2009 multicéntrico; resto unicéntrico	Metanálisis Unicéntricos	Metanálisis Multicéntrico
Estudios	1-6	1, 3, 4, 6	1-6
N ERAS-Tradicional	N = 452 (226 - 226)	N = 237 (119 - 118)	N = 452 (226 - 226)
Edad media pacientes ERAS - Tradicional	57,6 vs 57,5	58,2 vs 61	57,6 vs 57,5
ASA score	ND	I-II	ND
Elementos programa	9 media (4-12)	>7 vs <2	9 media
Técnica	Resecciones abiertas de colon, recto y/o fleon	Resecciones abiertas de colon, recto y/o fleon	
Morbilidad	Significativamente menor (27% vs 49%)	(28,5 vs 56,8 % p<0,0001)	27% vs 49% S
Reingresos	4,4 vs 5,7% ns	3,3 -4,2 % ns	4,65% vs 7,27 S
Reintervenciones			
Mortalidad	NS	0,4 - 1,3 % ns	
Estancia	5,5 d(rango 4-7,4) 8,25 d(rango 5,8-10,4) -2,51 (-3,54 y -1,47 d) s	5,75 d (rango 4-7,4) 8,35 d (rango 7-10,4) -2,94 d (-3,92 y -2,19)	5 d vs 7,55 d S
Costes proceso	Probablemente menor (Kehlet 2005; Kariv et al. 2007)	ND	
1 (Anderson et al. 2003); 2 (Delaney et al. 2003); 3 (Gatt et al. 2005); 4 (Khoo et al. 2007); 5 (Muller et al. 2009); 6 (Serclova et al. 2009)			

Autor	(Ramirez et al. 2011)	(Rawlinson et al. 2011)	(Sosada et al. 2013)
Tipo de estudio	Revisión sistemática Multicentrico	Revisión sistemática Muller multicéntrico Resto unicéntricos	Revisión Sistemática Unicéntricos
Estudios N ERAS - Tradicional	Estudio prospectivo, en 12 hospitales españoles en 2008 y 2009, N= 300 pacientes.	Revisión sistemática de ECR y ECC (ECR: 1-6) (ECC: 6-13) (ECR: 226 - 226) (ECC: 472 - 502) N= 1426 (698 vs 728)	(1-4, 14) N= 408 (205 vs 203)
Edad media pacientes ERAS - Tradicional	69	ND	ND
ASA score	I-III	ND	ND
Elementos programa	10 (variable cumplimentación)	Mínimo 4 elementos PRM	14 (variable cumplimentacion)
Técnica	Colectomías laparoscópicas 64%. 15% conversión Laparotomía 36%	Resección colo-rectal abierta o laparoscópica	Resecciones colo-rectales abiertas
Morbilidad	Quirúrgicas (24%) Sépticas (11%) Médicas (10%)	PRM 23,6% (4-47%) CT 37,9% (8-75%) Todos menores en PRM, pero significación estadística en 2 ECR y un ECC.	PRM 22,4% CT 41,8% S
Reingresos	3%	PRM 8,75%(0-24%) CT 1% (0-20%)	PRM 5,37% CT 9,85% NS
Reintervenciones	7%	ND	
Mortalidad	1%	PRM 1,25% (0-5%) CT 2,45% (0-9%) NS	PRM 1,46% CT 0,49 NS
Estancia	6 días de media	PRM Estancia primaria 5,2 d (3,3-7,4) CT estancia primaria 8,2 d (5,8-10,4) Diferencia medias 2,53 (IC 95% -35,4 a 1,47 d, p<0.00001)	PRM Estancia media 4,68 d (2-41) CT Estancia media 7,22 (3-63) S.
Costes proceso	ND	ND	ND

1 (Anderson et al. 2003); 2 (Delaney et al. 2003); 3 (Gatt et al. 2005); 4 (Khoo et al. 2007); 5 (Muller et al. 2009); 6 (Serclova et al. 2009); 7 (Teeuwen et al. 2010); 8 (Polle et al. 2007); 9 (Kariv et al. 2007); 10 (Wichmann et al. 2007); 11 (Basse et al. 2000); 12 (Raue et al. 2004); 13 (Stephen et al. 2003); 14 (Wang et al. 2011)

Reintervenciones

Son pocos los datos que conocemos de este parámetro dentro de un PRM, pero nuestra tasa de reintervenciones está en los estándares para este tipo de intervenciones dentro de un PRM (Ramirez et al. 2011). La tasa de reintervenciones es menor en el grupo *Fast Track* que en el control, aunque no es estadísticamente significativo. Probablemente se deba al mecanismo de acción del propio PRM.

Estancia

En cirugía, la duración de la estancia postoperatoria es una medida de eficiencia comúnmente discutida, aunque también se utiliza para evaluar el impacto de los avances en la tecnología quirúrgica (Delgado-Rodríguez et al. 1990; Keus et al. 2006; Reza et al. 2006). A pesar de que una estancia más corta es un objetivo importante en la contención de costes, también produce beneficios en términos de salud de los pacientes y en el estilo de vida (Tokunaga et al. 2002; Campbell et al. 2008).

Hay muchas publicaciones sobre estancia en cirugía resectiva colo-rectal, con resultados muy variables. La estancia media después de la **colectomía segmentaria electiva** abierta es de 8,1 días en EE.UU (Delaney et al. 2003) y 11 días en el Reino Unido. La cirugía colónica asistida por laparoscopia tiene una estancia media entre 4-6 días (Bokey et al. 1996; Chen et al. 1998; Milsom et al. 1998). y 7-9 días (Delaney et al. 2003; Raue et al. 2004). En otras series, la estancia media postoperatoria en resecciones colónicas abiertas oscila entre 6-12 días (Macario et al. 1997; Retchin et al. 1997; Schoetz et al. 1997; Chen et al. 1998; Rutledge 1998). En el estudio **COST** (Clinical Outcomes of Surgical Therapy), la duración de la estancia hospitalaria de la colectomía en grandes ensayos varía entre 5 días para la cirugía laparoscópica y 6 días para la cirugía abierta (Weeks et al. 2002), mientras que en el estudio **COLOR** (Colon carcinoma Laparoscopic or Open Resection) es de 8,2 (+/- 6,6) días para la cirugía laparoscópica y 9,3 (+/- 7,3) días para la cirugía abierta (Hazebroek 2002). En **España**, según datos publicados de un estudio mul-

ticéntrico, la estancia media postoperatoria después de resección colo-rectal es de 12,36 días (Rodríguez-Cuellar et al. 2010).

En los años 90 ha habido intentos de reducir la estancia postoperatoria en resección colo-rectal (Liu et al. ; Moiniche et al. 1995; Bradshaw et al. 1998; Liu et al. 2012). Aunque la mayor actividad y desarrollo viene de la mano de H. Kehlet y sus colaboradores (Kehlet et al. 1999; Basse et al. 2000; Delaney et al. 2001; Basse et al. 2002; Kehlet et al. 2002; Anderson et al. 2003; DiFronzo et al. 2003; Stephen et al. 2003; Basse et al. 2004), los PRM también han reducido la duración de la estancia en Europa continental, (Braumann et al. 2009) y en los Estados Unidos (Delaney et al. 2003), y es posible que si los asociamos con la cirugía mínimamente invasiva ofrezcan la posibilidad de seguir mejorando (Senagore and Delaney 2006).

Si combinamos resecciones cólicas asistidas por laparoscopia con analgesia epidural, nutrición y movilización precoz la estancia hospitalaria postoperatoria se reduce a 2-3 días (Bardram et al. 1995). Mención especial, por sus resultados, merece **BF Levy** y colaboradores, que realizan colectomías segmentarias laparoscópicas a pacientes seleccionados aplicando un programa de rehabilitación multimodal, con 23 horas de estancia sin complicaciones ni reingresos (Levy et al. 2009).

Nuestros resultados, con una media de estancia colo-rectal de 4,8 días, están en un rango intermedio, si bien es cierto que en un 41% de nuestros pacientes son resecciones de recto, cuya estancia media es de 5,6 días (rango 2-24); si excluimos los pacientes con tumores en la unión recto-sigmoidea y en recto la estancia media desciente a 4,3 días (rango 2-13). La diferencia entre enfermos con tumores en colon y recto sí que es estadísticamente significativa ($t=2,32$; $p=0,022$, IC 0,19-2,39).

Por otra parte, los resultados que obtienen Levy y colaboradores en nuestro medio parecen inalcanzables a corto plazo.

Factores que afectan a la estancia postoperatoria

En general, las **razones** principales para el aumento en la duración del tratamiento postoperatorio son el dolor, la disfunción de órganos, náuseas y vómitos, íleo, hipoxemia, fatiga e inmovilización (Kehlet 1997; Basse et al. 2000; Basse et al. 2002; Anderson et al. 2003; Kehlet et al. 2003; Basse et al. 2004). En la cirugía tradicional, hay descritos determinados **factores que aumentan la estancia** en resecciones por cáncer colo-rectal: la edad, sexo varón, el procedimiento quirúrgico (hemicolectomías izquierda, resecciones anteriores con colostomía, resección abdominoperineal, y colectomía subtotal se asocia con estancias significativamente más largas que las resecciones derechas, transversas, sigma, y anterior sin colostomía), el número de unidades de sangre transfundidas y la presencia de complicaciones (Tartter 1988).

Para intentar esclarecer esta cuestión tan compleja, hasta donde sabemos, podemos diferenciar cuatro aspectos que prolongan la estancia postoperatoria, y que estarían relacionados con:

- Paciente
- Programa
- Equipo
- Socio-culturales

Paciente

En relación con el tipo de **pacientes** hay pocos estudios que evalúen las características de estos en el seno de un PRM y su relación con la estancia. Nos referimos a las necesidades y particularidades de los pacientes, conocidos como "**factores de demanda**", y que estarían determinados por características como la edad, la gravedad de la enfermedad y sus complicaciones, la comorbilidad y las circunstancias sociales. Tenemos que volver a fijarnos en los grupos con más experiencia en este campo como son los daneses. En el estudio de Maessen y colaboradores, las **características de los pacientes** que aumentan la duración de la estancia hospitalaria son: edad superior a 60 años, score ASA superior a grado I, resecciones complejas y valores al-

tos del score P-Possum. El desarrollo de complicaciones graves se asoció claramente con estancias más prolongadas (Maessen et al. 2007).

Bajo nuestro punto de vista, los factores del paciente que afectaron a la estancia son el desarrollo de complicaciones y la localización del tumor y la técnica quirúrgica aplicada. La estancia es significativamente más alta en los pacientes que desarrollan complicaciones graves y en pacientes con cáncer de recto sometidos a resección anterior baja.

Programa

En general, los **factores clave** que dificultan la recuperación precoz y el alta hospitalaria de los pacientes después de la cirugía incluyen el dolor mal controlado y la necesidad de analgesia parenteral, las náuseas y el íleo por la necesidad de aportar líquidos por vía intravenosa y la falta de movilidad y reposo en cama por fatiga (Basse et al. 2000; Basse et al. 2002; Anderson et al. 2003; Kehlet et al. 2003; Basse et al. 2004; Varadhan et al. 2010).

En concreto, en el seno de un PRM, hay varios estudios que tratan de identificar qué **elementos son más importantes**. La eliminación temprana de la sonda vesical y el comienzo de la ingesta de sólidos postoperatoria independientemente influyeron en la duración de la estancia hospitalaria y las tasas de morbilidad a 30 días (Feroci et al. 2012). Según **Vlug** y colaboradores, la ingesta oral precoz, la movilización temprana, la cirugía laparoscópica y el sexo femenino fueron determinantes independientes de la recuperación temprana y por tanto el alta hospitalaria (Vlug et al. 2012). Para **Maessen** y colaboradores los elementos de PRM que se relacionan con una estancia más corta fueron la movilización precoz, la ingesta precoz, la interrupción del aporte líquidos por vía intravenosa y la movilización en el día 1, y la eliminación de sonda vesical y catéteres epidurales en el día 2 (Maessen et al. 2007). En otro estudio el asesoramiento preoperatorio, restricción de líquidos intraoperatoria, el abordaje laparoscópico, la iniciación inmediata de líquidos después de la cirugía, y la interrupción temprana de la sonda de Foley se asocian de forma

independiente a estancias más cortas (Aarts et al. 2012).

Si nos fijamos en la literatura, muchos de los factores que influyen significativamente en la estancia son elementos postoperatorios del PRM. El cumplimiento de factores preoperatorios suele ser más alta en los programas que los intra y postoperatorios y esto puede enmascarar la posible relación entre los primeros y la duración de la estancia, lo que resulta en la pérdida de significación estadística. Los elementos pre e intraoperatorios de los PRM han sido diseñados para aminorar el impacto del estrés quirúrgico, y por tanto también pueden contribuir sustancialmente a la recuperación postoperatoria y acortar la estancia. En este aspecto, nuestros resultados dan más importancia a los elementos pre, intra y totales que a los postoperatorios, excepto la dieta precoz. Bajo nuestro punto de vista, el postoperatorio es fiel reflejo del pre y intraoperatorio. En este sentido, se abre la puerta a nuevos estudios.

Equipo

La **experiencia previa del equipo multidisciplinar en cirugía fast-track** (Dinamarca) se asoció de forma clara con estancias hospitalarias menores (Maessen et al. 2007).

Estamos de acuerdo con Maessen, porque aunque en nuestro caso nos basamos en apreciaciones subjetivas, son de sentido común, ya que al principio de la implementación del programa las dudas, el recelo y la resistencia al cambio son mayores que a medida que el programa avanza en el tiempo y aumenta la experiencia del equipo.

De la misma forma los **factores organizativos** (Servicio de Admisión y Anestesia encargado de la evaluación preanestésica) bien engranados influyen directamente en la estancia.

Socio-culturales

La prestación asistencial que se ofrece a los pacientes se conoce como **“factores de oferta**, e incluye el estilo de práctica clínica, la disponibilidad de camas y la política de altas hospitalarias. Sabemos

que son factores que influyen significativamente en la duración de la estancia hospitalaria, de los que ya hemos hablado con anterioridad.

*En nuestro medio el estilo de práctica quirúrgica y la política de altas son los factores que a nuestro modo de ver más influyen en el alta. Es muy frecuente escuchar como se argumenta el retraso en el alta, aunque se cumplan los criterios para ello, como “no hay prisa”; o bien, por parte de los pacientes “mándeme usted a casa cuando este bien” o “lo que haga falta”. Esto se debe en parte a un sistema sanitario “aparentemente gratuito” en el que casi todo el personal dentro de una misma categoría recibe iguales emolumentos y por otro lado una población cuya educación sanitaria (**factores culturales** de conocimiento y aceptación del PRM) bajo nuestro punto de vista es muy deficiente.*

Según Maessen, los pacientes cumplían los criterios de recuperación funcional, y por tanto de alta, en el día 3º pero fueron dados de alta en el 5º día después de la operación. Esto sugiere que se puede lograr una reducción adicional de 2 días de duración de la estancia disminuyendo la influencia de los factores de suministro. La integración en una organización altamente eficiente, con la evaluación preoperatoria, un servicio de admisión y un plan de alta preestablecida son elementos importantes que podrían acortar aún más la estancia postoperatoria (Maessen et al. 2007).

Estamos parcialmente de acuerdo con Maessen y colaboradores (Maessen et al. 2007) en que será posible disminuir más la estancia con algo tan sencillo como mejorar la información a nuestros pacientes de lo que es un PRM, pero en nuestro caso concreto teniendo en cuenta que actuamos sobre pacientes añosos, del medio rural en muchos casos y con dispersión geográfica importante respecto al centro hospitalario.

2. Económicos

Un aspecto básico a la hora de la generalización de los PRM es la eficiencia o relación costo-efectividad y la utilización de recursos. No hay mucha literatura bien diseñada que evalúe el impacto de los

PRM en la economía de la salud y la calidad de vida después de la cirugía de colon. La clave es evaluar si los costos ahorrados por la reducción del uso de recursos postoperatorio compensarían la carga financiera de la creación y el mantenimiento de un PRM.

Si tenemos en cuenta que la morbilidad, estancia y reingresos son determinantes importantes de los costes hospitalarios, todos los cuales mejoran mediante la adhesión a un PRM, podríamos decir que sí se contienen costes. Los PRM al reducir significativamente la duración de la estancia reducen los **costes por proceso** e implican potencialmente menor tiempo de **lista de espera, mayor rotación enfermo-cama y mejor utilización de recursos**. Esto también dará lugar a una reducción del riesgo de **infecciones adquiridas** en el hospital, y aumento de la **confianza** de los pacientes en la organización (Delgado-Rodriguez et al. 1990; Stephen et al. 2003; King et al. 2006; Adamina et al. 2011). La implementación de un programa ERAS es rentable a medio plazo, ya que los costes de su implementación se compensan a medio plazo por la reducción de la utilización de recursos postoperatorios (Sammour et al. 2010).

Bosio y colaboradores, estiman un ahorro 4993 vs 11.383 dólares si disminuimos la estancia postcolectomía laparoscópica de 8,3 a 3,6 días (Bosio et al. 2007). En una revisión sistemática del ahorro económico en cirugía colo-rectal dentro de un PRM hecha por **Lee** y colaboradores, aunque la calidad de

la evidencia es limitada, apoyan el costo-efectividad de los PRM (Lee et al. 2014).

Sorprendentemente, en el ensayo multicéntrico holandés **LAFa**, compararon los costes hospitalarios después de la resección colónica en un PRM con la cirugía tradicional, y concluyeron que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos (Vlug et al. 2011).

En nuestro complejo asistencial (HVV y HCS) entre los años 2007-13 se han realizado 3860 intervenciones resectivas colo-rectales a pacientes por patología benigna o maligna, lo que supone al año una media de 550 pacientes, la inmensa mayoría según principios de cirugía tradicional. Estas intervenciones han tenido una estancia media de 20 días, un coste por proceso de 19.500 € y un coste por estancia de 960 €. Nosotros estimamos, según los datos proporcionados por el Servicio de Admisión y Documentación, que en nuestro área de salud el ahorro económico medio en términos de coste por proceso es de aproximadamente 7500 € por paciente. A los que habría que descontar los gastos atribuidos a la implementación del PRM en nuestro Servicio, que básicamente han sido el folleto informativo acerca del PRM que se entrega a los pacientes y 6 € por paciente del acondicionamiento con hidratos de carbono; el resto de recursos materiales y humanos son los propios del Servicio.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Concluido el trabajo experimental acerca de las repercusiones del estrés quirúrgico sobre los núcleos hipotalámicos NPV y NSO de la rata y tras desarrollar e implementar un Programa de Rehabilitación Multimodal en cirugía colo-rectal (cirugía *Fast Track*), hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La inyección intracerebroventricular de colchicina a las ratas tuvo un doble efecto: uno debido a la técnica utilizada para su instilación (estereotaxia y maniobras quirúrgicas para trepanar la calota craneal de la rata) y otra por la propia acción farmacológica de la colchicina.
2. La inmovilización en el aparato de estereotaxia acompañada de las maniobras quirúrgicas para colocar la aguja en el ventrículo lateral supusieron un estrés de tipo agudo e intensidad leve que produjo la activación del eje hipotálamo-hipofiso-méduloadrenal y del hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal promoviendo, según los datos morfológicos y morfométricos obtenidos en nuestro estudio, una liberación rápida y temprana del péptido aVP, tanto en las neuronas parvo como en las magnocelulares del núcleo paraventricular y de las magnocelulares del núcleo supraóptico.
3. La acción de la colchicina quedó patente en la retención de material neurosecretor de nueva síntesis que indujo un aumento evidente de la inmunorreacción en las neuronas de los animales tratados con colchicina frente a los animales intactos.
4. Elaborar un programa, vía clínica o protocolo de Rehabilitación Quirúrgica Multimodal no es suficiente ni garantiza su continuidad.
5. Es difícil implementar y aplicar todos los criterios que componen el Programa de Rehabilitación Multimodal.
6. Existen factores organizativos, socio - culturales y económicos que dificultan implementación.
7. La clave en la implementación es implicar a un equipo multidisciplinar con un responsable del programa, confiar en el programa, auditorias periódicas y una gestión de la resistencia al cambio precoz.
8. Los pacientes son actores principales en la implementación de los PRM.
9. Los PRM mejoran la eficacia, eficiencia, calidad asistencial y seguridad de los pacientes y disminuyen la variabilidad en la práctica clínica.

Conflicto de intereses

D. Fernando Gutiérrez Conde no recibe ningún tipo de remuneración o emolumento por ninguna de las empresas, fabricantes o proveedores de productos relacionados con el Programa de Rehabilitación Multimodal.

REFERENCIAS

Referencias

- (2004). "A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer." N Engl J Med **350**(20): 2050-2059.
- (2010). "Final report on carcinogens background document for formaldehyde." Rep Carcinog Backgr Doc(10-5981): i-512.
- (2011). "Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters." Anesthesiology **114**(3): 495-511.
- (2012). "Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management." Anesthesiology **116**(2): 248-273.
- Aarts, M. A., A. Okrainec, A. Glicksman, E. Pearsall, J. C. Victor and R. S. McLeod (2012). "Adoption of enhanced recovery after surgery (ERAS) strategies for colorectal surgery at academic teaching hospitals and impact on total length of hospital stay." Surg Endosc **26**(2): 442-450.
- Abraham, E. and Y. H. Chang (1985). "The effects of hemorrhage on mitogen-induced lymphocyte proliferation." Circ Shock **15**(2): 141-149.
- Abumrad, N. N., I. Breitman, J. Wattacheril, W. Hubbard, J. and I. H. Chaundry (2012). Metabolic and Inflammatory Responses to Trauma and Infection. Mastery of Surgery. J. C. Fisher, D. B. Jones, F. B. Pomposelli and G. R. Upchurch, Jr. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. **1**: 2-25.
- Adamina, M., H. Kehlet, G. A. Tomlinson, A. J. Senagore and C. P. Delaney (2011). "Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery." Surgery **149**(6): 830-840.
- Aguilera, G., S. Subburaju, S. Young and J. Chen (2008). "The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress." Prog Brain Res **170**: 29-39.
- Ahlers, O., I. Nachtigall, J. Lenze, A. Goldmann, E. Schulte, C. Hohne, G. Fritz and D. Keh (2008). "Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery." Br J Anaesth **101**(6): 781-787.
- Ahmed, J., S. Khan, M. Lim, T. V. Chandrasekaran and J. MacFie (2012). "Enhanced recovery after surgery protocols - compliance and variations in practice during routine colorectal surgery." Colorectal Dis **14**(9): 1045-1051.
- Akhtar, K., I. D. Kamalky-asl, W. R. Lamb, I. Laing, L. Walton, R. C. Pearson and N. R. Parrott (1998). "Metabolic and inflammatory responses after laparoscopic and open inguinal hernia repair." Annals of the Royal College of Surgeons of England **80**(2): 125-130.
- Alcantara-Moral, M., X. Serra-Aracil, M. J. Gil-Egea, M. Frasson, B. Flor-Lorente and E. Garcia-Granero (2014). "Observational cross-sectional study of compliance with the fast track protocol in elective surgery for colon cancer in Spain." International journal of colorectal disease.
- Alonso, G. (1988). "Effects of colchicine on the intraneuronal transport of secretory material prior to the axon: a morphofunctional study in hypothalamic neurosecretory neurons of the rat." Brain Res **453**(1-2): 191-203.
- Alonso, G., E. Gallibert, C. Lafont and G. Guillon (2008). "Intrahypothalamic angiogenesis induced by osmotic stimuli correlates with local hypoxia: a potential role of confined vasoconstriction induced by dendritic secretion of vasopressin." Endocrinology **149**(9): 4279-4288.

Referencias

- Altstein, M. and H. Gainer (1988). "Differential biosynthesis and posttranslational processing of vasopressin and oxytocin in rat brain during embryonic and postnatal development." J Neurosci **8**(11): 3967-3977.
- Alves, A., Y. Panis, P. Mathieu, G. Manton, F. Kwiatkowski and K. Slim (2005). "Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study." Arch Surg **140**(3): 278-283, discussion 284.
- Allaerts, W., P. H. Jeucken, R. Debets, S. Hoefakker, E. Claassen and H. A. Drexhage (1997). "Heterogeneity of pituitary folliculo-stellate cells: implications for interleukin-6 production and accessory function in vitro." J Neuroendocrinol **9**(1): 43-53.
- Allen-Mersh, T. G., D. B. Sprague, C. V. Mann and M. J. Turner (1989). "Pelvic drainage after anterior resection of the rectum." Dis Colon Rectum **32**(3): 223-226.
- Allou, N., P. Augustin, G. Dufour, L. Tini, H. Ibrahim, M. P. Dilly, P. Montravers, J. Wallace, S. Provenchere and I. Philip (2010). "Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality after isolated cardiac valve surgery in high-risk patients." Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia **24**(6): 921-926.
- Amato, A. and M. Pescatori (2006). "Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005033.
- Andersen, H. K., S. J. Lewis and S. Thomas (2006). "Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications." Cochrane Database Syst Rev(4): CD004080.
- Andersen, J., D. Hjort-Jakobsen, P. S. Christiansen and H. Kehlet (2007). "Readmission rates after a planned hospital stay of 2 versus 3 days in fast-track colonic surgery." The British journal of surgery **94**(7): 890-893.
- Anderson, A. D., C. E. McNaught, J. MacFie, I. Tring, P. Barker and C. J. Mitchell (2003). "Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care." Br J Surg **90**(12): 1497-1504.
- Angele, M. K. and I. H. Chaudry (2005). "Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches." Langenbecks Arch Surg **390**(4): 333-341.
- Angele, M. K. and E. Faist (2002). "Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection." Crit Care **6**(4): 298-305.
- Angele, M. K., M. W. Knoferl, A. Ayala, K. I. Bland and I. H. Chaudry (2001). "Testosterone and estrogen differently effect Th1 and Th2 cytokine release following trauma-haemorrhage." Cytokine **16**(1): 22-30.
- Angele, M. K., M. W. Wichmann, A. Ayala, W. G. Cioffi and I. H. Chaudry (1997). "Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis." Arch Surg **132**(11): 1207-1214.
- Anthuber, M., A. Fuerst, F. Elser, R. Berger and K. W. Jauch (2003). "Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients." Dis Colon Rectum **46**(8): 1047-1053.
- Antoni, F. A. (1993). "Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age." Front Neuroendocrinol **14**(2): 76-122.
- Apfel, C. C., K. Korttila, M. Abdalla, H. Kerger, A. Turan, I. Vedder, C. Zernak, K. Danner, R. Jokela, S. J. Pocock, S. Trenkler, M. Kredel, A. Biedler, D. I. Sessler and N. Roewer (2004). "A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting." N Engl J Med **350**(24): 2441-2451.
- Apfel, C. C., P. Kranke, M. H. Katz, C. Goepfert, T. Papenfuss, S. Rauch, R. Heineck, C. A. Greim and N. Roewer (2002). "Volatile anaesthetics

- may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design." Br J Anaesth **88**(5): 659-668.
- Apfel, C. C., E. Laara, M. Koivuranta, C. A. Greim and N. Roewer (1999). "A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers." Anesthesiology **91**(3): 693-700.
- Apfelbaum, J., C. Walawander, T. Grasela, P. Wise, C. McLeskey, M. Roizen, B. Wetchler and K. Korttila (2002). "Eliminating intensive postoperative care in same-day surgery patients using short-acting anesthetics." Anesthesiology **97**(1): 66-74.
- Apfelbaum, J. L., C. Chen, S. S. Mehta and T. J. Gan (2003). "Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged." Anesth Analg **97**(2): 534-540, table of contents.
- Archibald, L. H., M. J. Ott, C. M. Gale, J. Zhang, M. S. Peters and G. K. Stroud (2011). "Enhanced recovery after colon surgery in a community hospital system." Dis Colon Rectum **54**(7): 840-845.
- Arora, N. S. and D. F. Rochester (1982). "Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients." Am Rev Respir Dis **126**(1): 5-8.
- Arroyo, A., J. M. Ramirez, D. Callejo, X. Vinas, S. Maeso, R. Cabezali and E. Miranda (2012). "Influence of size and complexity of the hospitals in an enhanced recovery programme for colorectal resection." Int J Colorectal Dis **27**(12): 1637-1644.
- Artinyan, A., S. T. Orcutt, D. A. Anaya, P. Richardson, G. J. Chen and D. H. Berger (2015). "Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients." Ann Surg **261**(3): 497-505.
- Arya, S. K., F. Wong-Staal and R. C. Gallo (1984). "Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and gamma-interferon messenger RNA." J Immunol **133**(1): 273-276.
- Arzt, E. (2001). "gp130 cytokine signaling in the pituitary gland: a paradigm for cytokine-neuro-endocrine pathways." J Clin Invest **108**(12): 1729-1733.
- Asao, T., H. Kuwano, J. Nakamura, N. Morinaga, I. Hirayama and M. Ide (2002). "Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy." J Am Coll Surg **195**(1): 30-32.
- Auernhammer, C. J. and S. Melmed (2000). "Leukemia-inhibitory factor-neuroimmune modulator of endocrine function." Endocr Rev **21**(3): 313-345.
- Awad, I. and F. Chung (2006). Discharge criteria and recovery in ambulatory surgery. Day Surgery. Development and Practice: 241-255.
- Awad, S., D. Constantin-Teodosiu, I. A. Macdonald and D. N. Lobo (2009). "Short-term starvation and mitochondrial dysfunction - a possible mechanism leading to postoperative insulin resistance." Clin Nutr **28**(5): 497-509.
- Awad, S., K. K. Varadhan, O. Ljungqvist and D. N. Lobo (2013). "A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery." Clin Nutr **32**(1): 34-44.
- Ayala, A. and I. H. Chaudry (1995). "Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid modulation of immune cell function before or after trauma." Nutrition **11**(1): 1-11.
- Ayala, A., W. Ertel and I. H. Chaudry (1996). "Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes." Shock **5**(2): 79-90.
- Ayala, A., D. R. Meldrum, M. M. Perrin and I. H. Chaudry (1993). "The release of transforming growth factor-beta following haemorrhage:

Referencias

- its role as a mediator of host immunosuppression." Immunology **79**(3): 479-484.
- Ayala, A., M. M. Perrin, D. R. Meldrum, W. Ertel and I. H. Chaudry (1990). "Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin." Cytokine **2**(3): 170-174.
- Ayala, A., P. Wang, Z. F. Ba, M. M. Perrin, W. Ertel and I. H. Chaudry (1991). "Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage." The American journal of physiology **260**(1 Pt 2): R167-171.
- Azimuddin, K., L. Rosen, J. F. Reed, 3rd, J. J. Stasik, R. D. Riether and I. T. Khubchandani (2001). "Readmissions after colorectal surgery cannot be predicted." Dis Colon Rectum **44**(7): 942-946.
- Bagnall, N. M., G. Malietzis, R. H. Kennedy, T. Athanasiou, O. Faiz and A. Darzi (2014). "A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients." Colorectal Dis **16**(12): 947-956.
- Baigrie, R. J., P. M. Lamont, D. Kwiatkowski, M. J. Dallman and P. J. Morris (1992). "Systemic cytokine response after major surgery." Br J Surg **79**(8): 757-760.
- Baram, T. Z. and S. P. Lerner (1991). "Ontogeny of corticotropin releasing hormone gene expression in rat hypothalamus--comparison with somatostatin." Int J Dev Neurosci **9**(5): 473-478.
- Bardram, L., P. Funch-Jensen and M. Crawford, Kehlet, H (1995). "Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation." Lancet **345**(8952): 763-764.
- Bardram, L., P. Funch-Jensen, P. Jensen, M. E. Crawford and H. Kehlet (1995). "Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation." Lancet **345**(8952): 763-764.
- Baric, A. (2000). "Oesophageal rupture in a patient with postoperative nausea and vomiting." Anaesth Intensive Care **28**(3): 325-327.
- Barker, L. A., C. Gray, L. Wilson, B. N. Thomson, S. Shedda and T. C. Crowe (2013). "Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial." European journal of clinical nutrition **67**(8): 802-807.
- Barlow, R., P. Price, T. D. Reid, S. Hunt, G. W. Clark, T. J. Havard, M. C. Puntis and W. G. Lewis (2011). "Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection." Clin Nutr **30**(5): 560-566.
- Barron, B. A. and G. R. Van Loon (1989). "Role of sympathoadrenomedullary system in cardiovascular response to stress in rats." J Auton Nerv Syst **28**(2): 179-187.
- Basse, L., D. Hjort Jakobsen, P. Billesbolle, M. Werner and H. Kehlet (2000). "A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection." Ann Surg **232**(1): 51-57.
- Basse, L., D. H. Jakobsen, P. Billesbolle and H. Kehlet (2002). "Colostomy closure after Hartmann's procedure with fast-track rehabilitation." Dis Colon Rectum **45**(12): 1661-1664.
- Basse, L., D. H. Jakobsen, L. Bardram, P. Billesbolle, C. Lund, T. Mogensen, J. Rosenberg and H. Kehlet (2005). "Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study." Ann Surg **241**(3): 416-423.
- Basse, L., D. H. Jakobsen, P. Billesbolle, C. Lund, M. Werner and H. Kehlet (2001). "[Accelerated rehabilitation after colon resection]." Ugeskr Laeger **163**(7): 913-917.
- Basse, L., J. L. Madsen, P. Billesbolle, L. Bardram and H. Kehlet (2003). "Gastrointestinal transit after laparoscopic versus open colonic resection." Surg Endosc **17**(12): 1919-1922.

- Basse, L., J. L. Madsen and H. Kehlet (2001). "Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative." Br J Surg **88**(11): 1498-1500.
- Basse, L., H. H. Raskov, D. Hjort Jakobsen, E. Sonne, P. Billesbolle, H. W. Hendel, J. Rosenberg and H. Kehlet (2002). "Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition." Br J Surg **89**(4): 446-453.
- Basse, L., J. E. Thorbol, K. Lossl and H. Kehlet (2004). "Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care." Dis Colon Rectum **47**(3): 271-277; discussion 277-278.
- Basse, L., M. Werner and H. Kehlet (2000). "Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection?" Reg Anesth Pain Med **25**(5): 498-501.
- Baucom, R. B., S. E. Phillips, J. M. Ehrenfeld, R. L. Muldoon, B. K. Poulouse, A. J. Herline, P. E. Wise and T. M. Geiger (2015). "Association of Perioperative Hypothermia During Colectomy With Surgical Site Infection." JAMA Surg **150**(6): 570-575.
- Baucom, R. B., B. K. Poulouse, A. J. Herline, R. L. Muldoon, M. M. Cone and T. M. Geiger (2015). "Smoking as dominant risk factor for anastomotic leak after left colon resection." Am J Surg.
- Bealer, S. L., W. E. Armstrong and W. R. Crowley (2010). "Oxytocin release in magnocellular nuclei: neurochemical mediators and functional significance during gestation." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **299**(2): R452-458.
- Bealer, S. L. and W. R. Crowley (1999). "Stimulation of central and systemic oxytocin release by histamine in the paraventricular hypothalamic nucleus: evidence for an interaction with norepinephrine." Endocrinology **140**(3): 1158-1164.
- Becker, J. A., K. Befort, C. Blad, D. Filliol, A. Ghate, D. Dembele, C. Thibault, M. Koch, J. Muller, A. Lardenois, O. Poch and B. L. Kieffer (2008). "Transcriptome analysis identifies genes with enriched expression in the mouse central extended amygdala." Neuroscience **156**(4): 950-965.
- Beilin, B., H. Bessler, E. Mayburd, G. Smirnov, A. Dekel, I. Yardeni and Y. Shavit (2003). "Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period." Anesthesiology **98**(1): 151-155.
- Beilin, B., G. Grinevich, I. Z. Yardeni and H. Bessler (2005). "Tramadol does not impair the phagocytic capacity of human peripheral blood cells." Can J Anaesth **52**(10): 1035-1039.
- Beilin, B., Y. Shavit, J. Razumovsky, Y. Wolloch, A. Zeidel and H. Bessler (1998). "Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses." Anesthesiology **89**(5): 1133-1140.
- Beilin, B., Y. Shavit, E. Trabekin, B. Mordashev, E. Mayburd, A. Zeidel and H. Bessler (2003). "The effects of postoperative pain management on immune response to surgery." Anesth Analg **97**(3): 822-827.
- Ben-Eliyahu, S., G. G. Page and S. J. Schleifer (2007). "Stress, NK cells, and cancer: Still a promissory note." Brain Behav Immun **21**(7): 881-887.
- Ben-Eliyahu, S., G. G. Page, R. Yirmiya and G. Shakhar (1999). "Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity." International journal of cancer. Journal international du cancer **80**(6): 880-888.
- Benarroch, E. E. (2005). "Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease." Clin Auton Res **15**(4): 254-263.
- Benoist, S., Y. Panis, C. Denet, F. Mauvais, P. Mariani and P. Valleur (1999). "Optimal duration of urinary drainage after rectal resection: a

Referencias

- randomized controlled trial." Surgery **125**(2): 135-141.
- Berliner, S. D., L. C. Burson and P. E. Lear (1964). "Use and Abuse of Intraperitoneal Drains in Colon Surgery." Arch Surg **89**: 686-689.
- Besedovsky, H. O. and A. del Rey (1996). "Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses." Endocr Rev **17**(1): 64-102.
- Bessey, P. Q., Z. M. Jiang, D. J. Johnson, R. J. Smith and D. W. Wilmore (1989). "Posttraumatic skeletal muscle proteolysis: the role of the hormonal environment." World J Surg **13**(4): 465-470; discussion 471.
- Bessler, M., R. L. Whelan, A. Halverson, M. R. Treat and R. Nowygrod (1994). "Is immune function better preserved after laparoscopic versus open colon resection?" Surg Endosc **8**(8): 881-883.
- Bhatia, R., C. Dent, N. Topley and I. Pallister (2006). "Neutrophil priming for elastase release in adult blunt trauma patients." The Journal of trauma **60**(3): 590-596.
- Bhatnagar, S., M. F. Dallman, R. E. Roderick, A. I. Basbaum and B. K. Taylor (1998). "The effects of prior chronic stress on cardiovascular responses to acute restraint and formalin injection." Brain Res **797**(2): 313-320.
- Bianchi, M. E. (2007). "DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger." Journal of leukocyte biology **81**(1): 1-5.
- Bickenbach, K. A., P. J. Karanicolas, J. B. Ammori, S. Jayaraman, J. M. Winter, R. C. Fields, A. Govindarajan, I. Nir, F. G. Rocha and M. F. Brennan (2013). "Up and down or side to side? A systematic review and meta-analysis examining the impact of incision on outcomes after abdominal surgery." American journal of surgery **206**(3): 400-409.
- Birkmeyer, J. D., J. B. Dimick and D. O. Staiger (2006). "Operative mortality and procedure volume as predictors of subsequent hospital performance." Ann Surg **243**(3): 411-417.
- Birnbaumer, L., J. Abramowitz and A. M. Brown (1990). "Receptor-effector coupling by G proteins." Biochimica et biophysica acta **1031**(2): 163-224.
- Bischoff, S., S. Leonhard, N. Reymann, V. Schuler, R. Shigemoto, K. Kaupmann and B. Bettler (1999). "Spatial distribution of GABA(B)R1 receptor mRNA and binding sites in the rat brain." J Comp Neurol **412**(1): 1-16.
- Bisgaard, T. (2006). "Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence." Anesthesiology **104**(4): 835-846.
- Bisgaard, T. and H. Kehlet (2002). "Early oral feeding after elective abdominal surgery--what are the issues?" Nutrition **18**(11-12): 944-948.
- Bitner, R. S., A. L. Nikkel, S. Otte, B. Martino, E. H. Barlow, P. Bhatia, A. O. Stewart, J. D. Brioni, M. W. Decker and R. B. Moreland (2006). "Dopamine D4 receptor signaling in the rat paraventricular hypothalamic nucleus: Evidence of natural coupling involving immediate early gene induction and mitogen activated protein kinase phosphorylation." Neuropharmacology **50**(5): 521-531.
- Blazeby, J. M., M. Soulsby, K. Winstone, P. M. King, S. Bulley and R. H. Kennedy (2010). "A qualitative evaluation of patients' experiences of an enhanced recovery programme for colorectal cancer." Colorectal Dis **12**(10 Online): e236-242.
- Bliss, L. A., C. B. Ross-Richardson, L. J. Sanzari, D. S. Shapiro, A. E. Lukianoff, B. A. Bernstein and S. J. Ellner (2012). "Thirty-day outcomes support implementation of a surgical safety checklist." J Am Coll Surg **215**(6): 766-776.
- Block, B. M., S. S. Liu, A. J. Rowlingson, A. R. Cowan, J. A. Cowan, Jr. and C. L. Wu (2003). "Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis." JAMA : the journal of the American Medical Association **290**(18): 2455-2463.
- Bluman, L. G., L. Mosca, N. Newman and D. G. Simon (1998). "Preoperative smoking habits and

- postoperative pulmonary complications." Chest **113**(4): 883-889.
- Bokey, E., J. Moore, P. Chapuis and R. Newland (1996). "Morbidity and mortality following laparoscopic-assisted right hemicolectomy for cancer." Dis Colon Rectum **39**(10 Suppl): S24-28.
- Bokey, E. L., P. H. Chapuis, C. Fung, W. J. Hughes, S. G. Koorey, D. Brewer and R. C. Newland (1995). "Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer." Dis Colon Rectum **38**(5): 480-486; discussion 486-487.
- Bokey, E. L., J. W. Moore, P. H. Chapuis and R. C. Newland (1996). "Morbidity and mortality following laparoscopic-assisted right hemicolectomy for cancer." Dis Colon Rectum **39**(10 Suppl): S24-28.
- Bona, S., M. Molteni, R. Rosati, U. Elmore, P. Bagnoli, R. Monzani, M. Caravaca and M. Montorsi (2014). "Introducing an enhanced recovery after surgery program in colorectal surgery: A single center experience." World J Gastroenterol **20**(46): 17578-17587.
- Bone, R. C. (1996). "Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)." Ann Intern Med **125**(8): 680-687.
- Bone, R. C. (1996). "Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARs." Crit Care Med **24**(7): 1125-1128.
- Bone, R. C. (1996). "Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation." Crit Care Med **24**(1): 163-172.
- Bone, R. C., R. A. Balk, F. B. Cerra, R. P. Dellinger, A. M. Fein, W. A. Knaus, R. M. Schein and W. J. Sibbald (1992). "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine." Chest **101**(6): 1644-1655.
- Bonta, I. L. and M. J. Parnham (1982). "Immunomodulatory-antiinflammatory functions of E-type prostaglandins. Minireview with emphasis on macrophage-mediated effects." Int J Immunopharmacol **4**(2): 103-109.
- Borghi, B., A. Casati, S. Iuorio, D. Celleno, M. Michael, P. Serafini, A. Pusceddu and G. Fanelli (2002). "Frequency of hypotension and bradycardia during general anesthesia, epidural anesthesia, or integrated epidural-general anesthesia for total hip replacement." J Clin Anesth **14**(2): 102-106.
- Bosio, R. M., B. M. Smith, P. S. Aybar and A. J. Senagore (2007). "Implementation of laparoscopic colectomy with fast-track care in an academic medical center: benefits of a fully ascended learning curve and specialty expertise." Am J Surg **193**(3): 413-415; discussion 415-416.
- Botha, A. J., F. A. Moore, E. E. Moore, B. Fontes, A. Banerjee and V. M. Peterson (1995). "Postinjury neutrophil priming and activation states: therapeutic challenges." Shock **3**(3): 157-166.
- Botha, A. J., F. A. Moore, E. E. Moore, F. J. Kim, A. Banerjee and V. M. Peterson (1995). "Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window." Surgery **118**(2): 358-364; discussion 364-355.
- Botha, A. J., F. A. Moore, E. E. Moore, A. Sauaia, A. Banerjee and V. M. Peterson (1995). "Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure." J Trauma **39**(3): 411-417.
- Boulind, C. E., M. Yeo, C. Burkill, A. Witt, E. James, P. Ewings, R. H. Kennedy and N. K. Francis (2012). "Factors predicting deviation from an enhanced recovery programme and delayed discharge after laparoscopic colorectal surgery." Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland **14**(3): e103-110.

Referencias

- Bozzetti, F., L. Gianotti, M. Braga, V. Di Carlo and L. Mariani (2007). "Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support." Clin Nutr **26**(6): 698-709.
- Bradshaw, B. G., S. S. Liu and R. C. Thirlby (1998). "Standardized perioperative care protocols and reduced length of stay after colon surgery." J Am Coll Surg **186**(5): 501-506.
- Bradt, J., C. Dileo, D. Grocke and L. Magill (2011). "Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients." Cochrane Database Syst Rev(8): CD006911.
- Bradt, J., C. Dileo and M. Shim (2013). "Music interventions for preoperative anxiety." Cochrane Database Syst Rev **6**: CD006908.
- Brady, M., S. Kinn and P. Stuart (2003). "Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications." Cochrane Database Syst Rev(4): CD004423.
- Braga, M., O. Ljungqvist, P. Soeters, K. Fearon, A. Weimann and F. Bozzetti (2009). "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery." Clin Nutr **28**(4): 378-386.
- Brailoiu, G. C., S. L. Dun, E. Brailoiu, S. Inan, J. Yang, J. K. Chang and N. J. Dun (2007). "Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain." Endocrinology **148**(10): 5088-5094.
- Brandstrup, B., H. Tonnesen, R. Beier-Holgersen, E. Hjortso, H. Ording, K. Lindorff-Larsen, M. S. Rasmussen, C. Lanng, L. Wallin, L. H. Iversen, C. S. Gramkow, M. Okholm, T. Blemmer, P. E. Svendsen, H. H. Rottensten, B. Thage, J. Riis, I. S. Jeppesen, D. Teilum, A. M. Christensen, B. Graungaard and F. Pott (2003). "Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial." Ann Surg **238**(5): 641-648.
- Brandt, M. R., K. Olgaard and H. Kehlet (1979). "Epidural analgesia inhibits the renin and aldosterone response to surgery." Acta Anaesthesiol Scand **23**(3): 267-272.
- Bredtmann, R. D., H. N. Herden, W. Teichmann, H. P. Moecke, B. Kniesel, R. Baetgen and A. Tecklenburg (1990). "Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study." Br J Surg **77**(6): 638-642.
- Breuel, K. F., P. Koungias, P. J. Rice, D. Wei, K. De Ponti, J. Wang, J. J. Laffan, C. Li, J. Kalbfleisch and D. L. Williams (2004). "Anterior pituitary cells express pattern recognition receptors for fungal glucans: implications for neuroendocrine immune involvement in response to fungal infections." Neuroimmunomodulation **11**(1): 1-9.
- Brigic, A., C. Fraser, P. Sibbons, R. A. Cahill and R. H. Kennedy (2011). "Individualization of surgical management for early-stage colonic cancer." Colorectal Dis **13** Suppl 7: 59-62.
- Brivio, F., P. Lissoni, L. Fumagalli, M. Girlando, M. T. Marsili, A. Nespoli and F. Uggeri (1999). "Pre-operative IL-2 immunoprophylaxis of cancer recurrence: long-term clinical results of a phase II study in radically operable colorectal cancer." Oncol Rep **6**(6): 1205-1207.
- Brochner, A. C. and P. Toft (2009). "Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma." Scand J Trauma Resusc Emerg Med **17**: 43.
- Brodner, G., H. Van Aken, L. Hertle, M. Fobker, A. Von Eckardstein, C. Goeters, H. Buerkle, A. Harks and H. Kehlet (2001). "Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery." Anesth Analg **92**(6): 1594-1600.
- Brouns, I., L. Van Nassauw, J. Van Genechten, M. Majewski, D. W. Scheuermann, J. P. Timmermans and D. Adriaensen (2002). "Triple immunofluorescence staining with antibodies raised in the same species to study the complex innervation pattern of intrapulmonary chemoreceptors." J Histochem Cytochem **50**(4): 575-582.

- Brown, C. H. and C. W. Bourque (2004). "Autocrine feedback inhibition of plateau potentials terminates phasic bursts in magnocellular neurosecretory cells of the rat supraoptic nucleus." J Physiol **557**(Pt 3): 949-960.
- Brown, S. R. and P. B. Goodfellow (2005). "Transverse versus midline incisions for abdominal surgery." Cochrane Database Syst Rev(4): CD005199.
- Bruce, D. L. and D. W. Wingard (1971). "Anesthesia and the immune response." Anesthesiology **34**(3): 271-282.
- Bruna, M. J., L. Luistro, L. Rumennik, R. B. Wright, M. Dvorozniak, A. Aglione, J. M. Wigginton, R. H. Wiltrout, J. A. Hendrzak and A. V. Palleroni (1996). "Antitumor activity of interleukin 12 in preclinical models." Cancer chemotherapy and pharmacology **38 Suppl**: S16-21.
- Bruna, M. J., L. Luistro, R. R. Warriar, R. B. Wright, B. R. Hubbard, M. Murphy, S. F. Wolf and M. K. Gately (1993). "Antitumor and antimetastatic activity of interleukin 12 against murine tumors." J Exp Med **178**(4): 1223-1230.
- Brune, I. B., W. Wilke, T. Hensler, H. Feussner, B. Holzmann and J. R. Siewert (1998). "Normal T lymphocyte and monocyte function after minimally invasive surgery." Surgical endoscopy **12**(8): 1020-1024.
- Brune, I. B., W. Wilke, T. Hensler, B. Holzmann and J. R. Siewert (1999). "Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery." Am J Surg **177**(1): 55-60.
- Brunton, P. J., S. Arunachalam and J. A. Russel (2008). "Control of neurohypophysial hormone secretion, blood osmolality and volume in pregnancy." J Physiol Pharmacol **59 Suppl** **8**: 27-45.
- Bundgaard-Nielsen, M., K. Holte, N. H. Secher and H. Kehlet (2007). "Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy." Acta Anaesthesiol Scand **51**(3): 331-340.
- Bundgaard-Nielsen, M., N. H. Secher and H. Kehlet (2009). "'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence." Acta Anaesthesiol Scand **53**(7): 843-851.
- Burbach, J. P., S. M. Luckman, D. Murphy and H. Gainer (2001). "Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system." Physiol Rev **81**(3): 1197-1267.
- Burton, D. (2004). "Endocrine and metabolic response to surgery." Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain **4**(5): 144-147.
- Busnardo, C., R. F. Tavares, L. B. Resstel, L. L. Elias and F. M. Correa (2010). "Paraventricular nucleus modulates autonomic and neuroendocrine responses to acute restraint stress in rats." Auton Neurosci **158**(1-2): 51-57.
- Butcher, E. C. (1991). "Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity." Cell **67**(6): 1033-1036.
- Campbell, D. A., Jr., W. G. Henderson, M. J. Englesbe, B. L. Hall, M. O'Reilly, D. Bratzler, E. P. Dellinger, L. Neumayer, B. L. Bass, M. M. Hutter, J. Schwartz, C. Ko, K. Itani, S. M. Steinberg, A. Siperstein, R. G. Sawyer, D. J. Turner and S. F. Khuri (2008). "Surgical site infection prevention: the importance of operative duration and blood transfusion--results of the first American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative." J Am Coll Surg **207**(6): 810-820.
- Cannon, J. A., L. K. Altom, R. J. Deierhoi, M. Morris, J. S. Richman, C. C. Vick, K. M. Itani and M. T. Hawn (2012). "Preoperative oral antibiotics reduce surgical site infection following elective colorectal resections." Dis Colon Rectum **55**(11): 1160-1166.

Referencias

- Cannon, W. B. (1914). "The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions." Am J Physiol **33**: 356-372.
- Cannon, W. B. (1932). The Wisdom of the Body. New York, WW Norton.
- Caprotti, R., F. Brivio, L. Fumagalli, C. Nobili, L. Degrade, P. Lissoni, D. Parolini, G. Messina, M. Colciago, M. Scotti and F. Uggeri (2008). "Free-from-progression period and overall short preoperative immunotherapy with IL-2 increases the survival of pancreatic cancer patients treated with macroscopically radical surgery." Anticancer Res **28**(3B): 1951-1954.
- Carey, P. D., C. H. Wakefield, A. Thayeb, J. R. Monson, A. Darzi and P. J. Guillou (1994). "Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils." Br J Surg **81**(4): 557-560.
- Carli, F., J. Webster, P. Nandi, I. A. MacDonald, J. Pearson and R. Mehta (1992). "Thermogenesis after surgery: effect of perioperative heat conservation and epidural anesthesia." The American journal of physiology **263**(3 Pt 1): E441-447.
- Carlisle, J. B. and C. A. Stevenson (2006). "Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting." Cochrane database of systematic reviews(3): CD004125.
- Carr, C. S., K. D. Ling, P. Boulos and M. Singer (1996). "Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection." Bmj **312**(7035): 869-871.
- Carrillo-Esper, R., J. A. González-Salazar and B. Calvo-Carrillo (2004). "Uso de la vasopresina en el estado de choque." Gac Med Mex **140**(1): 71-76.
- Caumo, W., M. P. Hidalgo, A. P. Schmidt, C. W. Iwamoto, L. C. Adamatti, J. Bergmann and M. B. Ferreira (2002). "Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy." Anaesthesia **57**(8): 740-746.
- Caza, N., R. Taha, Y. Qi and G. Blaise (2008). "The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition." Progress in brain research **169**: 409-422.
- Cepeda, M. S., D. B. Carr, N. Miranda, A. Diaz, C. Silva and O. Morales (2005). "Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial." Anesthesiology **103**(6): 1225-1232.
- Cerquera, L. A. and F. García (1992). "Reconocimiento por hibridación in situ de RNAm de vasopresina en hipotálamo de ratas bajo condiciones de hiperosmolaridad plasmática." Cidec **1**(6): 79-84.
- Clavien, P. A., J. Barkun, M. L. de Oliveira, J. N. Vauthey, D. Dindo, R. D. Schulick, E. de Santibanes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J. L. Cameron and M. Makuuchi (2009). "The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience." Ann Surg **250**(2): 187-196.
- Colacchio, T. A., M. P. Yeager and L. W. Hildebrandt (1994). "Perioperative immunomodulation in cancer surgery." Am J Surg **167**(1): 174-179.
- Colombo, M. P. and G. Trinchieri (2002). "Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy." Cytokine Growth Factor Rev **13**(2): 155-168.
- Conway, D. H., R. Mayall, M. S. Abdul-Latif, S. Gilligan and C. Tackaberry (2002). "Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery." Anaesthesia **57**(9): 845-849.
- Correa-de-Santana, E., B. Frohlich, M. Labeur, M. Paez-Pereda, M. Theodoropoulou, J. L. Monteserin, U. Renner and G. K. Stalla (2009). "NOD2 receptors in adenopituitary folliculostellate cells: expression and function." J Endocrinol **203**(1): 111-122.
- Correia, M. I. and A. C. Campos (2003). "Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the

- multicenter ELAN study." Nutrition **19**(10): 823-825.
- Correia, M. I. and D. L. Waitzberg (2003). "The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis." Clin Nutr **22**(3): 235-239.
- Costantini, R., G. Affaitati, A. Fabrizio and M. A. Giamberardino (2011). "Controlling pain in the post-operative setting." Int J Clin Pharmacol Ther **49**(2): 116-127.
- Counihan, T. and J. Favuzza (2009). "Fast track colorectal surgery." Clin Colon Rectal Surg **22**(1): 60-72.
- Crestani, C. C., F. H. Alves, R. F. Tavares and F. M. Correa (2009). "Role of the bed nucleus of the stria terminalis in the cardiovascular responses to acute restraint stress in rats." Stress **12**(3): 268-278.
- Cristaldi, M., M. Rovati, M. Elli, S. Gerlinzani, A. Lesma, L. Balzarotti and A. M. Taschieri (1997). "Lymphocytic subpopulation changes after open and laparoscopic cholecystectomy: a prospective and comparative study on 38 patients." Surg Laparosc Endosc **7**(3): 255-261.
- Crozier, T. A., J. E. Muller, D. Quittkat, M. Sydow, W. Wuttke and D. Kettler (1994). "Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery." British journal of anaesthesia **72**(3): 280-285.
- Cruickshank, A. M., W. D. Fraser, H. J. Burns, J. Van Damme and A. Shenkin (1990). "Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity." Clin Sci (Lond) **79**(2): 161-165.
- Cullen, D. J., G. Apolone, S. Greenfield, E. Guadagnoli and P. Cleary (1994). "ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures." Ann Surg **220**(1): 3-9.
- Cuthbertson, D. P. (1930). "The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone." Biochem J **24**(4): 1244-1263.
- Cuthbertson, D. P. (1932). "Observations on the disturbances of metabolism produced by the injury to the limbs." Q J Med. **1**: 233-244.
- Chan, J. K., J. Roth, J. J. Oppenheim, K. J. Tracey, T. Vogl, M. Feldmann, N. Horwood and J. Nanchahal (2012). "Alarmins: awaiting a clinical response." The Journal of clinical investigation **122**(8): 2711-2719.
- Chappell, D., M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer, P. Conzen and M. Rehm (2008). "A rational approach to perioperative fluid management." Anesthesiology **109**(4): 723-740.
- Charoenkwan, K., G. Phillipson and T. Vutyavanich (2007). "Early versus delayed (traditional) oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery." Cochrane Database Syst Rev(4): CD004508.
- Cheatham, M. L., W. C. Chapman, S. P. Key and J. L. Sawyers (1995). "A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy." Ann Surg **221**(5): 469-476; discussion 476-468.
- Chen, H. H., S. D. Wexner, A. J. Iroatulam, A. J. Pikarsky, O. Alabaz, J. J. Nogueras, A. Nessim and E. G. Weiss (2000). "Laparoscopic colectomy compares favorably with colectomy by laparotomy for reduction of postoperative ileus." Dis Colon Rectum **43**(1): 61-65.
- Chen, H. H., S. D. Wexner, E. G. Weiss, J. J. Nogueras, O. Alabaz, A. J. Iroatulam, A. Nessim and J. S. Joo (1998). "Laparoscopic colectomy for benign colorectal disease is associated with a significant reduction in disability as compared with laparotomy." Surg Endosc **12**(12): 1397-1400.
- Chen, R. M., C. H. Wu, H. C. Chang, G. J. Wu, Y. L. Lin, J. R. Sheu and T. L. Chen (2003). "Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane

Referencias

- potential and cellular adenosine triphosphate synthesis." Anesthesiology **98**(5): 1178-1185.
- Chen, W. K., L. Ren, Y. Wei, D. X. Zhu, C. H. Miao and J. M. Xu (2015). "General anesthesia combined with epidural anesthesia ameliorates the effect of fast-track surgery by mitigating immunosuppression and facilitating intestinal functional recovery in colon cancer patients." Int J Colorectal Dis **30**(4): 475-481.
- Chikanza, I. C., P. Petrou and G. Chrousos (2000). "Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications." Ann N Y Acad Sci **917**: 825-834.
- Chowdrey, H. S., P. J. Larsen, M. S. Harbuz, D. S. Jessop, G. Aguilera, D. J. Eckland and S. L. Lightman (1995). "Evidence for arginine vasopressin as the primary activator of the HPA axis during adjuvant-induced arthritis." British journal of pharmacology **116**(5): 2417-2424.
- Christensen, T. and H. Kehlet (1993). "Postoperative fatigue." World J Surg **17**(2): 220-225.
- Chrousos, G. P. (1995). "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation." N Engl J Med **332**(20): 1351-1362.
- Chrousos, G. P. (1998). "Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture." Ann N Y Acad Sci **851**: 311-335.
- Dalsasso, M., M. Grandis, F. Innocente, S. Veronese and C. Ori (2009). "A survey of 1000 consecutive epidural catheter placements performed by inexperienced anesthesia trainees." Minerva Anestesiol **75**(1-2): 13-19.
- Dalvi, S., N. On, H. Nguyen, M. Pogorzelec, D. W. Miller and G. M. Hatch (2014). The Blood Brain Barrier — Regulation of Fatty Acid and Drug Transport.
- Dallman, M. F. and M. T. Jones (1973). "Corticosteroid feedback control of ACTH secretion: effect of stress-induced corticosterone secretion on subsequent stress responses in the rat." Endocrinology **92**(5): 1367-1375.
- Damas, P., D. Ledoux, M. Nys, Y. Vrindts, D. De Groote, P. Franchimont and M. Lamy (1992). "Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity." Ann Surg **215**(4): 356-362.
- Daniels, J. C., H. Sakai, E. K. Cobb, S. R. Lewis, D. L. Larson and S. E. Ritzmann (1971). "Evaluation of lymphocyte reactivity studies in patients with thermal burns." The Journal of trauma **11**(7): 595-601.
- Dantzer, R., R. M. Bluthé, G. Gheusi, S. Cremona, S. Laye, P. Parnet and K. W. Kelley (1998). "Molecular basis of sickness behavior." Ann N Y Acad Sci **856**: 132-138.
- de Coupade, C., R. W. Gear, P. F. Dazin, H. Y. Sroussi, P. G. Green and J. D. Levine (2004). "Beta 2-adrenergic receptor regulation of human neutrophil function is sexually dimorphic." British journal of pharmacology **143**(8): 1033-1041.
- De Kloet, E. R. and J. M. Reul (1987). "Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems." Psychoneuroendocrinology **12**(2): 83-105.
- de Rooij, S. E., B. C. van Munster, J. C. Korevaar and M. Levi (2007). "Cytokines and acute phase response in delirium." J Psychosom Res **62**(5): 521-525.
- de Waal, B. A., M. P. Buise and A. A. van Zundert (2015). "Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review." Br J Anaesth **114**(1): 44-52.
- De Weerth, C., G. D. Wied, L. M. Jansen and J. K. Buitelaar (2007). "Cardiovascular and cortisol responses to a psychological stressor during pregnancy." Acta Obstet Gynecol Scand **86**(10): 1181-1192.

- Decker, D., M. Schondorf, F. Bidlingmaier, A. Hirner and A. A. von Ruecker (1996). "Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma." Surgery **119**(3): 316-325.
- Deibert, D. C. and R. A. DeFronzo (1980). "Epinephrine-induced insulin resistance in man." J Clin Invest **65**(3): 717-721.
- Delaney, C. P. (2008). "Outcome of discharge within 24 to 72 hours after laparoscopic colorectal surgery." Dis Colon Rectum **51**(2): 181-185.
- Delaney, C. P., E. Chang, A. J. Senagore and M. Broder (2008). "Clinical outcomes and resource utilization associated with laparoscopic and open colectomy using a large national database." Ann Surg **247**(5): 819-824.
- Delaney, C. P., E. Chang, A. J. Senagore and M. Broder (2008). "Clinical outcomes and resource utilization associated with laparoscopic and open colectomy using a large national database." Annals of surgery **247**(5): 819-824.
- Delaney, C. P., V. W. Fazio, A. J. Senagore, B. Robinson, A. L. Halverson and F. H. Remzi (2001). "'Fast track' postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery." The British journal of surgery **88**(11): 1533-1538.
- Delaney, C. P., A. J. Senagore, T. M. Gerkin, T. L. Beard, W. M. Zingaro, K. J. Tomaszewski, L. K. Walton and S. A. Poston (2010). "Association of surgical care practices with length of stay and use of clinical protocols after elective bowel resection: results of a national survey." American journal of surgery **199**(3): 299-304; discussion 304.
- Delaney, C. P., M. Zutshi, A. J. Senagore, F. H. Remzi, J. Hammel and V. W. Fazio (2003). "Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection." Diseases of the colon and rectum **46**(7): 851-859.
- Delgado-Rodriguez, M., A. Bueno-Cavanillas, R. Lopez-Gigosos, J. de Dios Luna-Castillo, J. Guillen-Solvas, O. Moreno-Abril, B. Rodriguez-Tunas, A. Cueto-Espinar, R. Rodriguez-Contreras, R. Galvez-Vargas and et al. (1990). "Hospital stay length as an effect modifier of other risk factors for nosocomial infection." Eur J Epidemiol **6**(1): 34-39.
- Delgado, S., A. M. Lacy, X. Filella, A. Castells, J. C. Garcia-Valdecasas, J. M. Pique, D. Momblan and J. Visa (2001). "Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study." Dis Colon Rectum **44**(5): 638-646.
- Dellmann, H. D. and K. C. Sikora-Vanmeter (1982). "Reversible fine structural changes in the supraoptic nucleus of the rat following intraventricular administration of colchicine." Brain Res Bull **8**(2): 171-182.
- Desborough, J. P. (2000). "The stress response to trauma and surgery." Br J Anaesth **85**(1): 109-117.
- DeSouza, A., B. Domajnko, J. Park, S. Marecik, L. Prasad and H. Abcarian (2011). "Incisional hernia, midline versus low transverse incision: what is the ideal incision for specimen extraction and hand-assisted laparoscopy?" Surg Endosc **25**(4): 1031-1036.
- Despououlos, A. and S. Silbernagl (2003). Color Atlas of Physiology, Thieme.
- Deutsch, N. and C. Wu (2003). "Patient outcomes following ambulatory anesthesia." Anesthesiol Clin North America **21**(2): 403-415.
- Devon, K. M. and R. S. McLeod (2009). "Pre and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery." Cochrane Database Syst Rev(1): CD007148.
- Diaz-Montero, C. M., S. El Naggar, A. Al Khami, R. El Naggar, A. J. Montero, D. J. Cole and M. L.

Referencias

- Salem (2008). "Priming of naive CD8+ T cells in the presence of IL-12 selectively enhances the survival of CD8+CD62Lhi cells and results in superior anti-tumor activity in a tolerogenic murine model." Cancer Immunol Immunother **57**(4): 563-572.
- Diaz, M. and D. E. Becker (2010). "Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia." Anesthesia progress **57**(1): 25-32; quiz 33-24.
- DiFronzo, L. A., N. Yamin, K. Patel and T. X. O'Connell (2003). "Benefits of early feeding and early hospital discharge in elderly patients undergoing open colon resection." J Am Coll Surg **197**(5): 747-752.
- Dinarello, C. A. (1988). "Biology of interleukin 1." FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology **2**(2): 108-115.
- Dinarello, C. A. (2000). "Proinflammatory cytokines." Chest **118**(2): 503-508.
- Dindo, D., N. Demartines and P. A. Clavien (2004). "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey." Ann Surg **240**(2): 205-213.
- Disbrow, E. A., H. L. Bennett and J. T. Owings (1993). "Effect of preoperative suggestion on postoperative gastrointestinal motility." West J Med **158**(5): 488-492.
- Dithmar, S., D. Rusciano, M. J. Lynn, D. H. Lawson, C. A. Armstrong and H. E. Grossniklaus (2000). "Neoadjuvant interferon alfa-2b treatment in a murine model for metastatic ocular melanoma: a preliminary study." Arch Ophthalmol **118**(8): 1085-1089.
- Doenst, T., D. Wijeyesundera, K. Karkouti, C. Zechner, M. Maganti, V. Rao and M. A. Borger (2005). "Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **130**(4): 1144.
- Dowdall, J. F., D. Maguire and O. J. McAnena (2002). "Experience of surgery for rectal cancer with total mesorectal excision in a general surgical practice." Br J Surg **89**(8): 1014-1019.
- Droste, S. K., L. de Groote, H. C. Atkinson, S. L. Lightman, J. M. Reul and A. C. Linthorst (2008). "Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a delayed response to forced swim stress." Endocrinology **149**(7): 3244-3253.
- Duignan, J. P., P. B. Collins, A. H. Johnson and D. Bouchier-Hayes (1986). "The association of impaired neutrophil chemotaxis with postoperative surgical sepsis." Br J Surg **73**(3): 238-240.
- Duncan, P. G., J. Shandro, R. Bachand and L. Ainsworth (2001). "A pilot study of recovery room bypass ("fast-track protocol") in a community hospital." Can J Anaesth **48**(7): 630-636.
- Dunne, J. R., C. J. Gannon, T. M. Osborn, M. D. Taylor, D. L. Malone and L. M. Napolitano (2002). "Preoperative anemia in colon cancer: assessment of risk factors." Am Surg **68**(6): 582-587.
- Duran, W. N. and P. K. Dillon (1989). "Effects of ischemia-reperfusion injury on microvascular permeability in skeletal muscle." Microcirc Endothelium Lymphatics **5**(3-5): 223-239.
- Dykhno, A. M. and A. I. Sosnina (1954). "[Transverse incisions of the abdominal wall in gastric surgery]." Vestn Khir Im I I Grek **74**(2): 34-39.
- Eberhart, L. H., S. Frank, H. Lange, A. M. Morin, A. Scherag, H. Wulf and P. Kranke (2006). "Systematic review on the recurrence of postoperative nausea and vomiting after a first episode in the recovery room - implications for the treatment of PONV and related clinical trials." BMC Anesthesiol **6**: 14.
- Eberhart, L. H., M. Mauch, A. M. Morin, H. Wulf and G. Geldner (2002). "Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for

- postoperative nausea and vomiting." Anaesthesia **57**(10): 1022-1027.
- Edwards, T. J., E. J. Noble, A. Durran, N. Mellor and K. B. Hosie (2009). "Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery." Br J Surg **96**(10): 1122-1128.
- Egbert, L. D., G. E. Battit, C. E. Welch and M. K. Bartlett (1964). "Reduction Of Postoperative Pain By Encouragement And Instruction Of Patients. A Study Of Doctor-Patient Rapport." N Engl J Med **270**: 825-827.
- Egdahl, R. H. (1959). "Pituitary-adrenal response following trauma to the isolated leg." Surgery **46**(1): 9-21.
- Ek, M., D. Engblom, S. Saha, A. Blomqvist, P. J. Jakobsson and A. Ericsson-Dahlstrand (2001). "Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier." Nature **410**(6827): 430-431.
- Elenkov, I. J., R. L. Wilder, G. P. Chrousos and E. S. Vizi (2000). "The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system." Pharmacol Rev **52**(4): 595-638.
- Elzaouk, L., K. Moelling and J. Pavlovic (2006). "Anti-tumor activity of mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse melanoma model." Experimental dermatology **15**(11): 865-874.
- Engelmann, M., R. Landgraf and C. T. Wotjak (2004). "The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited." Front Neuroendocrinol **25**(3-4): 132-149.
- Ericsson, A., C. Arias and P. E. Sawchenko (1997). "Evidence for an intramedullary prostaglandin-dependent mechanism in the activation of stress-related neuroendocrine circuitry by intravenous interleukin-1." J Neurosci **17**(18): 7166-7179.
- Ertas, I. E., K. Gungorduk, A. Ozdemir, U. Solmaz, A. Dogan and Y. Yildirim (2013). "Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: A randomized controlled trial." Gynecol Oncol **131**(1): 118-122.
- Esteban, F., F. J. Cerdan, M. Garcia-Alonso, R. Sanz-Lopez, A. Arroyo, J. M. Ramirez, C. Moreno, R. Morales, A. Navarro and M. Fuentes (2014). "A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery." Colorectal Dis **16**(2): 134-140.
- Fanning, J. and S. Yu-Brekke (1999). "Prospective trial of aggressive postoperative bowel stimulation following radical hysterectomy." Gynecol Oncol **73**(3): 412-414.
- Faucheron, J. L. (2013). "Laparoscopy in combination with fast-track management is probably the best perioperative strategy in patients undergoing colonic resection for cancer." Ann Surg **257**(4): e5.
- Faujour, V., K. Slim and P. Corond (2014). "[The future, in France, of enhanced recovery after surgery seen from the economical perspective.]." Presse Med.
- Fazio, V. W., P. P. Tekkis, F. Remzi and I. C. Lavery (2004). "Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model." Dis Colon Rectum **47**(12): 2015-2024.
- Fearon, K. C., O. Ljungqvist, M. Von Meyenfeldt, A. Revhaug, C. H. Dejong, K. Lassen, J. Nygren, J. Hausel, M. Soop, J. Andersen and H. Kehlet (2005). "Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection." Clin Nutr **24**(3): 466-477.
- Fearon, K. C. and R. Luff (2003). "The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery." Proc Nutr Soc **62**(4): 807-811.

Referencias

- Ferguson, K. L., P. Taheri, J. Rodriguez, V. Tonapi, A. Cardellio and R. Dechert (1997). "Tumor necrosis factor activity increases in the early response to trauma." Acad Emerg Med **4**(11): 1035-1040.
- Ferlay, J., H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers and D. M. Parkin. (2010). "GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 " Retrieved 30/03/2013, 2013, from <http://globocan.iarc.fr>.
- Feroci, F., M. Baraghini, E. Lenzi, A. Garzi, A. Vannucchi, S. Cantafio and M. Scatizzi (2012). "Laparoscopic surgery improves postoperative outcomes in high-risk patients with colorectal cancer." Surg Endosc.
- Feroci, F., E. Lenzi, M. Baraghini, A. Garzi, A. Vannucchi, S. Cantafio and M. Scatizzi (2013). "Fast-track colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes." Int J Colorectal Dis **28**(1): 103-109.
- Ferraz, A. A., V. E. Cowles, R. E. Condon, S. Carilli, F. Ezberci, C. T. Frantzides and W. J. Schulte (1995). "Nonopioid analgesics shorten the duration of postoperative ileus." The American surgeon **61**(12): 1079-1083.
- Finney, S. J., C. Zekveld, A. Elia and T. W. Evans (2003). "Glucose control and mortality in critically ill patients." JAMA : the journal of the American Medical Association **290**(15): 2041-2047.
- Flament-Durand, J. and P. Distin (1972). "Studies on the transport of secretory granules in the magnocellular hypothalamic neurons. I. Action of colchicine on axonal flow and neurotubules in the paraventricular nuclei." Z Zellforsch Mikrosk Anat **130**(4): 440-454.
- Fleisher, L. A. (2009). "Cardiac risk stratification for noncardiac surgery: update from the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 guidelines." Cleve Clin J Med **76 Suppl 4**: S9-15.
- Fleisher, L. A., J. A. Beckman, K. A. Brown, H. Calkins, E. L. Chaikof, K. E. Fleischmann, W. K. Freeman, J. B. Froehlich, E. K. Kasper, J. R. Kersten, B. Riegel and J. F. Robb (2009). "2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines." Circulation **120**(21): e169-276.
- Fokkema DS, K. J., Gugten JV (1995). "Individual characteristics of behaviour, blood pressure and adrenal hormones in colony rats." Physiol Behav **57**: 857-862.
- Fong, Y., L. L. Moldawer, G. T. Shires and S. F. Lowry (1990). "The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury." Surg Gynecol Obstet **170**(4): 363-378.
- Fortaleza, E. A., R. F. Tavares and F. M. Correa (2009). "The medial amygdaloid nucleus modulates cardiovascular responses to acute restraint in rats." Neuroscience **159**(2): 717-726.
- Fortner, P. A. (1998). "Preoperative patient preparation: psychological and educational aspects." Semin Perioper Nurs **7**(1): 3-9.
- Frank, S. M., L. A. Fleisher, M. J. Breslow, M. S. Higgins, K. F. Olson, S. Kelly and C. Beattie (1997). "Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial." JAMA : the journal of the American Medical Association **277**(14): 1127-1134.
- Frank, S. M., L. A. Fleisher, K. F. Olson, R. B. Gorman, M. S. Higgins, M. J. Breslow, J. V. Sitzmann and C. Beattie (1995). "Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients. Effects of shivering, body temperature, and gender." Anesthesiology **83**(2): 241-249.
- Frank, S. M., M. S. Higgins, M. J. Breslow, L. A. Fleisher, R. B. Gorman, J. V. Sitzmann, H. Raff and C. Beattie (1995). "The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial." Anesthesiology **82**(1): 83-93.

- Frayn, K. N. (1986). "Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis." Clinical endocrinology **24**(5): 577-599.
- Frohlich, D., G. Rothe, B. Schwall, P. Schmid, G. Schmitz, K. Taeger and J. Hobbhahn (1997). "Effects of volatile anaesthetics on human neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP." Br J Anaesth **78**(6): 718-723.
- Fry, D. E. (2011). "Colon preparation and surgical site infection." Am J Surg **202**(2): 225-232.
- Fujio, T., H. Fujihara, M. Shibata, S. Yamada, T. Onaka, K. Tanaka, H. Morita, G. Dayanithi, M. Kawata, D. Murphy and Y. Ueta (2006). "Exaggerated response of arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein fusion gene to salt loading without disturbance of body fluid homeostasis in rats." J Neuroendocrinol **18**(10): 776-785.
- Furnary, A. P., K. J. Zerr, G. L. Grunkemeier and A. Starr (1999). "Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures." Ann Thorac Surg **67**(2): 352-360; discussion 360-352.
- Gaieski, D. and M. Goyal (2006). "The implementation of new therapies for severe sepsis: some questions raised by "early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein c for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department"." Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine **13**(9): 997-999; author reply 999-1000.
- Galandiuk, S. and V. W. Fazio (1991). "Postoperative irrigation-suction drainage after pelvic colonic surgery. A prospective randomized trial." Dis Colon Rectum **34**(3): 223-228.
- Gan, T. J., B. Ginsberg, A. P. Grant and P. S. Glass (1996). "Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting." Anesthesiology **85**(5): 1036-1042.
- Gan, T. J., G. P. Joshi, E. Viscusi, R. Y. Cheung, W. Dodge, J. G. Fort and C. Chen (2004). "Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery." Anesthesia and analgesia **98**(6): 1665-1673, table of contents.
- Gan, T. J., T. Meyer, C. C. Apfel, F. Chung, P. J. Davis, S. Eubanks, A. Kovac, B. K. Philip, D. I. Sessler, J. Temo, M. R. Tramer and M. Watcha (2003). "Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting." Anesth Analg **97**(1): 62-71, table of contents.
- Gan, T. J., T. A. Meyer, C. C. Apfel, F. Chung, P. J. Davis, A. S. Habib, V. D. Hooper, A. L. Kovac, P. Kranke, P. Myles, B. K. Philip, G. Samsa, D. I. Sessler, J. Temo, M. R. Tramer, C. Vander Kolk and M. Watcha (2007). "Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting." Anesth Analg **105**(6): 1615-1628, table of contents.
- Garcia-Botello, S., R. Canovas de Lucas, C. Tornero, B. Escamilla, A. Espi-Macias, P. Esclapez-Valero, B. Flor-Lorente and E. Garcia-Granero (2011). "[Implementation of a perioperative multimodal rehabilitation protocol in elective colorectal surgery. A prospective randomised controlled study]." Cir Esp **89**(3): 159-166.
- Garcia-Miguel, F. J., P. G. Serrano-Aguilar and J. Lopez-Bastida (2003). "Preoperative assessment." Lancet **362**(9397): 1749-1757.
- Garcia Lorenzo y Mateos, A. and J. A. Rodriguez Montes (2008). "Hepatotoxicidad en el paciente crítico. El hígado bajo agresión aguda grave." Nutr Hosp **23**((supl. 2)): 19-24.
- Gardete-Correia, L., J. M. Boavida, J. F. Raposo, A. C. Mesquita, C. Fona, R. Carvalho and S. Massano-Cardoso (2010). "First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study." Diabet Med **27**(8): 879-881.
- Garth, A. K., C. M. Newsome, N. Simmance and T. C. Crowe (2010). "Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in

Referencias

- patients with gastrointestinal cancer." J Hum Nutr Diet **23**(4): 393-401.
- Gastelú, R. J. (2007) "Hormona Antidiurética." Bioanálisis **16**, 18-20.
- Gatt, M., A. D. Anderson, B. S. Reddy, P. Hayward-Sampson, I. C. Tring and J. MacFie (2005). "Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection." Br J Surg **92**(11): 1354-1362.
- Geerling, J. C., J. W. Shin, P. C. Chimenti and A. D. Loewy (2010). "Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem." J Comp Neurol **518**(9): 1460-1499.
- Giannoudis, P. V., C. Abbott, M. Stone, M. C. Bellamy and R. M. Smith (1998). "Fatal systemic inflammatory response syndrome following early bilateral femoral nailing." Intensive Care Med **24**(6): 641-642.
- Giannoudis, P. V., H. Dinopoulos, B. Chalidis and G. M. Hall (2006). "Surgical stress response." Injury **37 Suppl 5**: S3-9.
- Giannoudis, P. V., R. M. Smith, R. E. Banks, A. C. Windsor, R. A. Dickson and P. J. Guillou (1998). "Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma." Br J Surg **85**(7): 986-990.
- Giannoudis, P. V., R. M. Smith, S. L. Perry, A. J. Windsor, R. A. Dickson and M. C. Bellamy (2000). "Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis." Intensive Care Med **26**(8): 1076-1081.
- Gilmore, M. A. (1991). "Phases of wound healing." Dimens Oncol Nurs **5**(3): 32-34.
- Gillies, G. and P. J. Lowry (1982). Corticotropin-releasing hormone and its vasopressin component. Frontiers in Neuroendocrinology. W. F. Ganong and L. Martini. New York, Raven Press. **7**: 45-75.
- Gilliland, H. E., M. A. Armstrong, U. Carabine and T. J. McMurray (1997). "The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery." Anesth Analg **85**(6): 1394-1398.
- Gimpl, G. and F. Fahrenholz (2001). "The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation." Physiol Rev **81**(2): 629-683.
- Giner, M., A. Laviano, M. M. Meguid and J. R. Gleason (1996). "In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists." Nutrition **12**(1): 23-29.
- Giovambattista, A., A. N. Chisari, R. C. Gaillard and E. Spinedi (2000). "Modulatory role of the epineuric system in the neuroendocrine-immune system function." Neuroimmunomodulation **8**(2): 98-106.
- Girod, C. (1890). Introduction à l'étude des glandes endocrines. Paris, SIMEP.
- Girotti, M., T. W. Pace, R. I. Gaylord, B. A. Rubin, J. P. Herman and R. L. Spencer (2006). "Habituation to repeated restraint stress is associated with lack of stress-induced c-fos expression in primary sensory processing areas of the rat brain." Neuroscience **138**(4): 1067-1081.
- Glaser, F., G. A. Sannwald, H. J. Buhr, C. Kuntz, H. Mayer, F. Klee and C. Herfarth (1995). "General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy." Annals of surgery **221**(4): 372-380.
- Glaser, R. and J. K. Kiecolt-Glaser (2005). "Stress-induced immune dysfunction: implications for health." Nat Rev Immunol **5**(3): 243-251.
- Gogenur, I., S. Rosenberg-Adamsen, C. Lie, M. Carstensen, V. Rasmussen and J. Rosenberg (2004). "Relationship between nocturnal hypoxaemia, tachycardia and myocardial ischaemia after major abdominal surgery." Br J Anaesth **93**(3): 333-338.
- Goiburu, M. E., M. M. Goiburu, H. Bianco, J. R. Diaz, F. Alderete, M. C. Palacios, V. Cabral, D. Escobar,

- R. Lopez and D. L. Waitzberg (2006). "The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients." Nutr Hosp **21**(5): 604-610.
- Goncharova, N. D., V. Marenin, T. E. Oganian, A. V. Shmalii, T. N. Bogatyrenko, L. S. Kozina and V. M. Prokopenko (2008). "[Stress, aging, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and reliability of antioxidant enzyme defence]." Adv Gerontol **21**(4): 548-554.
- Goncharova, N. D., T. E. Oganyan and S. A. Smelkova (2006). "Effect of aging on stress reactivity of the adrenal cortex in laboratory primates. Dependence on the time of day." Bull Exp Biol Med **141**(3): 368-371.
- Goodnough, L. T., A. Shander, J. L. Spivak, J. H. Waters, A. J. Friedman, J. L. Carson, E. M. Keating, T. Maddox and R. Spence (2005). "Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient." Anesth Analg **101**(6): 1858-1861.
- Gouin, J. P. and J. K. Kiecolt-Glaser (2011). "The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms." Immunol Allergy Clin North Am **31**(1): 81-93.
- Gouvas, N., E. Tan, A. Windsor, E. Xynos and P. P. Tekkis (2009). "Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update." International journal of colorectal disease **24**(10): 1119-1131.
- Gouvas, N., E. Tan, A. Windsor, E. Xynos and P. P. Tekkis (2009). "Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update." Int J Colorectal Dis **24**(10): 1119-1131.
- Graham, R. C., Jr. and M. J. Karnovsky (1966). "The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique." J Histochem Cytochem **14**(4): 291-302.
- Grande, M., G. F. Tucci, O. Adorasio, A. Barini, F. Rulli, A. Neri, F. Franchi and A. M. Farinon (2002). "Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy." Surgical endoscopy **16**(2): 313-316.
- Grantcharov, T. P. and J. Rosenberg (2001). "Vertical compared with transverse incisions in abdominal surgery." Eur J Surg **167**(4): 260-267.
- Greenall, M. J., M. Evans and A. V. Pollock (1980). "Midline or transverse laparotomy? A random controlled clinical trial. Part I: Influence on healing." The British journal of surgery **67**(3): 188-190.
- Grocott, M. P., M. G. Mythen and T. J. Gan (2005). "Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults." Anesthesia and analgesia **100**(4): 1093-1106.
- Groeneweg, F. L., H. Karst, E. R. de Kloet and M. Joels (2011). "Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response." J Endocrinol **209**(2): 153-167.
- Groeneweg, F. L., H. Karst, E. R. de Kloet and M. Joels (2012). "Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling." Mol Cell Endocrinol **350**(2): 299-309.
- Grol, R. and J. Grimshaw (2003). "From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care." Lancet **362**(9391): 1225-1230.
- Grossi, E. A., P. K. Zakow, G. Ribakove, K. Kallenbach, P. Ursomanno, C. E. Gradek, F. G. Baumann, S. B. Colvin and A. C. Galloway (1999). "Comparison of post-operative pain, stress response, and quality of life in port access vs. standard sternotomy coronary bypass patients." Eur J Cardiothorac Surg **16 Suppl 2**: S39-42.
- Guenaga, K. F., D. Matos and P. Wille-Jorgensen (2011). "Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery." Cochrane Database Syst Rev(9): CD001544.

Referencias

- Guenaga, K. K., D. Matos and P. Wille-Jorgensen (2009). "Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001544.
- Guillou, P. J. (1993). "Biological variation in the development of sepsis after surgery or trauma." Lancet **342**(8865): 217-220.
- Gunka, I., J. Dostalík, L. Martinek, P. Gunkova and M. Mazur (2013). "Impact of blood transfusions on survival and recurrence in colorectal cancer surgery." Indian J Surg **75**(2): 94-101.
- Gustafsson, U. O., M. J. Scott, W. Schwenk, N. Demartines, D. Roulin, N. Francis, C. E. McNaught, J. Macfie, A. S. Liberman, M. Soop, A. Hill, R. H. Kennedy, D. N. Lobo, K. Fearon and O. Ljungqvist (2013). "Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations." World journal of surgery **37**(2): 259-284.
- Gustafsson, U. O., A. Thorell, M. Soop, O. Ljungqvist and J. Nygren (2009). "Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery." Br J Surg **96**(11): 1358-1364.
- Gustafsson, U. O., M. Tiefenthal, A. Thorell, O. Ljungqvist and J. Nygrens (2012). "Laparoscopic-assisted and open high anterior resection within an ERAS protocol." World J Surg **36**(5): 1154-1161.
- Guyton, A. C. and J. E. Hall (2007). Textbook of Medical Physiology, Elsevier Science Health Science Division.
- Habib, A. S. and T. J. Gan (2004). "Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review." Can J Anaesth **51**(4): 326-341.
- Haddad, F., T. Deuse, M. Pham, P. Khazanie, F. Rosso, H. Luikart, H. Valantine, S. Leon, T. A. Vu, S. A. Hunt, P. Oyer and J. G. Montoya "Changing trends in infectious disease in heart transplantation." J Heart Lung Transplant **29**(3): 306-315.
- Haddad, F., T. Deuse, M. Pham, P. Khazanie, F. Rosso, H. Luikart, H. Valantine, S. Leon, T. A. Vu, S. A. Hunt, P. Oyer and J. G. Montoya (2010). "Changing trends in infectious disease in heart transplantation." J Heart Lung Transplant **29**(3): 306-315.
- Halabi, W. J., M. D. Jafari, V. Q. Nguyen, J. C. Carmichael, S. Mills, A. Pigazzi and M. J. Stamos (2013). "Blood transfusions in colorectal cancer surgery: incidence, outcomes, and predictive factors: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program analysis." Am J Surg **206**(6): 1024-1032; discussion 1032-1023.
- Hallet, J., A. Hanif, J. Callum, I. Pronina, D. Wallace, L. Yohanathan, R. McLeod and N. Coburn (2014). "The Impact of Perioperative Iron on the Use of Red Blood Cell Transfusions in Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis." Transfus Med Rev.
- Han-Geurts, I. J., W. C. Hop, N. F. Kok, A. Lim, K. J. Brouwer and J. Jeekel (2007). "Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery." Br J Surg **94**(5): 555-561.
- Hannemann, P., K. Lassen, J. Hausel, S. Nimmo, O. Ljungqvist, J. Nygren, M. Soop, K. Fearon, J. Andersen, A. Revhaug, M. F. von Meyenfeldt, C. H. Dejong and C. Spies (2006). "Patterns in current anaesthesiological peri-operative practice for colonic resections: a survey in five northern-European countries." Acta anaesthesiologica Scandinavica **50**(9): 1152-1160.
- Hannibal, J., D. S. Jessop, J. Fahrenkrug, M. S. Harbuz and P. J. Larsen (1999). "PACAP gene expression in neurons of the rat hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis is induced by endotoxin and interleukin-1beta." Neuroendocrinology **70**(1): 73-82.
- Hans, P., H. Marechal and V. Bonhomme (2008). "Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non-smokers awakening from general anaesthesia at the

- end of a cervical spine surgery." Br J Anaesth **101**(5): 731-737.
- Hansen-Grant, S. M., C. M. Pariante, N. H. Kalin and A. H. Miller (1998). Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. Textbook of Psychopharmacology. A. F. Schatzberg and C. B. Nemeroff. Washington, DC, American Psychiatric Press: 171-194.
- Harper, C. M. and Y. M. Lyles (1988). "Physiology and complications of bed rest." J Am Geriatr Soc **36**(11): 1047-1054.
- Harris, H. E. and A. Raucci (2006). "Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1." EMBO Rep **7**(8): 774-778.
- Hartsell, P. A., R. C. Frazee, J. B. Harrison and R. W. Smith (1997). "Early postoperative feeding after elective colorectal surgery." Arch Surg **132**(5): 518-520; discussion 520-511.
- Hasenberg, T., M. Keese, F. Langle, B. Reibenwein, K. Schindler, A. Herold, G. Beck, S. Post, K. W. Jauch, C. Spies, W. Schwenk and E. Shang (2009). "'Fast-track' colonic surgery in Austria and Germany--results from the survey on patterns in current perioperative practice." Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland **11**(2): 162-167.
- Hasenberg, T., F. Langle, B. Reibenwein, K. Schindler, S. Post, C. Spies, W. Schwenk and E. Shang (2010). "Current perioperative practice in rectal surgery in Austria and Germany." Int J Colorectal Dis **25**(7): 855-863.
- Hasenberg, T., P. Rittler, S. Post, K. W. Jauch, M. Senkal, C. Spies, W. Schwenk and E. Shang (2007). "[A survey of perioperative therapy for elective colon resection in Germany, 2006]." Chirurg **78**(9): 818-826.
- Hasselgren, P., W. J. Hubbard and I. H. Chaudry (2007). Metabolic and Inflammatory Responses to Trauma and Infection. Mastery of Surgery. J. E. Fischer and K. I. Bland, Lippincott Williams & Wilkins. **1**.
- Hausel, J., J. Nygren, M. Lagerkranser, P. M. Hellstrom, F. Hammarqvist, C. Almstrom, A. Lindh, A. Thorell and O. Ljungqvist (2001). "A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients." Anesth Analg **93**(5): 1344-1350.
- Hawley, P. R. (1973). "Causes and prevention of colonic anastomotic breakdown." Dis Colon Rectum **16**(4): 272-277.
- Hazebroek, E. J. (2002). "COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer." Surg Endosc **16**(6): 949-953.
- Hazell, G. G., C. C. Hindmarch, G. R. Pope, J. A. Roper, S. L. Lightman, D. Murphy, A. M. O'Carroll and S. J. Lolait (2012). "G protein-coupled receptors in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei--serpentine gateways to neuroendocrine homeostasis." Front Neuroendocrinol **33**(1): 45-66.
- Hendren, S., A. M. Morris, W. Zhang and J. Dimick (2011). "Early discharge and hospital readmission after colectomy for cancer." Dis Colon Rectum **54**(11): 1362-1367.
- Hendry, P. O., J. Hausel, J. Nygren, K. Lassen, C. H. Dejong, O. Ljungqvist and K. C. Fearon (2009). "Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme." Br J Surg **96**(2): 197-205.
- Henriksen, M. G., I. Hessov, F. Dela, H. V. Hansen, V. Haraldsted and S. A. Rodt (2003). "Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery." Acta Anaesthesiol Scand **47**(2): 191-199.
- Hensler, T., H. Hecker, K. Heeg, C. D. Heidecke, H. Bartels, W. Barthlen, H. Wagner, J. R. Siewert and B. Holzmann (1997). "Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery." Infect Immun **65**(6): 2283-2291.

Referencias

- Herkenham, M. (2005). "Folliculo-stellate (FS) cells of the anterior pituitary mediate interactions between the endocrine and immune systems." Endocrinology **146**(1): 33-34.
- Herman, J. P., H. Figueiredo, N. K. Mueller, Y. Ulrich-Lai, M. M. Ostrander, D. C. Choi and W. E. Cullinan (2003). "Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness." Front Neuroendocrinol **24**(3): 151-180.
- Herroeder, S., S. Pecher, M. E. Schonherr, G. Kaulitz, K. Hahnenkamp, H. Friess, B. W. Bottiger, H. Bauer, M. G. Dijkgraaf, M. E. Durieux and M. W. Hollmann (2007). "Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial." Ann Surg **246**(2): 192-200.
- Hilsabeck, J. R. (1982). "The presacral space as a collector of fluid accumulations following rectal anastomosis: tolerance of rectal anastomosis to closed suction pelvic drainage." Dis Colon Rectum **25**(7): 680-684.
- Hill, A. G., W. Teo, A. Still, B. R. Parry, L. D. Plank and G. L. Hill (1998). "Cellular potassium depletion predisposes to hypokalaemia after oral sodium phosphate." Aust N Z J Surg **68**(12): 856-858.
- Hindelang-Gertner, C., M. E. Stoeckel, A. Porte and F. Stutinsky (1976). "Colchicine effects on neurosecretory neurons and other hypothalamic and hypophysial cells, with special reference to changes in the cytoplasmic membranes." Cell and tissue research **170**(1): 17-41.
- Hjort Jakobsen, D., E. Sonne, L. Basse, T. Bisgaard and H. Kehlet (2004). "Convalescence after colonic resection with fast-track versus conventional care." Scand J Surg **93**(1): 24-28.
- Hoffmann, H. and C. Kettelhack (2012). "[Fast Track Surgery - conditions and challenges in post-surgical treatment]." Therapeutische Umschau. Revue therapeutique **69**(1): 9-13.
- Hogan, B. V., M. B. Peter, H. G. Shenoy, K. Horgan and T. A. Hughes (2011). "Surgery induced immunosuppression." Surgeon **9**(1): 38-43.
- Hole, J., M. Hirsch, E. Ball and C. Meads (2015). "Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis." Lancet.
- Holte, K., J. Andersen, D. H. Jakobsen and H. Kehlet (2009). "Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery." The British journal of surgery **96**(6): 650-654.
- Holte, K., N. B. Foss, J. Andersen, L. Valentiner, C. Lund, P. Bie and H. Kehlet (2007). "Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study." British journal of anaesthesia **99**(4): 500-508.
- Holte, K., N. B. Foss, C. Svensen, C. Lund, J. L. Madsen and H. Kehlet (2004). "Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume." Anesthesiology **100**(2): 281-286.
- Holte, K. and H. Kehlet (2000). "Postoperative ileus: a preventable event." Br J Surg **87**(11): 1480-1493.
- Holte, K. and H. Kehlet (2002). "Epidural anaesthesia and analgesia—effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition." Clin Nutr **21**(3): 199-206.
- Holte, K. and H. Kehlet (2002). "Epidural anaesthesia and analgesia - effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition." Clin Nutr **21**(3): 199-206.
- Holte, K. and H. Kehlet (2002). "Postoperative ileus: progress towards effective management." Drugs **62**(18): 2603-2615.
- Holte, K. and H. Kehlet (2002). "Prevention of postoperative ileus." Minerva Anestesiol **68**(4): 152-156.
- Holte, K. and H. Kehlet (2006). "Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery."

- Journal of the American College of Surgeons **202**(6): 971-989.
- Holte, K. and H. Kehlet (2006). "Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery." J Am Coll Surg **202**(6): 971-989.
- Holte, K., B. Klarskov, D. S. Christensen, C. Lund, K. G. Nielsen, P. Bie and H. Kehlet (2004). "Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study." Ann Surg **240**(5): 892-899.
- Holte, K., K. Nielsen, J. Madsen and H. Kehlet (2004). "Physiologic effects of bowel preparation." Dis Colon Rectum **47**: 1397-1402.
- Holte, K., K. G. Nielsen, J. L. Madsen and H. Kehlet (2004). "Physiologic effects of bowel preparation." Dis Colon Rectum **47**(8): 1397-1402.
- Holte, K., N. E. Sharrock and H. Kehlet (2002). "Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess." Br J Anaesth **89**(4): 622-632.
- Holzer, P. (2004). "Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans." Neurosci Lett **361**(1-3): 192-195.
- Homburger, J. A. and S. E. Meiler (2006). "Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome." Curr Opin Anaesthesiol **19**(4): 423-428.
- Huang, T. J., R. W. Hsu, Y. Y. Li and C. C. Cheng (2005). "Less systemic cytokine response in patients following microendoscopic versus open lumbar discectomy." J Orthop Res **23**(2): 406-411.
- Huber-Lang, M., J. V. Sarma, F. S. Zetoune, D. Rittirsch, T. A. Neff, S. R. McGuire, J. D. Lambris, R. L. Warner, M. A. Flierl, L. M. Hoesel, F. Gebhard, J. G. Younger, S. M. Drouin, R. A. Wetsel and P. A. Ward (2006). "Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway." Nature medicine **12**(6): 682-687.
- Hughes, E. S. (1972). "Asepsis in large-bowel surgery." Ann R Coll Surg Engl **51**(6): 347-356.
- Hughes, M. J., N. T. Ventham, S. McNally, E. Harrison and S. Wigmore (2014). "Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and meta-analysis." JAMA Surg **149**(12): 1224-1230.
- Hume, D. M. (1953). "The neuro-endocrine response to injury: present status of the problem." Ann Surg **138**(4): 548-557.
- Hume, D. M. and R. H. Egdahl (1959). "The importance of the brain in the endocrine response to injury." Ann Surg **150**: 697-712.
- Hyman, N., T. L. Manchester, T. Osler, B. Burns and P. A. Cataldo (2007). "Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think." Ann Surg **245**(2): 254-258.
- Ishida, H., T. Ishiguro, K. Ishibashi, T. Ohsawa, N. Okada, K. Kumamoto and N. Haga (2011). "Curative resection of transverse colon cancer via minilaparotomy." International surgery **96**(1): 6-12.
- Ishikawa, M., M. Nishioka, N. Hanaki, T. Miyauchi, Y. Kashiwagi, H. Ioki, A. Kagawa and Y. Nakamura (2009). "Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries." World J Surg Oncol **7**: 7.
- Iversen, L. H. (2012). "Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark." Dan Med J **59**(4): B4428.
- Iwanaka, T., M. S. Arkovitz, G. Arya and M. M. Ziegler (1997). "Evaluation of operative stress and peritoneal macrophage function in minimally invasive operations." Journal of the American College of Surgeons **184**(4): 357-363.
- Iyer, S., W. B. Saunders and S. Stemkowski (2009). "Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States." J Manag Care Pharm **15**(6): 485-494.

Referencias

- Jacob, M., D. Chappell and M. Rehm (2007). "Clinical update: perioperative fluid management." Lancet **369**: 1984-1986.
- Jacobs, M., J. C. Verdeja and H. S. Goldstein (1991). "Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy)." Surg Laparosc Endosc **1**(3): 144-150.
- Jakobsen, D. H., E. Sonne, J. Andreasen and H. Kehlet (2006). "Convalescence after colonic surgery with fast-track vs conventional care." Colorectal Dis **8**(8): 683-687.
- Jameson, P., J. P. Desborough, A. E. Bryant and G. M. Hall (1997). "The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery." Acta Anaesthesiol Scand **41**(2): 304-308.
- Jankord, R. and J. P. Herman (2008). "Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress." Ann N Y Acad Sci **1148**: 64-73.
- Jensen, R. H., M. Storgaard, R. Vedelsdal and N. Obel (1995). "Impaired neutrophil chemotaxis after cardiac surgery." Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery **29**(3): 115-118.
- Jeschke, M. G., D. Klein and D. N. Herndon (2004). "Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma." Annals of surgery **239**(4): 553-560.
- Jess, P., K. Schultz, K. Bendtzen and O. H. Nielsen (2000). "Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study." Eur J Surg **166**(7): 540-544.
- Jesus, E. C., A. Karliczek, D. Matos, A. A. Castro and A. N. Atallah (2004). "Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery." Cochrane Database Syst Rev(4): CD002100.
- Johnston, P. A. and E. E. Selkurt (1976). "Effect of hemorrhagic shock on renal release of prostaglandin E." The American journal of physiology **230**(3): 831-838.
- Jorgensen, H., J. Wetterslev, S. Moiniche and J. B. Dahl (2000). "Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery." Cochrane Database Syst Rev(4): CD001893.
- Joshi, G. P. and B. O. Ogunnaike (2005). "Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain." Anesthesiol Clin North America **23**(1): 21-36.
- Jottard, K. J., C. van Berlo, L. Jeuken and C. Dejong (2008). "Changes in outcome during implementation of a fast-track colonic surgery project in a university-affiliated general teaching hospital: advantages reached with ERAS (Enhanced Recovery After Surgery project) over a 1-year period." Dig Surg **25**(5): 335-338.
- Jung, B., P. Matthiessen, K. Smedh, E. Nilsson, U. Ransjo and L. Pahlman (2010). "Mechanical bowel preparation does not affect the intramucosal bacterial colony count." Int J Colorectal Dis **25**(4): 439-442.
- Jung, B., L. Pahlman, P. O. Nystrom and E. Nilsson (2007). "Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection." Br J Surg **94**(6): 689-695.
- Kahle, W., W. Platzer and M. Frotscher (2003). Color Atlas and Textbook of Human Anatomy: Nervous system and sensory organs, Thieme.
- Kahokehr, A., T. Sammour, K. Zargar-Shoshtari, L. Thompson and A. G. Hill (2009). "Implementation of ERAS and how to overcome the barriers." Int J Surg **7**(1): 16-19.
- Kahokehr, A., T. Sammour, K. Zargar Shoshtari, M. Taylor and A. G. Hill (2011). "Intraperitoneal local anesthetic improves recovery after colon resection: a double-blinded randomized controlled trial." Ann Surg **254**(1): 28-38.
- Kalsbeek, A., R. van der Spek, J. Lei, E. Endert, R. M. Buijs and E. Fliers (2012). "Circadian rhythms

- in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis." Mol Cell Endocrinol **349**(1): 20-29.
- Kanazi, G. E., J. S. Thompson and N. A. Boskovski (1996). "Effect of epidural analgesia on postoperative ileus after ileal pouch-anal anastomosis." Am Surg **62**(6): 499-502.
- Kariv, Y., C. P. Delaney, A. J. Senagore, E. A. Manilich, J. P. Hammel, J. M. Church, J. Ravas and V. W. Fazio (2007). "Clinical outcomes and cost analysis of a "fast track" postoperative care pathway for ileal pouch-anal anastomosis: a case control study." Dis Colon Rectum **50**(2): 137-146.
- Kariv, Y., C. P. Delaney, A. J. Senagore, E. A. Manilich, J. P. Hammel, J. M. Church, J. Ravas and V. W. Fazio (2007). "Clinical outcomes and cost analysis of a "fast track" postoperative care pathway for ileal pouch-anal anastomosis: a case control study." Diseases of the colon and rectum **50**(2): 137-146.
- Kariv, Y., W. Wang, A. J. Senagore, J. P. Hammel, V. W. Fazio and C. P. Delaney (2006). "Multivariable analysis of factors associated with hospital readmission after intestinal surgery." American journal of surgery **191**(3): 364-371.
- Karliczek, A., E. C. Jesus, D. Matos, A. A. Castro, A. N. Atallah and T. Wiggers (2006). "Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis." Colorectal Dis **8**(4): 259-265.
- Kaska, M., T. Grosmanova, E. Havel and R. Hyspler (2006). "[Preparation of patients for operation with per-oral intake on the day of the planned surgery]." Rozhl Chir **85**(11): 554-559.
- Kaska, M., T. Grosmanova, E. Havel, R. Hyspler, Z. Petrova, M. Brtko, P. Bares, D. Bares, B. Schusterova, L. Pyszkova, V. Tosnerova and M. Sluka (2010). "The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery--a randomized controlled trial." Wien Klin Wochenschr **122**(1-2): 23-30.
- Kastin, A. J., W. Pan, L. M. Maness and W. A. Banks (1999). "Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations." Brain Res **848**(1-2): 96-100.
- Kawasaki, T., M. Ogata, C. Kawasaki, K. Okamoto and T. Sata (2007). "Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery." Br J Anaesth **98**(2): 196-203.
- Keel, M., E. Ecknauer, R. Stocker, U. Ungethum, U. Steckholzer, J. Kenney, H. Gallati, O. Trentz and W. Ertel (1996). "Different pattern of local and systemic release of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in severely injured patients with chest trauma." J Trauma **40**(6): 907-912; discussion 912-904.
- Kehlet, H. (1994). "Postoperative pain relief--what is the issue?" Br J Anaesth **72**(4): 375-378.
- Kehlet, H. (1997). "Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation." Br J Anaesth **78**(5): 606-617.
- Kehlet, H. (1999). "Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage?" World J Surg **23**(8): 801-807.
- Kehlet, H. (2002). "Surgical stress and postoperative outcome-from here to where?" Reg Anesth Pain Med **236**: 47-52.
- Kehlet, H. (2005). "Fast-track colonic surgery: status and perspectives." Recent Results Cancer Res **165**: 8-13.
- Kehlet, H. (2006). "Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome-from here to where?" Reg Anesth Pain Med **31**(1): 47-52.
- Kehlet, H. (2008). "Fast-track colorectal surgery." Lancet **371**(9615): 791-793.
- Kehlet, H. (2008). "Postoperative ileus--an update on preventive techniques." Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol **5**(10): 552-558.

Referencias

- Kehlet, H. (2009). "Multimodal approach to postoperative recovery." Curr Opin Crit Care **15**(4): 355-358.
- Kehlet, H., M. W. Buchler, R. W. Beart, Jr., R. P. Billingham and R. Williamson (2006). "Care after colonic operation--is it evidence-based? Results from a multinational survey in Europe and the United States." J Am Coll Surg **202**(1): 45-54.
- Kehlet, H. and M. Bundgaard-Nielsen (2009). "Goal-directed perioperative fluid management: why, when, and how?" Anesthesiology **110**(3): 453-455.
- Kehlet, H. and J. B. Dahl (1993). "The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment." Anesth Analg **77**(5): 1048-1056.
- Kehlet, H. and J. B. Dahl (2003). "Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery." Lancet **362**(9399): 1921-1928.
- Kehlet, H. and K. Holte (2001). "Review of postoperative ileus." American journal of surgery **182**(5A Suppl): 3S-10S.
- Kehlet, H. and R. H. Kennedy (2006). "Laparoscopic colonic surgery--mission accomplished or work in progress?" Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland **8**(6): 514-517.
- Kehlet, H. and T. Mogensen (1999). "Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme." Br J Surg **86**(2): 227-230.
- Kehlet, H. and H. J. Nielsen (1998). "Impact of laparoscopic surgery on stress responses, immunofunction, and risk of infectious complications." New horizons **6**(2 Suppl): S80-88.
- Kehlet, H. and D. Wilmore (2002). "Multimodal strategy to improve surgical outcome." Am J Surg **183**: 630-641.
- Kehlet, H. and D. Wilmore (2008). "Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery." Ann Surg **248**(2): 189-198.
- Kehlet, H. and D. W. Wilmore (2002). "Multimodal strategies to improve surgical outcome." Am J Surg **183**(6): 630-641.
- Kehlet, H. and D. W. Wilmore (2005). "Fast-track surgery." Br J Surg **92**(1): 3-4.
- Kehlet, H. and D. W. Wilmore (2008). "Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery." Ann Surg **248**(2): 189-198.
- Keller-Wood, M. and M. Dallman (1984). "Corticosteroid inhibition of ACTH secretion." Endocr Rev. **5**: 1-24.
- Kelley, M. C., M. P. Hocking, S. D. Marchand and C. A. Sninsky (1993). "Ketorolac prevents postoperative small intestinal ileus in rats." American journal of surgery **165**(1): 107-111; discussion 112.
- Kendall, S. J., J. Weir, R. Aspinall, D. Henderson and J. Rosson (2000). "Erythrocyte transfusion causes immunosuppression after total hip replacement." Clin Orthop Relat Res(381): 145-155.
- Kennedy, R. H., A. Francis, S. Dutton, S. Love, S. Pearson, J. M. Blazeby, P. Quirke, P. J. Franks and D. J. Kerr (2012). "EnROL: A multicentre randomised trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme." BMC Cancer **12**: 181.
- Kennedy, R. H., E. A. Francis, R. Wharton, J. M. Blazeby, P. Quirke, N. P. West and S. J. Dutton (2014). "Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL." J Clin Oncol **32**(17): 1804-1811.
- Kersten, J. R. and L. A. Fleisher (2006). "Statins: The next advance in cardioprotection?" Anesthesiology **105**(6): 1079-1080.

- Keus, F., J. A. de Jong, H. G. Gooszen and C. J. van Laarhoven (2006). "Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD006231.
- Khan, S., M. Gatt and J. MacFie (2009). "Enhanced recovery programmes and colorectal surgery: does the laparoscope confer additional advantages?" Colorectal Dis **11**(9): 902-908.
- Kheterpal, S., M. O'Reilly, M. J. Englesbe, A. L. Rosenberg, A. M. Shanks, L. Zhang, E. D. Rothman, D. A. Campbell and K. K. Tremper (2009). "Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery." Anesthesiology **110**(1): 58-66.
- Khoo, C. K., C. J. Vickery, N. Forsyth, N. S. Vinall and I. A. Eyre-Brook (2007). "A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer." Ann Surg **245**(6): 867-872.
- Khuri, S. F., W. G. Henderson, J. Daley, O. Jonasson, R. S. Jones, D. A. Campbell, Jr., A. S. Fink, R. M. Mentzer, Jr. and J. E. Steeger (2007). "The patient safety in surgery study: background, study design, and patient populations." J Am Coll Surg **204**(6): 1089-1102.
- Kiecolt-Glaser, J. K., G. G. Page, P. T. Marucha, R. C. MacCallum and R. Glaser (1998). "Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology." Am Psychol **53**(11): 1209-1218.
- Kim, J., V. Konyalian, R. Huynh, R. Mittal, M. Stamos and R. Kumar (2007). "Identification of predictive factors for perioperative blood transfusion in colorectal resection patients." Int J Colorectal Dis **22**(12): 1493-1497.
- King, P. M., J. M. Blazeby, P. Ewings, R. J. Longman, R. M. Kipling, P. J. Franks, J. P. Sheffield, L. B. Evans, M. Soulsby, S. H. Bulley and R. H. Kennedy (2006). "The influence of an enhanced recovery programme on clinical outcomes, costs and quality of life after surgery for colorectal cancer." Colorectal Dis **8**(6): 506-513.
- Kiran, R. P., C. P. Delaney, A. J. Senagore, M. Steel, T. Garafalo and V. W. Fazio (2004). "Outcomes and prediction of hospital readmission after intestinal surgery." J Am Coll Surg **198**(6): 877-883.
- Klafta, J. M. and M. F. Roizen (1996). "Current understanding of patients' attitudes toward and preparation for anesthesia: a review." Anesth Analg **83**(6): 1314-1321.
- Kloosterman, T., B. M. von Blomberg, P. Borgstein, M. A. Cuesta, R. J. Scheper and S. Meijer (1994). "Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy." Surgery **115**(4): 424-428.
- Klos, A., A. J. Tenner, K. O. Johswich, R. R. Ager, E. S. Reis and J. Kohl (2009). "The role of the anaphylatoxins in health and disease." Molecular immunology **46**(14): 2753-2766.
- Kobayashi, M., H. Takahashi, D. N. Herndon, R. B. Pollard and F. Suzuki (2002). "Effect of a combination therapy between IL-12 and soluble IL-4 receptor (sIL-4R) on *Candida albicans* and herpes simplex virus type 1 infections in thermally injured mice." Can J Microbiol **48**(10): 886-894.
- Kohl, B. A. and C. S. Deutschman (2006). "The inflammatory response to surgery and trauma." Curr Opin Crit Care **12**(4): 325-332.
- Koike, K., F. A. Moore, E. E. Moore, R. S. Poggetti, R. M. Tuder and A. Banerjee (1992). "Endotoxin after gut ischemia/reperfusion causes irreversible lung injury." The Journal of surgical research **52**(6): 656-662.
- Koltun, W. A., M. M. Bloomer, A. F. Tilberg, J. F. Seaton, O. Ilahi, G. Rung, R. M. Gifford and G. L. Kauffman, Jr. (1996). "Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response." Am J Surg **171**(1): 68-72; discussion 72-63.

Referencias

- Koller, M., B. Clasbrummel, E. Kollig, M. P. Hahn and G. Muhr (1998). "Major injury induces increased production of interleukin-10 in human granulocyte fractions." Langenbecks Arch Surg **383**(6): 460-465.
- Kondrup, J., H. H. Rasmussen, O. Hamberg and Z. Stanga (2003). "Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials." Clin Nutr **22**(3): 321-336.
- Kononov, A. G. and M. A. Abdullaev (1987). "[Is nasogastric drainage effective in the control of paresis after operations on the colon and rectum?]." Vestn Khir Im I I Grek **139**(9): 58-61.
- Kouba, E. J., E. M. Wallen and R. S. Pruthi (2007). "Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion." Urology **70**(6): 1053-1056.
- Kovac, A. L., T. A. O'Connor, M. H. Pearman, L. J. Kekoler, D. Edmondson, V. L. Baughman, J. J. Angel, C. Campbell, H. G. Jense, M. Mingus, M. B. Shahvari and M. R. Creed (1999). "Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial." Journal of clinical anesthesia **11**(6): 453-459.
- Kraus, K. and J. Fanning (2000). "Prospective trial of early feeding and bowel stimulation after radical hysterectomy." Am J Obstet Gynecol **182**(5): 996-998.
- Krishnamurti, U. and M. W. Steffes (2001). "Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus." Clin Chem **47**(7): 1157-1165.
- Kuhry, E., W. F. Schwenk, R. Gaupset, U. Romild and H. J. Bonjer (2008). "Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection." Cochrane Database Syst Rev(2): CD003432.
- Kunert, M. P. (2009). Stress and Adaptation. Porth Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. R. A. Hannon, C. Pooler and C. M. Porth, Lippincott Williams & Wilkins: 13-16.
- Kuo, L. J., Y. K. Lin, C. C. Chang, C. J. Tai, J. F. Chiou and Y. J. Chang (2014). "Clinical outcomes of robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: comparison with conventional laparoscopy and multifactorial analysis of the learning curve for robotic surgery." Int J Colorectal Dis **29**(5): 555-562.
- Kurbegovic, S., J. Andersen, L. Krenk and H. Kehlet (2015). "Delirium in fast-track colonic surgery." Langenbecks Arch Surg **400**(4): 513-516.
- Kurosawa, S. and M. Kato (2008). "Anesthetics, immune cells, and immune responses." J Anesth **22**(3): 263-277.
- Kurz, A., D. I. Sessler and R. Lenhardt (1996). "Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group." The New England journal of medicine **334**(19): 1209-1215.
- Lamacz, M., M. C. Tonon, E. Louiset, L. Cazin and H. Vaudry (1991). "[The intermediate lobe of the pituitary, model of neuroendocrine communication]." Arch Int Physiol Biochim Biophys **99**(3): 205-219.
- Lanspa, M. J., E. L. Hirshberg, G. D. Phillips, J. Holmen, G. Stoddard and J. Orme (2013). "Moderate glucose control is associated with increased mortality compared with tight glucose control in critically ill patients without diabetes." Chest **143**(5): 1226-1234.
- Larsson, E. L. (1980). "Cyclosporin A and dexamethasone suppress T cell responses by selectively acting at distinct sites of the triggering process." J Immunol **124**(6): 2828-2833.
- Lassen, K., P. Hannemann, O. Ljungqvist, K. Fearon, C. H. Dejong, M. F. von Meyenfildt, J. Hausel, J. Nygren, J. Andersen and A. Revhaug (2005). "Patterns in current perioperative practice: survey of colorectal surgeons in five northern

- European countries." *BMJ* **330**(7505): 1420-1421.
- Lassen, K., J. Kjaeve, T. Fetveit, G. Trano, H. K. Sigurdsson, A. Horn and A. Revhaug (2008). "Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial." *Ann Surg* **247**(5): 721-729.
- Lassen, K., M. Soop, J. Nygren, P. B. Cox, P. O. Hendry, C. Spies, M. F. von Meyenfeldt, K. C. Fearon, A. Revhaug, S. Norderval, O. Ljungqvist, D. N. Lobo and C. H. Dejong (2009). "Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations." *Arch Surg* **144**(10): 961-969.
- Lau, C., E. Phillips, C. Bresee and P. Fleshner (2014). "Early use of low residue diet is superior to clear liquid diet after elective colorectal surgery: a randomized controlled trial." *Ann Surg*. 2014 Oct;260(4):641-7; discussion 647-9 **260**(4): 641-647.
- Lawrence, V. A., J. E. Cornell and G. W. Smetana (2006). "Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians." *Ann Intern Med* **144**(8): 596-608.
- Leaver, H. A., S. R. Craig, P. L. Yap and W. S. Walker (2000). "Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery." *Eur J Clin Invest* **30**(3): 230-238.
- Lee, J. W., K. W. Bang, P. S. Jang, N. G. Chung, B. Cho, D. C. Jeong, H. K. Kim, S. A. Im and G. Y. Lim (2010). "Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction (ACPO) in pediatric hematologic malignancies." *Korean J Hematol* **45**(1): 62-65.
- Lee, L., C. Li, T. Landry, E. Latimer, F. Carli, G. M. Fried and L. S. Feldman (2014). "A systematic review of economic evaluations of enhanced recovery pathways for colorectal surgery." *Ann Surg* **259**(4): 670-676.
- Lejeune, F. J. (2012). "Is surgical trauma prometastatic?" *Anticancer Res* **32**(3): 947-951.
- Lennard, T. W., B. K. Shenton, A. Borzotta, P. K. Donnelly, M. White, L. M. Gerrie, G. Proud and R. M. Taylor (1985). "The influence of surgical operations on components of the human immune system." *Br J Surg* **72**(10): 771-776.
- Lenz, A., G. A. Franklin and W. G. Cheadle (2007). "Systemic inflammation after trauma." *Injury* **38**(12): 1336-1345.
- Leslie, J. B. (2005). "Alvimopan for the management of postoperative ileus." *The Annals of pharmacotherapy* **39**(9): 1502-1510.
- Leslie, J. B., R. MacLaren and T. J. Saclarides (2009). The Evolving Multimodal Management Plan for Postoperative Ileus. *CME 2010 Medscape*. 09/10/2009.
- Leung, E., A. M. Ferjani, N. Stellard and L. S. Wong (2009). "Predicting post-operative mortality in patients undergoing colorectal surgery using P-POSSUM and CR-POSSUM scores: a prospective study." *Int J Colorectal Dis* **24**(12): 1459-1464.
- Leung, K. L., P. B. Lai, R. L. Ho, W. C. Meng, R. Y. Yiu, J. F. Lee and W. Y. Lau (2000). "Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective randomized trial." *Annals of surgery* **231**(4): 506-511.
- Levy, B. F., M. J. Scott, W. J. Fawcett and T. A. Rockall (2009). "23-hour-stay laparoscopic colectomy." *Diseases of the colon and rectum* **52**(7): 1239-1243.
- Lewis, S. J., H. K. Andersen and S. Thomas (2009). "Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis." *J Gastrointest Surg* **13**(3): 569-575.
- Lewis, S. J., M. Egger, P. A. Sylvester and S. Thomas (2001). "Early enteral feeding versus "nil by

Referencias

- mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials." *Bmj* **323**(7316): 773-776.
- Li, M. Z., L. B. Xiao, W. H. Wu, S. B. Yang and S. Z. Li (2012). "Meta-analysis of laparoscopic versus open colorectal surgery within fast-track perioperative care." *Dis Colon Rectum* **55**(7): 821-827.
- Licinio, J. and M. L. Wong (1999). "The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection." *Mol Psychiatry* **4**(4): 317-327.
- Lidder, P. G., G. Sanders, E. Whitehead, W. J. Douie, N. Mellor, S. J. Lewis and K. B. Hosie (2007). "Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial." *Ann R Coll Surg Engl* **89**(4): 418-421.
- Lim, P., O. J. Morris, G. Nolan, S. Moore, B. Draganic and S. R. Smith (2013). "Sham Feeding With Chewing Gum After Elective Colorectal Resectional Surgery: A Randomized Clinical Trial*." *Ann Surg*.
- Lin, E., S. E. Calvano and S. F. Lowry (2000). "Inflammatory cytokines and cell response in surgery." *Surgery* **127**(2): 117-126.
- Lindsetmo, R. O., B. Champagne and C. P. Delaney (2009). "Laparoscopic rectal resections and fast-track surgery: what can be expected?" *Am J Surg* **197**(3): 408-412.
- Lindstrom, D., O. Sadr Azodi, A. Wladis, H. Tonnesen, S. Linder, H. Nasell, S. Ponzer and J. Adami (2008). "Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial." *Ann Surg* **248**(5): 739-745.
- Liu, S., R. Carpenter, D. Mackey, R. Thirlby, S. Rupp, T. Shine, N. Feinglass, P. Metzger, J. Fulmer and S. Smith (1995). "Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery." *Anesthesiology* **83**(4): 757-765.
- Liu, S., R. L. Carpenter and J. M. Neal (1995). "Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome." *Anesthesiology* **82**(6): 1474-1506.
- Liu, S. S., R. L. Carpenter, D. C. Mackey, R. C. Thirlby, S. M. Rupp, T. S. Shine, N. G. Feinglass, P. P. Metzger, J. T. Fulmer and S. L. Smith (1995). "Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery." *Anesthesiology* **83**(4): 757-765.
- Liu, Z., G. Y. Wang, Y. G. Chen, Z. Jiang, Q. C. Tang, L. Yu, S. Muhammad and X. S. Wang "Cost comparison between hand-assisted laparoscopic colectomy and open colectomy." *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **22**(3): 209-213.
- Liu, Z., G. Y. Wang, Y. G. Chen, Z. Jiang, Q. C. Tang, L. Yu, S. Muhammad and X. S. Wang (2012). "Cost comparison between hand-assisted laparoscopic colectomy and open colectomy." *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **22**(3): 209-213.
- Livingston, E. H. and E. P. Passaro, Jr. (1990). "Postoperative ileus." *Digestive diseases and sciences* **35**(1): 121-132.
- Ljungqvist, O. (2009). "Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading." *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* **23**(4): 401-409.
- Ljungqvist, O. and E. Soreide (2003). "Preoperative fasting." *Br J Surg* **90**(4): 400-406.
- Lobo, D. N., K. A. Bostock, K. R. Neal, A. C. Perkins, B. J. Rowlands and S. P. Allison (2002). "Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial." *Lancet* **359**(9320): 1812-1818.
- Lobo, D. N., M. G. Dube, K. R. Neal, S. P. Allison and B. J. Rowlands (2002). "Peri-operative fluid and electrolyte management: a survey of

- consultant surgeons in the UK." Ann R Coll Surg Engl **84**(3): 156-160.
- Loes, D. J., T. J. Barloon, W. T. Yuh, R. L. DeLaPaz and Y. Sato (1991). "MR anatomy and pathology of the hypothalamus." AJR Am J Roentgenol **156**(3): 579-585.
- Lohrer, P., J. Gloddek, A. C. Nagashima, Z. Korali, U. Hopfner, M. P. Pereda, E. Arzt, G. K. Stalla and U. Renner (2000). "Lipopolysaccharide directly stimulates the intrapituitary interleukin-6 production by folliculostellate cells via specific receptors and the p38alpha mitogen-activated protein kinase/nuclear factor-kappaB pathway." Endocrinology **141**(12): 4457-4465.
- Longo, W. E., K. S. Virgo, F. E. Johnson, C. A. Oprian, A. M. Vernava, T. P. Wade, M. A. Phelan, W. G. Henderson, J. Daley and S. F. Khuri (2000). "Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer." Diseases of the colon and rectum **43**(1): 83-91.
- Luckey, A., E. Livingston and Y. Tache (2003). "Mechanisms and treatment of postoperative ileus." Archives of surgery **138**(2): 206-214.
- Lupien, S. J., C. W. Wilkinson, S. Briere, C. Menard, N. M. Ng Ying Kin and N. P. Nair (2002). "The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations." Psychoneuroendocrinology **27**(3): 401-416.
- Lyons, A., J. L. Kelly, M. L. Rodrick, J. A. Mannick and J. A. Lederer (1997). "Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection." Ann Surg **226**(4): 450-458; discussion 458-460.
- Llamas, M., L. Boyle, P. Lynch and S. Arkins (2006). "The acute phase response in the pig (part 2)." The Pig Journal **57**: 30-56.
- Ma, L., L. Wang, K. Ding, G. Liu and D. Zhang (2014). "[Effect of fast tract surgery on immune and inflammatory reaction of elder patients with colorectal cancer]." Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi **17**(12): 1223-1226.
- Macario, A., T. S. Vitez, B. Dunn, T. McDonald and B. Brown (1997). "Hospital costs and severity of illness in three types of elective surgery." Anesthesiology **86**(1): 92-100.
- MacKay, G., U. Ihedioha, A. McConnachie, M. Serpell, R. G. Molloy and P. J. O'Dwyer (2007). "Laparoscopic colonic resection in fast-track patients does not enhance short-term recovery after elective surgery." Colorectal Dis **9**(4): 368-372.
- Madsen, M. T., B. Kucukakin, J. Lykkesfeldt, J. Rosenberg and I. Gogenur (2012). "Oxidative stress response after laparoscopic versus conventional sigmoid resection: a randomized, double-blind clinical trial." Surg Laparosc Endosc Percutan Tech **22**(3): 215-219.
- Maessen, J., C. H. Dejong, J. Hausel, J. Nygren, K. Lassen, J. Andersen, A. G. Kessels, A. Revhaug, H. Kehlet, O. Ljungqvist, K. C. Fearon and M. F. von Meyenfeldt (2007). "A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection." Br J Surg **94**(2): 224-231.
- Maessen, J. M., C. Hoff, K. Jottard, A. G. Kessels, A. J. Bremers, K. Havenga, R. J. Oostenbroek, M. F. von Meyenfeldt and C. H. Dejong (2009). "To eat or not to eat: facilitating early oral intake after elective colonic surgery in the Netherlands." Clin Nutr **28**(1): 29-33.
- Mahdy, A. M., H. F. Galley, M. A. Abdel-Wahed, K. F. el-Korny, S. A. Sheta and N. R. Webster (2002). "Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery." Br J Anaesth **88**(6): 797-802.
- Main, D. S., T. A. Cavender, C. T. Nowels, W. G. Henderson, A. S. Fink and S. F. Khuri (2007). "Relationship of processes and structures of care in general surgery to postoperative outcomes: a qualitative analysis." J Am Coll Surg **204**(6): 1147-1156.

Referencias

- Mala, T. and A. Nesbakken (2008). "Morbidity related to the use of a protective stoma in anterior resection for rectal cancer." Colorectal Dis **10**(8): 785-788.
- Maltby, J. R. (2006). "Fasting from midnight--the history behind the dogma." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **20**(3): 363-378.
- Maninger, N., O. M. Wolkowitz, V. I. Reus, E. S. Epel and S. H. Mellon (2009). "Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS)." Front Neuroendocrinol **30**(1): 65-91.
- Mannick, J. A., M. L. Rodrick and J. A. Lederer (2001). "The immunologic response to injury." J Am Coll Surg **193**(3): 237-244.
- Markiewski, M. M., R. A. DeAngelis and J. D. Lambris (2006). "Liver inflammation and regeneration: two distinct biological phenomena or parallel pathophysiologic processes?" Molecular immunology **43**(1-2): 45-56.
- Marret, E., C. Remy and F. Bonnet (2007). "Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery." Br J Surg **94**(6): 665-673.
- Marret, E., M. Rolin, M. Beaussier and F. Bonnet (2008). "Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery." The British journal of surgery **95**(11): 1331-1338.
- Martin, C., C. Boisson, M. Haccoun, L. Thomachot and J. L. Mege (1997). "Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma." Crit Care Med **25**(11): 1813-1819.
- Martino, P. (2014). "Behavioral aspects of oxytocin: its influence on stress and in social cognition." Panamerican Journal of Neuropsychology **8**(2): 202-216.
- Martling, A. L., T. Holm, L. E. Rutqvist, B. J. Moran, R. J. Heald and B. Cedemark (2000). "Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project." Lancet **356**(9224): 93-96.
- Marusch, F., A. Koch, U. Schmidt, H. Wenisch, M. Ernst, T. Manger, S. Wolff, M. Pross, J. Tautenhahn, I. Gastinger and H. Lippert (2002). "Early postoperative results of surgery for rectal carcinoma as a function of the distance of the tumor from the anal verge: results of a multicenter prospective evaluation." Langenbecks Arch Surg **387**(2): 94-100.
- Mathur, S., L. D. Plank, J. L. McCall, P. Shapkov, K. McIlroy, L. K. Gillanders, A. E. Merrie, J. J. Torrie, F. Pugh, J. B. Koea, I. P. Bissett and B. R. Parry (2010). "Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery." Br J Surg **97**(4): 485-494.
- Matsumoto, T., S. Tsuboi, B. Dolgor, T. Bandoh, T. Yoshida and S. Kitano (2001). "The effect of gases in the intraperitoneal space on cytokine response and bacterial translocation in a rat model." Surgical endoscopy **15**(1): 80-84.
- Mattei, P. and J. L. Rombeau (2006). "Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus." World J Surg **30**(8): 1382-1391.
- Maxson, S., E. A. Lopez, D. Yoo, A. Danilkovitch-Miagkova and M. A. Leroux (2012). "Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair." Stem Cells Transl Med **1**(2): 142-149.
- McCarthy, G. C., S. A. Megalla and A. S. Habib (2010). "Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials." Drugs **70**(9): 1149-1163.
- McDougall, S. J., J. R. Paull, R. E. Widdop and A. J. Lawrence (2000). "Restraint stress : differential cardiovascular responses in Wistar-Kyoto and spontaneously

- hypertensive rats." Hypertension **35**(1 Pt 1): 126-129.
- McEwen, B. S. (2000). "The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance." Brain Res **886**(1-2): 172-189.
- McPhail, M. J., M. Abu-Hilal and C. D. Johnson (2006). "A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery." Br J Surg **93**(9): 1038-1044.
- Meale, P. M. and J. Cushion (2010). "Ten top tips on designing, developing & implementing an enhanced surgical treatment & recovery programme (ESTReP)." Current Anaesthesia & Critical Care **21**(3): 125-128.
- Meiler, S. E. (2006). "Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care." Anesthesiol Clin **24**(2): 255-278.
- Melamed, R., S. Bar-Yosef, G. Shakhar, K. Shakhar and S. Ben-Eliyahu (2003). "Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures." Anesth Analg **97**(5): 1331-1339.
- Melmed, M. (2002). The Pituitary, Blackwell Science.
- Menger, M. D. and B. Vollmar (2004). "Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression?" Langenbecks Arch Surg **389**(6): 475-484.
- Merad, F., J. M. Hay, A. Fingerhut, E. Yahchouchi, Y. Laborde, E. Pelissier, S. Msika and Y. Flamant (1999). "Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. French Association for Surgical Research." Surgery **125**(5): 529-535.
- Merry, C., P. Puri and D. J. Reen (1997). "Effect of major surgery on neutrophil chemotaxis and actin polymerization in neonates and children." J Pediatr Surg **32**(6): 813-817.
- Miedema, B. and J. Johnson (2003). "Methods for decreasing post-operative gut dysmotility." Lancet Oncol **4**(6): 365-372.
- Milsom, J., B. Böhm, K. Hammerhofer, V. Fazio, E. Steiger and P. Elson (1998). "A prospective randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report." J Am Coll Surg **187**(1): 46-54.
- Mochiki, E., T. Nakabayashi, H. Kamimura, N. Haga, T. Asao and H. Kuwano (2002). "Gastrointestinal recovery and outcome after laparoscopy-assisted versus conventional open distal gastrectomy for early gastric cancer." World J Surg **26**(9): 1145-1149.
- Mogensen, T. H. (2009). "Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses." Clin Microbiol Rev **22**(2): 240-273, Table of Contents.
- Moiniche, S., S. Bulow, P. Hesselheldt, A. Hestbaek and H. Kehlet (1995). "Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding, and enforced mobilisation." Eur J Surg **161**(4): 283-288.
- Moiniche, S., H. Kehlet and J. B. Dahl (2002). "A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia." Anesthesiology **96**(3): 725-741.
- Mokart, D., C. Capo, J. L. Blache, J. R. Delpero, G. Houvenaeghel, C. Martin and J. L. Mege (2002). "Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer." Br J Surg **89**(11): 1450-1456.
- Moller, J. T., N. W. Johannessen, K. Espersen, O. Ravlo, B. D. Pedersen, P. F. Jensen, N. H. Rasmussen, L. S. Rasmussen, T. Pedersen, J. B. Cooper and et al. (1993). "Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: II. Perioperative events and postoperative complications." Anesthesiology **78**(3): 445-453.

Referencias

- Moore, F. A., D. V. Feliciano, R. J. Andrassy, A. H. McArdle, F. V. Booth, T. B. Morgenstein-Wagner, J. M. Kellum, Jr., R. E. Welling and E. E. Moore (1992). "Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis." Ann Surg **216**(2): 172-183.
- Moore, F. D., K. H. Olsen and J. D. McMurry (1978). The body cell mass and its supporting environment. Philadelphia, WB Saunders.
- Moore, K. W., R. de Waal Malefyt, R. L. Coffman and A. O'Garra (2001). "Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor." Annu Rev Immunol **19**: 683-765.
- Moraca, R. J., D. G. Sheldon and R. C. Thirlby (2003). "The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice." Ann Surg **238**(5): 663-673.
- Morgan, P. J., C. A. Webster, J. G. Mercer, A. W. Ross, D. G. Hazlerigg, A. MacLean and P. Barrett (1996). "The ovine pars tuberalis secretes a factor(s) that regulates gene expression in both lactotropic and nonlactotropic pituitary cells." Endocrinology **137**(9): 4018-4026.
- Morris, M. S., L. A. Graham, D. I. Chu, J. A. Cannon and M. T. Hawn (2015). "Oral Antibiotic Bowel Preparation Significantly Reduces Surgical Site Infection Rates and Readmission Rates in Elective Colorectal Surgery." Ann Surg.
- Moschos, S. J., H. D. Edington, S. R. Land, U. N. Rao, D. Jukic, J. Shipe-Spotloe and J. M. Kirkwood (2006). "Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses." J Clin Oncol **24**(19): 3164-3171.
- Moudgil, G. C., A. R. Pandya and D. J. Ludlow (1981). "Influence of anaesthesia and surgery on neutrophil chemotaxis." Can Anaesth Soc J **28**(3): 232-238.
- Mucio-Ramírez, J. S. (2007). "La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opioides." REB **26**(4): 121-128.
- Muller, S., M. P. Zalunardo, M. Hubner, P. A. Clavien and N. Demartines (2009). "A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery." Gastroenterology **136**(3): 842-847.
- Myers, B., J. M. McKlveen and J. P. Herman (2012). "Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback." Cell Mol Neurobiol.
- Myers, J. W., B. A. Gilmore, K. A. Powers, P. J. Kim and C. E. Attinger (2015). "The utility of the surgical safety checklist for wound patients." Int Wound J.
- Mynster, T., L. M. Jensen, F. G. Jensen, H. Kehlet and J. Rosenberg (1996). "The effect of posture on late postoperative oxygenation." Anaesthesia **51**(3): 225-227.
- Naber, T. H., T. Schermer, A. de Bree, K. Nusteling, L. Eggink, J. W. Kruijmel, J. Bakkeren, H. van Heereveld and M. B. Katan (1997). "Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications." Am J Clin Nutr **66**(5): 1232-1239.
- Nakamura, M., K. Uchida, M. Akahane, Y. Watanabe, K. Ohtomo and Y. Yamada (2014). "The effects on gastric emptying and carbohydrate loading of an oral nutritional supplement and an oral rehydration solution: a crossover study with magnetic resonance imaging." Anesth Analg **118**(6): 1268-1273.
- Nanavati, A. J., S. Nagral and S. Prabhakar (2014). "Fast-track surgery in India." Natl Med J India **27**(2): 79-83.
- Nast-Kolb, D., C. Waydhas, C. Gippner-Steppert, I. Schneider, A. Trupka, S. Ruchholtz, R. Zettl, L. Schweiberer and M. Jochum (1997). "Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries." J Trauma **42**(3): 446-454; discussion 454-445.

- Nelson, R. (2011). "Oral non-absorbable antibiotics for colorectal surgery." Tech Coloproctol **15**(4): 367-368.
- Nelson, R., S. Edwards and B. Tse (2007). "Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery." Cochrane database of systematic reviews(3): CD004929.
- Nelson, R. L., E. Gladman and M. Barbateskovic (2014). "Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery." Cochrane Database Syst Rev **5**: CD001181.
- Nichols, R. L. and R. E. Condon (1971). "Preoperative preparation of the colon." Surg Gynecol Obstet **132**(2): 323-337.
- Niel-Weise, B. S., P. J. van den Broek, E. M. da Silva and L. A. Silva (2012). "Urinary catheter policies for long-term bladder drainage." The Cochrane database of systematic reviews **8**: CD004201.
- Nielsen, H. J. (1995). "Detrimental effects of perioperative blood transfusion." Br J Surg **82**(5): 582-587.
- Niemi, G. and H. Breivik (1998). "Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline." Acta Anaesthesiol Scand **42**(8): 897-909.
- Niemi, G. and H. Breivik (2002). "Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded cross-over study with and without epinephrine." Anesth Analg **94**(6): 1598-1605.
- Niemi, G. and H. Breivik (2003). "The minimally effective concentration of adrenaline in a low-concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomized, double-blind, dose-finding study." Acta Anaesthesiol Scand **47**(4): 439-450.
- Nisanevich, V., I. Felsenstein, G. Almog, C. Weissman, S. Einav and I. Matot (2005). "Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery." Anesthesiology **103**(1): 25-32.
- Niskanen, M. M. and J. A. Takala (2001). "Use of resources and postoperative outcome." Eur J Surg **167**(9): 643-649.
- Noblett, S. E., D. S. Watson, H. Huong, B. Davison, P. J. Hainsworth and A. F. Horgan (2006). "Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial." Colorectal Dis **8**(7): 563-569.
- Norstrom, A. and H. A. Hansson (1973). "Effects of colchicine on release of neurosecretory material from the posterior pituitary gland of the rat." Z Zellforsch Mikrosk Anat **142**(4): 443-464.
- Novitsky, Y. W., D. R. Czerniach, G. K. Kaban, A. Bergner, K. A. Gallagher, R. A. Perugini and D. E. Litwin (2006). "Immunologic effects of hand-assisted surgery on peritoneal macrophages: comparison to open and standard laparoscopic approaches." Surgery **139**(1): 39-45.
- Novitsky, Y. W., D. E. Litwin and M. P. Callery (2004). "The net immunologic advantage of laparoscopic surgery." Surg Endosc **18**(10): 1411-1419.
- Nuytinck, H. K., X. J. Offermans, K. Kubat and J. A. Goris (1988). "Whole-body inflammation in trauma patients. An autopsy study." Archives of surgery **123**(12): 1519-1524.
- Nuytinck, J. K., R. J. Goris, J. G. Weerts, P. H. Schillings and J. H. Stekhoven (1986). "Acute generalized microvascular injury by activated complement and hypoxia: the basis of the adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure?" Br J Exp Pathol **67**(4): 537-548.

Referencias

- Nygren, J., M. Soop, A. Thorell, S. Efendic, K. S. Nair and O. Ljungqvist (1998). "Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance." Clin Nutr **17**(2): 65-71.
- Nygren, J., M. Soop, A. Thorell, J. Hausel and O. Ljungqvist (2009). "An enhanced-recovery protocol improves outcome after colorectal resection already during the first year: a single-center experience in 168 consecutive patients." Dis Colon Rectum **52**(5): 978-985.
- Nygren, J., J. Thacker, F. Carli, K. C. Fearon, S. Norderval, D. N. Lobo, O. Ljungqvist, M. Soop and J. Ramirez (2013). "Guidelines for Perioperative Care in Elective Rectal/Pelvic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations." World J Surg **37**(2): 285-305.
- Nygren, J., A. Thorell and O. Ljungqvist (2001). "Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **4**(4): 255-259.
- O'Dwyer, P. J., J. R. McGregor, E. W. McDermott, J. J. Murphy and N. J. O'Higgins (1992). "Patient recovery following cholecystectomy through a 6 cm or 15 cm transverse subcostal incision: a prospective randomized clinical trial." Postgrad Med J **68**(804): 817-819.
- O'Keefe, G. E., D. L. Hybki and R. S. Munford (2002). "The G-->A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor-alpha promoter increases the risk for severe sepsis after trauma." J Trauma **52**(5): 817-825; discussion 825-816.
- O'Mahony, J. B., S. B. Palder, J. J. Wood, A. McIrvine, M. L. Rodrick, R. H. Demling and J. A. Mannick (1984). "Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis." The Journal of trauma **24**(10): 869-875.
- O'Neill, R., J. Morales and M. Jule (2012). "Early goal-directed therapy (EGDT) for severe sepsis/septic shock: which components of treatment are more difficult to implement in a community-based emergency department?" The Journal of emergency medicine **42**(5): 503-510.
- O'Sullivan, C. J., N. Hynes, B. Mahendran, E. J. Andrews, G. Avalos, S. Tawfik, A. Lowery and S. Sultan (2006). "Haemoglobin A1c (HbA1C) in non-diabetic and diabetic vascular patients. Is HbA1C an independent risk factor and predictor of adverse outcome?" Eur J Vasc Endovasc Surg **32**(2): 188-197.
- Ogawa, K., M. Hirai, T. Katsube, M. Murayama, K. Hamaguchi, T. Shimakawa, Y. Naritake, T. Hosokawa and T. Kajiwara (2000). "Suppression of cellular immunity by surgical stress." Surgery **127**(3): 329-336.
- Oka, T., K. Oka, T. E. Scammell, C. Lee, J. F. Kelly, F. Nantel, J. K. Elmquist and C. B. Saper (2000). "Relationship of EP(1-4) prostaglandin receptors with rat hypothalamic cell groups involved in lipopolysaccharide fever responses." J Comp Neurol **428**(1): 20-32.
- Olesen, K. L., M. Birch, L. Bardram and F. Burcharth (1984). "Value of nasogastric tube after colorectal surgery." Acta Chir Scand **150**(3): 251-253.
- Ono, S., H. Tsujimoto, S. Hiraki, R. Takahata, M. Kinoshita and H. Mochizuki (2005). "Sex differences in cytokine production and surface antigen expression of peripheral blood mononuclear cells after surgery." Am J Surg **190**(3): 439-444.
- Oppenheim, J. J. and D. Yang (2005). "Alarmins: chemotactic activators of immune responses." Current opinion in immunology **17**(4): 359-365.
- Ordemann, J., C. A. Jacobi, W. Schwenk, R. Stosslein and J. M. Muller (2001). "Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections." Surg Endosc **15**(6): 600-608.
- Padgett, D. A. and R. Glaser (2003). "How stress influences the immune response." Trends Immunol **24**(8): 444-448.
- Page, G. G., W. P. Blakely and S. Ben-Eliyahu (2001). "Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats." Pain **90**(1-2): 191-199.

- Panasiti, V., U. Bottoni, V. Devirgiliis, M. Mancini, M. Rossi, M. Curzio and S. Calvieri (2008). "Intralesional interferon alfa-2b as neoadjuvant treatment for perianal extramammary Paget's disease." J Eur Acad Dermatol Venereol **22**(4): 522-523.
- Pape, H. C., R. E. Schmidt, J. Rice, M. van Griensven, R. das Gupta, C. Krettek and H. Tscherne (2000). "Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden." Crit Care Med **28**(10): 3441-3448.
- Parkin, D. M., F. Bray, J. Ferlay and P. Pisani (2005). "Global cancer statistics, 2002." CA Cancer J Clin **55**(2): 74-108.
- Partrick, D. A., F. A. Moore, E. E. Moore, W. L. Biffi, A. Sauaia and C. C. Barnett, Jr. (1996). "Jack A. Barney Resident Research Award winner. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure." Am J Surg **172**(5): 425-429; discussed 429-431.
- Pasero, C. and J. Belden (2006). "Evidence-based perianesthesia care: accelerated postoperative recovery programs." J Perianesth Nurs **21**(3): 168-176.
- Paun, B. C., S. Cassie, A. R. MacLean, E. Dixon and W. D. Buie (2010). "Postoperative complications following surgery for rectal cancer." Ann Surg **251**(5): 807-818.
- Pearse, R. M., D. A. Harrison, P. James, D. Watson, C. Hinds, A. Rhodes, R. M. Grounds and E. D. Bennett (2006). "Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom." Crit Care **10**(3): R81.
- Pellegrino, L. J. and A. J. Cushman (1967). A stereotaxic atlas of the rat brain. New York, Appleton-Century-Crofts.
- Perez-Castro, C., U. Renner, M. R. Haedo, G. K. Stalla and E. Arzt (2012). "Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology." Physiol Rev **92**(1): 1-38.
- Pergolizzi, J., A. M. Aloisi, A. Dahan, J. Filitz, R. Langford, R. Likar, S. Mercadante, B. Morlion, R. B. Raffa, R. Sabatowski, P. Sacerdote, L. M. Torres and A. A. Weinbroum (2010). "Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile." Pain Pract **10**(5): 428-450.
- Perrone, F., A. C. da-Silva-Filho, I. F. Adorno, N. T. Anabuki, F. S. Leal, T. Colombo, B. D. da Silva, D. B. Dock-Nascimento, A. Damiao and J. E. de Aguiar-Nascimento (2011). "Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial." Nutr J **10**: 66.
- Person, B. and S. D. Wexner (2006). "The management of postoperative ileus." Current problems in surgery **43**(1): 6-65.
- Phan, T. D., H. Ismail, A. G. Heriot and K. M. Ho (2008). "Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review." J Am Coll Surg **207**(6): 935-941.
- Philipson, B. M., E. L. Bokey, J. W. Moore, P. H. Chapuis and E. Bagge (1997). "Cost of open versus laparoscopically assisted right hemicolectomy for cancer." World journal of surgery **21**(2): 214-217.
- Phillips, B., C. Ball, D. Sackett, D. Badenoch, S. Straus, B. Haynes and M. Dawes (2009). "Levels of Evidence and Grades of Recommendations."
- Pirlich, M., T. Schutz, M. Kemps, N. Luhman, G. R. Burmester, G. Baumann, M. Plauth, H. J. Lubke and H. Lochs (2003). "Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease." Dig Dis **21**(3): 245-251.
- Pittet, D., S. Rangel-Frausto, N. Li, D. Tarara, M. Costigan, L. Rempe, P. Jebson and R. P. Wenzel (1995). "Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients." Intensive Care Med **21**(4): 302-309.

Referencias

- Platell, C., N. Barwood and G. Makin (2006). "Randomized clinical trial of bowel preparation with a single phosphate enema or polyethylene glycol before elective colorectal surgery." Br J Surg **93**(4): 427-433.
- Plaut, M. (1979). "The role of cyclic AMP in modulating cytotoxic T lymphocytes. I. In-vivo-generated cytotoxic lymphocytes, but not in vitro-generated cytotoxic lymphocytes, are inhibited by cyclic AMP-active agents." Journal of immunology **123**(2): 692-701.
- Poldermans, D., J. J. Bax, E. Boersma, S. De Hert, E. Eekhout, G. Fowkes, B. Gorenek, M. G. Hennerici, B. lung, M. Kelm, K. P. Kjeldsen, S. D. Kristensen, J. Lopez-Sendon, P. Pelosi, F. Philippe, L. Pierard, P. Ponikowski, J. P. Schmid, O. F. Sellevold, R. Sicari, G. Van den Berghe, F. Vermassen, S. E. Hoeks, I. Vanhorebeek, A. Vahanian, A. Auricchio, C. Ceconi, V. Dean, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, R. Hobbs, P. Kearns, T. McDonag, K. McGregor, B. A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P. A. Sirnes, M. Tendera, P. Vardas, P. Widimsky, R. De Caterina, S. Agewall, N. Al Attar, F. Andreotti, S. D. Anker, G. Baron-Esquivias, G. Berkenboom, L. Chapoutot, R. Cifkova, P. Faggiano, S. Gibbs, H. S. Hansen, L. Iserin, C. W. Israel, R. Kornowski, N. M. Eizagaechearria, M. Pepi, M. Piepoli, H. J. Priebe, M. Scherer, J. Stepinska, D. Taggart and M. Tubaro (2010). "Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)." Eur J Anaesthesiol **27**(2): 92-137.
- Poldermans, D., S. E. Hoeks and H. H. Feringa (2008). "Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery." J Am Coll Cardiol **51**(20): 1913-1924.
- Polk, H. C., Jr., J. Birkmeyer, D. R. Hunt, R. S. Jones, A. D. Whittemore and B. Barraclough (2006). "Quality and safety in surgical care." Ann Surg **243**(4): 439-448.
- Polk, H. C., Jr., W. G. Cheadle, D. H. Livingston, J. L. Rodriguez, K. M. Starko, A. E. Izu, H. S. Jaffe and G. Sonnenfeld (1992). "A randomized prospective clinical trial to determine the efficacy of interferon-gamma in severely injured patients." American journal of surgery **163**(2): 191-196.
- Polle, S. W., J. Wind, J. W. Fuhring, J. Hofland, D. J. Gouma and W. A. Bemelman (2007). "Implementation of a fast-track perioperative care program: what are the difficulties?" Dig Surg **24**(6): 441-449.
- Pollock, R. E. and E. Lotzova (1987). "Surgical-stress-related suppression of natural killer cell activity: a possible role in tumor metastasis." Nat Immun Cell Growth Regul **6**(6): 269-278.
- Pomposelli, J. J., J. K. Baxter, 3rd, T. J. Babineau, E. A. Pomfret, D. F. Driscoll, R. A. Forse and B. R. Bistran (1998). "Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients." JPEN J Parenter Enteral Nutr **22**(2): 77-81.
- Ponec, R. J., M. D. Saunders and M. B. Kimmey (1999). "Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction." N Engl J Med **341**(3): 137-141.
- Popping, D. M., N. Elia, M. Wenk and M. R. Tramer (2013). "Combination of a reduced dose of an intrathecal local anesthetic with a small dose of an opioid: a meta-analysis of randomized trials." Pain **154**(8): 1383-1390.
- Poulain, D. A. and J. B. Wakerley (1982). "Electrophysiology of hypothalamic magnocellular neurones secreting oxytocin and vasopressin." Neuroscience **7**(4): 773-808.
- Poveda Vde, B., E. Z. Martinez and C. M. Galvao (2012). "Active cutaneous warming systems to prevent intraoperative hypothermia: a systematic review." Rev Lat Am Enfermagem **20**(1): 183-191.
- Pretorius, J. P., G. Schlag, H. Redl, W. S. Botha, D. J. Goosen, H. Bosman and A. F. van Eeden (1987). "The 'lung in shock' as a result of

- hypovolemic-traumatic shock in baboons." J Trauma **27**(12): 1344-1353.
- Programme, E. R. P. (2010). Delivering enhanced recovery – Helping patients to get better sooner after surgery. Crown, Department of Health. **2010**: 43.
- Prystowsky, J. B., G. Bordage and J. M. Feinglass (2002). "Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience." Surgery **132**(4): 663-670; discussion 670-662.
- Ptok, H., I. Gastinger, C. Bruns and H. Lippert (2014). "[Treatment reality with respect to laparoscopic surgery of colonic cancer in Germany]." Chirurg.
- Pucher, P. H., R. Aggarwal, M. Qurashi and A. Darzi (2014). "Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on long-term patient survival." Br J Surg **101**(12): 1499-1508.
- Qadan, M., S. A. Gardner, D. S. Vitale, D. Lominadze, I. G. Joshua and H. C. Polk, Jr. (2009). "Hypothermia and surgery: immunologic mechanisms for current practice." Annals of surgery **250**(1): 134-140.
- Quan, N. and M. Herkenham (2002). "Connecting cytokines and brain: a review of current issues." Histol Histopathol **17**(1): 273-288.
- Ragg, J. L., D. A. Watters and G. D. Guest (2009). "Preoperative risk stratification for mortality and major morbidity in major colorectal surgery." Dis Colon Rectum **52**(7): 1296-1303.
- Rahbari, N. N., J. B. Zimmermann, T. Schmidt, M. Koch, M. A. Weigand and J. Weitz (2009). "Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery." The British journal of surgery **96**(4): 331-341.
- Rajagopalan, S., E. Mascha, J. Na and D. I. Sessler (2008). "The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement." Anesthesiology **108**(1): 71-77.
- Ram, E., Y. Sherman, R. Weil, T. Vishne, D. Kravarusic and Z. Dreznik (2005). "Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study." Arch Surg **140**(3): 285-288.
- Ramaswamy, S., M. Rajasekaran and J. S. Bapna (1986). "Role of calcium in prolactin analgesia." Arch Int Pharmacodyn Ther **283**(1): 56-60.
- Ramirez, J. M., J. A. Blasco, J. V. Roig, S. Maeso-Martinez, J. E. Casal, F. Esteban and D. C. Lic (2011). "Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study." BMC Surg **11**: 9.
- Ramírez, J. M., J. A. Blasco, J. V. Roig, S. Maeso-Martínez, J. E. Casal, F. Esteban and D. C. Lic (2011). "Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study." BMC Surg **11**: 9.
- Rangel-Frausto, M. S., D. Pittet, M. Costigan, T. Hwang, C. S. Davis and R. P. Wenzel (1995). "The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study." Jama **273**(2): 117-123.
- Raue, W., O. Haase, T. Junghans, M. Scharfenberg, J. M. Muller and W. Schwenk (2004). "'Fast-track' multimodal rehabilitation program improves outcome after laparoscopic sigmoidectomy: a controlled prospective evaluation." Surg Endosc **18**(10): 1463-1468.
- Rawlinson, A., P. Kang, J. Evans and A. Khanna (2011). "A systematic review of enhanced recovery protocols in colorectal surgery." Ann R Coll Surg Engl **93**(8): 583-588.
- Ready, L. B. (1999). "Acute pain: lessons learned from 25,000 patients." Regional anesthesia and pain medicine **24**(6): 499-505.
- Reiche, E. M., S. O. Nunes and H. K. Morimoto (2004). "Stress, depression, the immune system, and cancer." Lancet Oncol **5**(10): 617-625.
- Reichlin, S. (1999). "Neuroendocrinology of infection and the innate immune system." Recent Prog Horm Res **54**: 133-181; discussion 181-133.

Referencias

- Ren, L., D. Zhu, Y. Wei, X. Pan, L. Liang, J. Xu, Y. Zhong, Z. Xue, L. Jin, S. Zhan, W. Niu, X. Qin and Z. Wu (2012). "Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial." World J Surg **36**(2): 407-414.
- Renaud, L. P. and C. W. Bourque (1991). "Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin." Prog Neurobiol **36**(2): 131-169.
- Retchin, S. M., L. Penberthy, C. Desch, R. Brown, B. Jerome-D'Emilia and D. Clement (1997). "Perioperative management of colon cancer under Medicare risk programs." Arch Intern Med **157**(16): 1878-1884.
- Reul, J. M. and E. R. de Kloet (1985). "Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation." Endocrinology **117**(6): 2505-2511.
- Reza, M. M., J. A. Blasco, E. Andradas, R. Cantero and J. Mayol (2006). "Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer." Br J Surg **93**(8): 921-928.
- Richardson, A. P. and J. A. Tayek (2002). "Type 2 diabetic patients may have a mild form of an injury response: a clinical research center study." Am J Physiol Endocrinol Metab **282**(6): E1286-1290.
- Riddle, P. R. and M. C. Berenbaum (1967). "Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohaemagglutinin." Lancet **1**(7493): 746-748.
- Riede, U. N. and M. Werner (2004). Color Atlas of Pathology: Pathologic Principles, Associated Diseases, Sequelae, Georg Thieme Verlag.
- Rigg, J. R., K. Jamrozik, P. S. Myles, B. S. Silbert, P. J. Peyton, R. W. Parsons and K. S. Collins (2002). "Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial." Lancet **359**(9314): 1276-1282.
- Rivers, E., B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson and M. Tomlanovich (2001). "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." The New England journal of medicine **345**(19): 1368-1377.
- Rivest, S. (2001). "How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis." Psychoneuroendocrinology **26**(8): 761-788.
- Rodgers, A., N. Walker, S. Schug, A. McKee, H. Kehlet, A. van Zundert, D. Sage, M. Futter, G. Saville, T. Clark and S. MacMahon (2000). "Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials." Bmj **321**(7275): 1493.
- Rodriguez-Cuellar, E., P. Ruiz Lopez, M. Romero Simo, J. I. Landa Garcia, J. V. Roig Vila and H. Ortiz Hurtado (2010). "[Analysis of the quality of surgical treatment of colorectal cancer, in 2008. A national study]." Cir Esp **88**(4): 238-246.
- Roig, J. V., A. Garcia-Fadrique, C. Redondo, F. L. Villalba, A. Salvador and J. Garcia-Armengol (2009). "Perioperative care in colorectal surgery: current practice patterns and opinions." Colorectal Dis **11**(9): 976-983.
- Roig, J. V., R. Rodriguez-Carrillo, J. Garcia-Armengol, F. L. Villalba, A. Salvador, C. Sancho, P. Albors, F. Puchades and C. Fuster (2007). "[Multimodal rehabilitation in colorectal surgery. On resistance to change in surgery and the demands of society]." Cir Esp **81**(6): 307-315.
- Rosenberg, J., G. Wildschiodtz, M. H. Pedersen, F. von Jessen and H. Kehlet (1994). "Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern." Br J Anaesth **72**(2): 145-150.
- Rosso, L. and J. M. Mienville (2009). "Pituitary modulation of neurohormone output." Glia **57**(3): 235-243.
- Roumen, R. M., T. Hendriks, J. van der Ven-Jongekrijg, G. A. Nieuwenhuijzen, R. W. Sauerwein, J. W.

- van der Meer and R. J. Goris (1993). "Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure." Ann Surg **218**(6): 769-776.
- Rowell, K. S., F. E. Turrentine, M. M. Hutter, S. F. Khuri and W. G. Henderson (2007). "Use of national surgical quality improvement program data as a catalyst for quality improvement." J Am Coll Surg **204**(6): 1293-1300.
- Rusch, D., C. Arndt, H. Martin and P. Kranke (2007). "The addition of dexamethasone to dolasetron or haloperidol for treatment of established postoperative nausea and vomiting." Anaesthesia **62**(8): 810-817.
- Russ, S., S. Rout, J. Caris, J. Mansell, R. Davies, E. Mayer, K. Moorthy, A. Darzi, C. Vincent and N. Sevdalis (2015). "Measuring variation in use of the WHO surgical safety checklist in the operating room: a multicenter prospective cross-sectional study." J Am Coll Surg **220**(1): 1-11 e14.
- Russ, S. J., N. Sevdalis, K. Moorthy, E. K. Mayer, S. Rout, J. Caris, J. Mansell, R. Davies, C. Vincent and A. Darzi (2015). "A qualitative evaluation of the barriers and facilitators toward implementation of the WHO surgical safety checklist across hospitals in England: lessons from the "Surgical Checklist Implementation Project". " Ann Surg **261**(1): 81-91.
- Russell, J. A., J. J. Ronco, D. Lockhat, A. Belzberg, M. Kiess and P. M. Dodek (1990). "Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in nonsurvivors of the adult respiratory distress syndrome." The American review of respiratory disease **141**(3): 659-665.
- Rutledge, R. (1998). "An analysis of 25 Milliman & Robertson guidelines for surgery: data-driven versus consensus-derived clinical practice guidelines." Ann Surg **228**(4): 579-587.
- Sada, F., A. Krasniqi, A. Hamza, A. Gecaj-Gashi, B. Bicaj and F. Kavaja (2014). "A randomized trial of preoperative oral carbohydrates in abdominal surgery." BMC Anesthesiol **14**: 93.
- Sagar, P. M., M. N. Hartley, J. Macfie, B. Mancey-Jones, P. Sedman and J. May (1995). "Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection." Dis Colon Rectum **38**(3): 254-258.
- Sakai, H., J. C. Daniels, S. R. Lewis, J. B. Lynch, D. L. Larson and S. E. Ritzmann (1972). "Reversible alterations of nucleic acid synthesis in lymphocytes after thermal burns." Journal of the Reticuloendothelial Society **11**(1): 19-28.
- Salmon, J. E., J. C. Edberg, N. L. Brogle and R. P. Kimberly (1992). "Allelic polymorphisms of human Fc gamma receptor IIA and Fc gamma receptor IIIB. Independent mechanisms for differences in human phagocyte function." J Clin Invest **89**(4): 1274-1281.
- Salo, M. (1992). "Effects of anaesthesia and surgery on the immune response." Acta Anaesthesiol Scand **36**(3): 201-220.
- Salvans, S., M. J. Gil-Egea, M. A. Martinez-Serrano, E. Bordoy, S. Perez, M. Pascual, S. Alonso, D. Pares, R. Courtier, M. Pera and L. Grande (2010). "[Multimodal (fast-track) rehabilitation in elective colorectal surgery: evaluation of the learning curve with 300 patients]." Cirugia espanola **88**(2): 85-91.
- Sammour, T., A. Kahokehr, S. Chan, R. J. Booth and A. G. Hill (2010). "The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis." The Journal of surgical research **164**(1): 28-37.
- Sammour, T., K. Zargar-Shoshtari, A. Bhat, A. Kahokehr and A. G. Hill (2010). "A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-effective intervention in elective colonic surgery." The New Zealand medical journal **123**(1319): 61-70.
- Sánchez Hernández, F. (1988). Estudio del núcleo Paraventricular del Hipotálamo en diversos estados experimentales. Facultad de Medicina, Salamanca.
- Sánchez, P. T., R. Sirera, G. Peiró and F. Palmero (2008). "Estrés, depresión, inflamación y dolor." REME XI(28).

Referencias

- Sanders, G., S. J. Mercer, K. Saeb-Parsey, M. A. Akhavani, K. B. Hosie and A. W. Lambert (2001). "Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery." Br J Surg **88**(10): 1363-1365.
- Sanders, R. D. and M. Maze (2010). "Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: can anaesthesia be therapeutic?" Eur J Anaesthesiol **27**(1): 3-5.
- Sarma, J. V. and P. A. Ward (2011). "The complement system." Cell and tissue research **343**(1): 227-235.
- Sato, C., H. Shibuya, M. Nishino, A. Maeda, N. Shimakawa and T. Okada (2012). "[Effects of preoperative oral carbohydrate administration on gastric contents]." Masui **61**(8): 810-813.
- Sauer, A. M., C. Kalkman and D. van Dijk (2009). "Postoperative cognitive decline." J Anesth **23**(2): 256-259.
- Scharfenberg, M., W. Raue, T. Junghans and W. Schwenk (2007). "'Fast-track' rehabilitation after colonic surgery in elderly patients--is it feasible?" Int J Colorectal Dis **22**(12): 1469-1474.
- Scheeren, T. W., C. Wiesenack, H. Gerlach and G. Marx (2013). "Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study." Journal of clinical monitoring and computing **27**(3): 225-233.
- Schietroma, M., F. Carlei, L. Franchi, C. Mazzotta, A. Sozio, N. J. Lygidakis and G. Amicucci (2004). "A comparison of serum interleukin-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy." Hepato-gastroenterology **51**(60): 1595-1599.
- Schietroma, M., F. Carlei, E. Lezoche, A. Agnifili, G. N. Enang, S. Mattucci, S. Minervini and N. J. Lygidakis (2001). "Evaluation of immune response in patients after open or laparoscopic cholecystectomy." Hepato-gastroenterology **48**(39): 642-646.
- Schiffnert, T. L., G. K. Grunwald, W. G. Henderson, D. Main and S. F. Khuri (2007). "Relationship of processes and structures of care in general surgery to postoperative outcomes: a hierarchical analysis." J Am Coll Surg **204**(6): 1166-1177.
- Schilling, P. L., J. B. Dimick and J. D. Birkmeyer (2008). "Prioritizing quality improvement in general surgery." J Am Coll Surg **207**(5): 698-704.
- Schmied, H., A. Kurz, D. I. Sessler, S. Kozek and A. Reiter (1996). "Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty." Lancet **347**(8997): 289-292.
- Schneemilch, C. E., A. Ittenson, S. Ansorge, T. Hachenberg and U. Bank (2005). "Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery." Journal of clinical anaesthesia **17**(7): 517-527.
- Schneider, C. P., M. G. Schwacha and I. H. Chaudry (2006). "Influence of gender and age on T-cell responses in a murine model of trauma-hemorrhage: differences between circulating and tissue-fixed cells." J Appl Physiol **100**(3): 826-833.
- Schneider, E. B., O. Hyder, B. S. Brooke, J. Efron, J. L. Cameron, B. H. Edil, R. D. Schulick, M. A. Choti, C. L. Wolfgang and T. M. Pawlik (2012). "Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors." J Am Coll Surg **214**(4): 390-398; discussion 398-399.
- Schneider, S. M., P. Veyres, X. Pivot, A. M. Soummer, P. Jambou, J. Filippi, E. van Obberghen and X. Hebuterne (2004). "Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections." Br J Nutr **92**(1): 105-111.

- Schoetz, D. J., Jr., M. Bockler, M. S. Rosenblatt, S. Malhotra, P. L. Roberts, J. J. Murray, J. A. Collier and L. C. Rusin (1997). "'Ideal' length of stay after colectomy: whose ideal?" Dis Colon Rectum **40**(7): 806-810.
- Scholl, R., A. Bekker and R. Babu (2012). "Neuroendocrine and Immune Responses to Surgery." The Internet Journal of Anesthesiology **30** DOI: 10.5580/2b9a.
- Schricker, T., R. Gougeon, L. Eberhart, L. Wykes, L. Mazza, G. Carvalho and F. Carli (2005). "Type 2 diabetes mellitus and the catabolic response to surgery." Anesthesiology **102**(2): 320-326.
- Schumann, R. and D. M. Polaner (1999). "Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting." Anesth Analg **89**(3): 796-797.
- Schünke, M., E. Schulte and U. Schumacher (2011). Prometheus Texto y Atlas de Anatomía. Buenos Aires, Panamericana.
- Schuster, R., N. Grewal, G. C. Greaney and K. Waxman (2006). "Gum chewing reduces ileus after elective open sigmoid colectomy." Arch Surg **141**(2): 174-176.
- Schwandner, O., T. H. Schiedeck, C. Killaitis and H. P. Bruch (1999). "A case-control-study comparing laparoscopic versus open surgery for rectosigmoidal and rectal cancer." Int J Colorectal Dis **14**(3): 158-163.
- Schwartz, Y., R. Avraham, M. Benish, E. Rosenne and S. Ben-Eliyahu (2008). "Prophylactic IL-12 treatment reduces postoperative metastasis: mediation by increased numbers but not cytotoxicity of NK cells." Breast cancer research and treatment **107**(2): 211-223.
- Schwenk, W., N. Gunther, P. Wendling, M. Schmid, W. Probst, K. Kipfmüller, B. Rumstadt, M. K. Walz, R. Engemann and T. Junghans (2008). "'Fast-track' rehabilitation for elective colonic surgery in Germany--prospective observational data from a multi-centre quality assurance programme." Int J Colorectal Dis **23**(1): 93-99.
- Schwenk, W., J. Neudecker and O. Haase (2014). "[Current evidence for laparoscopic surgery of colonic cancer.]" Chirurg.
- Schwenk, W., J. Neudecker, W. Raue, O. Haase and J. M. Müller (2006). "'Fast-track' rehabilitation after rectal cancer resection." Int J Colorectal Dis **21**(6): 547-553.
- Seekamp, A., M. Jochum, M. Ziegler, M. van Griensven, M. Martin and G. Regel (1998). "Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion." The Journal of trauma **44**(5): 874-882.
- Sehapayak, S., M. McNatt, H. G. Carter, W. Bailey and A. Baldwin, Jr. (1973). "Continuous sump-suction drainage of the pelvis after low anterior resection: a reappraisal." Dis Colon Rectum **16**(6): 485-489.
- Selye, H. (1946). "The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation." J Clin Endocrinol Metab **6**: 117-230.
- Selye, H. (1951). "The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation." Am J Med **10**(5): 549-555.
- Senagore, A. J. and C. P. Delaney (2006). "A critical analysis of laparoscopic colectomy at a single institution: lessons learned after 1000 cases." American journal of surgery **191**(3): 377-380.
- Senagore, A. J., T. Emery, M. Luchtefeld, D. Kim, N. Dujovny and R. Hoedema (2009). "Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program." Dis Colon Rectum **52**(12): 1935-1940.
- Serclova, Z., P. Dytrych, J. Marvan, K. Nova, Z. Hankeova, O. Ryska, Z. Slegrova, L. Buresova, L. Travnikova and F. Antos (2009). "Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study (Clinical Trials Gov Identifier no. NCT00123456)." Clin Nutr **28**(6): 618-624.

Referencias

- Sessler, D. I. (2001). "Complications and treatment of mild hypothermia." Anesthesiology **95**(2): 531-543.
- Shafiq, N., S. Malhotra and P. Pandhi (2002). "Effect of cyclooxygenase inhibitors in postoperative ileus: an experimental study." Methods and findings in experimental and clinical pharmacology **24**(5): 275-278.
- Shafir, M., J. G. Bekesi, A. Papatestas, G. Slater and A. H. Aufses, Jr. (1980). "Preoperative and postoperative immunological evaluation of patients with colorectal cancer." Cancer **46**(4): 700-705.
- Shao, Y., L. L. Zou, Q. H. Zhou, D. S. Zhong, F. J. Guo and L. Ma (2014). "Fast-track surgery for gastroenteric neoplasms: a meta-analysis." Tumori **100**(5): 197e-203e.
- Sheeran, P. and G. M. Hall (1997). "Cytokines in anaesthesia." Br J Anaesth **78**(2): 201-219.
- Sheetz, K. H., S. A. Waits, R. W. Krell, A. M. Morris, M. J. Englesbe, A. Mullard, D. A. Campbell and S. Hendren (2014). "Complication rates of ostomy surgery are high and vary significantly between hospitals." Dis Colon Rectum **57**(5): 632-637.
- Shenkin, A., W. D. Fraser, J. Series, F. P. Winstanley, A. C. McCartney, H. J. Burns and J. Van Damme (1989). "The serum interleukin 6 response to elective surgery." Lymphokine Res **8**(2): 123-127.
- Shiomi, A., Y. Kinugasa, T. Yamaguchi, H. Tomioka and H. Kagawa (2014). "Robot-assisted rectal cancer surgery: short-term outcomes for 113 consecutive patients." Int J Colorectal Dis.
- Shirakawa, T., A. Tokunaga and M. Onda (1998). "Release of immunosuppressive substances after gastric resection is more prolonged than after mastectomy in humans." Int Surg **83**(3): 210-214.
- Short, V., G. Herbert, R. Perry, C. Atkinson, A. R. Ness, C. Penfold, S. Thomas, H. K. Andersen and S. J. Lewis (2015). "Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function." Cochrane Database Syst Rev **2**: CD006506.
- Shpata, V., I. Ohri, T. Nurka and X. Prendushi (2015). "The prevalence and consequences of malnutrition risk in elderly Albanian intensive care unit patients." Clin Interv Aging **10**: 481-486.
- Sietses, C., M. J. Wiezer, Q. A. Eijsbouts, R. H. Beelen, P. A. van Leeuwen, B. M. von Blomberg, S. Meijer and M. A. Cuesta (1999). "A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication." Surgery **126**(1): 5-9.
- Simmons, D. M. and L. W. Swanson (2009). "Comparison of the spatial distribution of seven types of neuroendocrine neurons in the rat paraventricular nucleus: toward a global 3D model." J Comp Neurol **516**(5): 423-441.
- Simmons, P. S., J. M. Miles, J. E. Gerich and M. W. Haymond (1984). "Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range." J Clin Invest **73**(2): 412-420.
- Simorov, A., J. Thompson and D. Oleynikov (2014). "Alvimopan reduces length of stay and costs in patients undergoing segmental colonic resections: results from multicenter national administrative database." Am J Surg **208**(6): 919-925.
- Singer, A. J. and R. A. Clark (1999). "Cutaneous wound healing." N Engl J Med **341**(10): 738-746.
- Singh, P. P., S. Srinivasa, S. Bambarawana, D. P. Lemanu, A. A. Kahokehr, K. Zargar-Shoshtari and A. G. Hill (2012). "Perioperative use of statins in elective colectomy." Dis Colon Rectum **55**(2): 205-210.
- Sirera, R., P. T. Sánchez and C. Camps (2006). "Inmunología, estrés, depresión y cáncer." Psicooncología **3**(1): 35-48.
- Slewa-Younan, S., A. M. Green, I. J. Baguley, J. A. Gurka and J. E. Marosszeky (2004). "Sex

- differences in injury severity and outcome measures after traumatic brain injury." Arch Phys Med Rehabil **85**(3): 376-379.
- Slim, K., R. Flamein and C. Brugere (2004). "[Preoperative bowel preparation--is it useful?]." J Chir (Paris) **141**(5): 285-292.
- Slim, K., E. Vicaut, M. V. Launay-Savary, C. Contant and J. Chipponi (2009). "Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery." Ann Surg **249**(2): 203-209.
- Slim, K., E. Vicaut, Y. Panis and J. Chipponi (2004). "Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation." Br J Surg **91**(9): 1125-1130.
- Smart, N. J., P. White, A. S. Allison, J. B. Ockrim, R. H. Kennedy and N. K. Francis (2012). "Deviation and failure of enhanced recovery after surgery following laparoscopic colorectal surgery: early prediction model." Colorectal Dis **14**(10): e727-734.
- Smedley, F., T. Bowling, M. James, E. Stokes, C. Goodger, O. O'Connor, C. Oldale, P. Jones and D. Silk (2004). "Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care." Br J Surg **91**(8): 983-990.
- Smith, A. F. and A. J. Pittaway (2003). "Premedication for anxiety in adult day surgery." Cochrane Database Syst Rev(1): CD002192.
- Smith, I., P. Kranke, I. Murat, A. Smith, G. O'Sullivan, E. Soreide, C. Spies and B. in't Veld (2011). "Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology." Eur J Anaesthesiol **28**(8): 556-569.
- Smith, J. S., Jr., F. C. Frankenfield and W. W. Souba (2006). Nutrition and Metabolism. Greenfield's Surgery: SCIENTIFIC PRINCIPLES AND PRACTICE. M. W. Mulholland, K. D. Lillemoe, G. M. Doherty, R. V. Maier and G. R. Upchurch, Jr. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. **1**: 54-75.
- Smith, R. K., R. B. Broach, T. L. Hedrick, N. N. Mahmoud and E. C. Paulson (2014). "Impact of BMI on postoperative outcomes in patients undergoing proctectomy for rectal cancer: a national surgical quality improvement program analysis." Dis Colon Rectum **57**(6): 687-693.
- Smith, R. M. and P. V. Giannoudis (1998). "Trauma and the immune response." J R Soc Med **91**(8): 417-420.
- Smith, S. M. and W. W. Vale (2006). "The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress." Dialogues Clin Neurosci **8**(4): 383-395.
- Smith, S. R., J. C. Connolly, P. W. Crane and O. J. Gilmore (1982). "The effect of surgical drainage materials on colonic healing." Br J Surg **69**(3): 153-155.
- Smyth, M. J., M. Taniguchi and S. E. Street (2000). "The anti-tumor activity of IL-12: mechanisms of innate immunity that are model and dose dependent." J Immunol **165**(5): 2665-2670.
- Soni, N. (2009). "British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP): Cassandra's view." Anaesthesia **64**(3): 235-238.
- Soop, M., G. L. Carlson, J. Hopkinson, S. Clarke, A. Thorell, J. Nygren and O. Ljungqvist (2004). "Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol." Br J Surg **91**(9): 1138-1145.
- Soop, M., J. Nygren, P. Myrenfors, A. Thorell and O. Ljungqvist (2001). "Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance." Am J Physiol Endocrinol Metab **280**(4): E576-583.
- Soop, M., J. Nygren, A. Thorell, L. Weidenhielm, M. Lundberg, F. Hammarqvist and O. Ljungqvist

Referencias

- (2004). "Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery." Clin Nutr **23**(4): 733-741.
- Soreide, E., L. I. Eriksson, G. Hirlekar, H. Eriksson, S. W. Henneberg, R. Sandin and J. Raeder (2005). "Pre-operative fasting guidelines: an update." Acta Anaesthesiol Scand **49**(8): 1041-1047.
- Sorensen, L. S., O. Thorlacius-Ussing, E. B. Schmidt, H. H. Rasmussen, S. Lundbye-Christensen, P. C. Calder and K. Lindorff-Larsen (2014). "Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery." Br J Surg **101**(2): 33-42.
- Sorensen, L. T., T. Karlsmark and F. Gottrup (2003). "Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial." Ann Surg **238**(1): 1-5.
- Sosada, K., M. Wiewiora, J. Piecuch and W. Zurawinski (2013). "Fast track in large intestine surgery - review of randomized clinical trials." Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne **8**(1): 1-7.
- Spanjersberg, W. R., J. Reurings, F. Keus and C. J. van Laarhoven (2011). "Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery." Cochrane Database Syst Rev(2): CD007635.
- Spiegel, B. M., M. Kaneshiro, M. M. Russell, A. Lin, A. Patel, V. C. Tashjian, V. Zegarski, D. Singh, S. E. Cohen, M. W. Reid, C. B. Whitman, J. Talley, B. M. Martinez and W. Kaiser (2014). "Validation of an acoustic gastrointestinal surveillance biosensor for postoperative ileus." J Gastrointest Surg **18**(10): 1795-1803.
- Spinelli, A., P. Bazzi, M. Sacchi, S. Danese, G. Fiorino, A. Malesci, L. Gentilini, G. Poggioli and M. Montorsi (2013). "Short-term outcomes of laparoscopy combined with enhanced recovery pathway after ileocecal resection for Crohn's disease: a case-matched analysis." J Gastrointest Surg **17**(1): 126-132.
- Squire, L. R., F. E. Bloom, S. K. McConnell, J. L. Roberts, N. C. Spitzer and M. J. Zigmond (2003). Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press.
- Stahel, P. F., M. A. Flierl and E. E. Moore (2010). "'Metabolic staging' after major trauma - a guide for clinical decision making?" Scand J Trauma Resusc Emerg Med **18**: 34.
- Steinbrook, R. A. (1998). "Epidural anesthesia and gastrointestinal motility." Anesth Analg **86**(4): 837-844.
- Stephen, A. E. and D. L. Berger (2003). "Shortened length of stay and hospital cost reduction with implementation of an accelerated clinical care pathway after elective colon resection." Surgery **133**(3): 277-282.
- Sterling, P. and J. Eyer (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. Handbook of Life Stress, Cognition and Health. S. Fisher and J. Reason, Wiley: 629-649.
- Sternberger, L. A., P. H. Hardy, Jr., J. J. Cuculis and H. G. Meyer (1970). "The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes." J Histochem Cytochem **18**(5): 315-333.
- Stevenson, G. W., S. C. Hall, S. Rudnick, F. L. Seleny and H. C. Stevenson (1990). "The effect of anesthetic agents on the human immune response." Anesthesiology **72**(3): 542-552.
- Stipa, F., M. Barreca, G. Lucandri, E. Fernades, P. Mercantini, L. Meli and V. Ziparo (2000). "[Transverse minilaparotomy as an access route in right colon disease: a valid alternative to midline laparotomy]." Chirurgia italiana **52**(1): 91-96.
- Stratton, R. J. and M. Elia (2007). "Who benefits from nutritional support: what is the evidence?" Eur J Gastroenterol Hepatol **19**(5): 353-358.

- Stricker, E. M. and A. F. Sved (2002). "Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals." Physiol Behav **77**(4-5): 731-736.
- Stuart, P. C. (2006). "The evidence base behind modern fasting guidelines." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **20**(3): 457-469.
- Stubbs, B. M., K. J. Badcock, C. Hyams, F. E. Rizal, S. Warren and D. Francis (2013). "A prospective study of early removal of the urethral catheter after colorectal surgery in patients having epidural analgesia as part of the Enhanced Recovery After Surgery programme." Colorectal Dis **15**(6): 733-736.
- Studley, H. O. (2001). "Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936." Nutr Hosp **16**(4): 141-143; discussion 140-141.
- Sugiura, S., R. Lahav, J. Han, S. Y. Kou, L. R. Banner, F. de Pablo and P. H. Patterson (2000). "Leukaemia inhibitory factor is required for normal inflammatory responses to injury in the peripheral and central nervous systems in vivo and is chemotactic for macrophages in vitro." Eur J Neurosci **12**(2): 457-466.
- Suter, M., O. Martinet and F. Spertini (2002). "Reduced acute phase response after laparoscopic total extraperitoneal bilateral hernia repair compared to open repair with the Stoppa procedure." Surg Endosc **16**(8): 1214-1219.
- Suzuki, H., M. Kawasaki, H. Ohnishi, T. Nakamura and Y. Ueta (2009). "Regulatory mechanism of the arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein fusion gene expression in acute and chronic stress." Peptides **30**(9): 1763-1770.
- Svanfeldt, M., A. Thorell, J. Hausel, M. Soop, O. Rooyackers, J. Nygren and O. Ljungqvist (2007). "Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics." Br J Surg **94**(11): 1342-1350.
- Svoboda, P., I. Kantorova and J. Ochmann (1994). "Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients." J Trauma **36**(3): 336-340.
- Swanson, L. W. and P. E. Sawchenko (1980). "Paraventricular nucleus: a site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanisms." Neuroendocrinology **31**(6): 410-417.
- Swanson, L. W. and P. E. Sawchenko (1983). "Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei." Annu Rev Neurosci **6**: 269-324.
- Sylla, P., I. Kirman and R. L. Whelan (2005). "Immunological advantages of advanced laparoscopy." The Surgical clinics of North America **85**(1): 1-18, vii.
- Taflampas, P., M. Christodoulakis and D. D. Tsiftsis (2009). "Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts, obscurity, and fiction." Surg Today **39**(3): 183-188.
- Taguchi, A., N. Sharma, R. M. Saleem, D. I. Sessler, R. L. Carpenter, M. Seyedsadr and A. Kurz (2001). "Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors." N Engl J Med **345**(13): 935-940.
- Takata, A., S. Takiguchi, Y. Miyazaki, H. Miyata, T. Takahashi, Y. Kurokawa, M. Yamasaki, K. Nakajima, M. Mori, K. Kangawa and Y. Doki (2014). "Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy." Ann Surg.
- Talukder, Y., A. P. Stillwell, S. K. Siu and Y. H. Ho (2014). "Comparing survival and recurrence in curative stage I to III colorectal cancer in transfused and nontransfused patients." Int Surg **99**(1): 8-16.
- Tambyraja, A. L., F. Sengupta, A. B. MacGregor, D. C. Bartolo and K. C. Fearon (2004). "Patterns and clinical outcomes associated with routine intravenous sodium and fluid administration

Referencias

- after colorectal resection." World J Surg **28**(10): 1046-1051; discussion 1051-1042.
- Tan, W. S., C. L. Tang, L. Shi and K. W. Eu (2009). "Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer." Br J Surg **96**(5): 462-472.
- Taneja, R., J. Parodo, S. H. Jia, A. Kapus, O. D. Rotstein and J. C. Marshall (2004). "Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity." Critical care medicine **32**(7): 1460-1469.
- Tapper, R., L. Dixon, C. Frampton and F. Frizelle (2012). "Impact of obesity on the cost of major colorectal surgery." Br J Surg.
- Taqi, A., X. Hong, G. Mistraletti, B. Stein, P. Charlebois and F. Carli (2007). "Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program." Surg Endosc **21**(2): 247-252.
- Tartter, P. I. (1988). "Determinants of postoperative stay in patients with colorectal cancer. Implications for diagnostic-related groups." Dis Colon Rectum **31**(9): 694-698.
- Teeuwen, P. H. E., R. P. Bleichrodt, C. Strik, J. J. M. Groenewoud, W. Brinkert, C. van Laarhoven, H. van Goor and A. J. A. Bremers (2010). "Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Versus Conventional Postoperative Care in Colorectal Surgery." J Gastrointest Surg **14**(1): 88-95.
- Tekkis, P. P., J. D. Poloniecki, M. R. Thompson and J. D. Stamatakis (2003). "Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study." Bmj **327**(7425): 1196-1201.
- Thorell, A., J. Nygren and O. Ljungqvist (1999). "Insulin resistance: a marker of surgical stress." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **2**(1): 69-78.
- Tilg, H., E. Trehu, M. B. Atkins, C. A. Dinarello and J. W. Mier (1994). "Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55." Blood **83**(1): 113-118.
- Todoroki, M., Y. Ueta, H. Fujihara, H. Otsubo, M. Shibata, H. Hashimoto, M. Kobayashi, H. Sakamoto, M. Kawata, G. Dayanithi, D. Murphy, H. Hiro, K. Takahashi and S. Nagata (2010). "Induction of the arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein fusion transgene in the rat locus coeruleus." Stress **13**(4): 281-291.
- Toft, P., J. Krog, V. Brix-Christensen, J. Beck, F. Dagnaes-Hansen, N. Obel, K. Bendix-Hansen and H. S. Jorgensen (2000). "The effect of CVVHD and endotoxin on the oxidative burst, adhesion molecules and distribution in tissues of granulocytes." Intensive care medicine **26**(6): 770-775.
- Toft, P. and E. Tonnesen (2008). "The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery." Current Anaesthesia & Critical Care **19**: 249-253.
- Toft, P., E. Tonnesen, H. S. Helbo-Hansen, S. T. Lillevang, J. W. Rasmussen and N. J. Christensen (1994). "Redistribution of granulocytes in patients after major surgical stress." APMIS **102**(1): 43-48.
- Tokunaga, J. and Y. Imanaka (2002). "Influence of length of stay on patient satisfaction with hospital care in Japan." Int J Qual Health Care **14**(6): 493-502.
- Toneva, G. D., R. J. Deierhoi, M. Morris, J. Richman, J. A. Cannon, L. K. Altom and M. T. Hawn (2013). "Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery." J Am Coll Surg **216**(4): 756-762; discussion 762-753.
- Tonnesen, H. and H. Kehlet (1999). "Preoperative alcoholism and postoperative morbidity." Br J Surg **86**(7): 869-874.

- Tonnesen, H., P. R. Nielsen, J. B. Lauritzen and A. M. Moller (2009). "Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice." Br J Anaesth **102**(3): 297-306.
- Tonnesen, H., J. Rosenberg, H. J. Nielsen, V. Rasmussen, C. Hauge, I. K. Pedersen and H. Kehlet (1999). "Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial." Bmj **318**(7194): 1311-1316.
- Traut, U., L. Brugger, R. Kunz, C. Pauli-Magnus, K. Haug, H. C. Bucher and M. T. Koller (2008). "Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults." Cochrane database of systematic reviews(1): CD004930.
- Tsai, T. C., K. E. Joynt, E. J. Orav, A. A. Gawande and A. K. Jha (2013). "Variation in surgical-readmission rates and quality of hospital care." The New England journal of medicine **369**(12): 1134-1142.
- Tschernko, E. M., S. Hofer, C. Bieglmayer, W. Wisser and W. Haider (1996). "Early postoperative stress: video-assisted wedge resection/lobectomy vs conventional axillary thoracotomy." Chest **109**(6): 1636-1642.
- Tsimogiannis, K. E., C. C. Tellis, A. D. Tselepis, G. K. Pappas-Gogos, E. C. Tsimoyiannis and G. Basdanis (2012). "Toll-like receptors in the inflammatory response during open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer." Surg Endosc **26**(2): 330-336.
- Tsuda, Y., H. Takahashi, M. Kobayashi, T. Hanafusa, D. N. Herndon and F. Suzuki (2004). "CCL2, a product of mice early after systemic inflammatory response syndrome (SIRS), induces alternatively activated macrophages capable of impairing antibacterial resistance of SIRS mice." J Leukoc Biol **76**(2): 368-373.
- Tufano, R., F. Puntillo, G. Draisci, A. Pasetto, P. Pietropaoli, G. Pinto, S. Catarci, A. Cardone and G. Varrassi (2012). "Italian Observational Study of the management of mild-to-moderate Post-Operative Pain (ITOSPOP)." Minerva Anestesiol **78**(1): 15-25.
- Tung, P. H. and C. D. Smith (1999). "Laparoscopic insufflation with room air causes exaggerated interleukin-6 response." Surgical endoscopy **13**(5): 473-475.
- Turnbull, A. V. and C. L. Rivier (1999). "Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action." Physiol Rev **79**(1): 1-71.
- Turunen, P., M. Carpelan-Holmstrom, P. Kairaluoma, H. Wikstrom, O. Kruuna, P. Pere, M. Bachmann, S. Sarna and T. Scheinin (2009). "Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study." Surg Endosc **23**(1): 31-37.
- Uchida, I., T. Asoh, C. Shirasaka and H. Tsuji (1988). "Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique." Br J Surg **75**(2): 557-562.
- Ueta, Y., G. Dayanithi and H. Fujihara (2011). "Hypothalamic vasopressin response to stress and various physiological stimuli: visualization in transgenic animal models." Horm Behav **59**(2): 221-226.
- Ueta, Y., H. Fujihara, R. Serino, G. Dayanithi, H. Ozawa, K. Matsuda, M. Kawata, J. Yamada, S. Ueno, A. Fukuda and D. Murphy (2005). "Transgenic expression of enhanced green fluorescent protein enables direct visualization for physiological studies of vasopressin neurons and isolated nerve terminals of the rat." Endocrinology **146**(1): 406-413.
- Ulrich-Lai, Y. M. and J. P. Herman (2009). "Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses." Nature reviews. Neuroscience **10**(6): 397-409.
- Umpierrez, G. E., S. D. Isaacs, N. Bazargan, X. You, L. M. Thaler and A. E. Kitabchi (2002). "Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes." J Clin Endocrinol Metab **87**(3): 978-982.

Referencias

- Urbach, D. R., E. D. Kennedy and M. M. Cohen (1999). "Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis." Ann Surg **229**(2): 174-180.
- Ure, B. M., T. A. Niewold, N. M. Bax, M. Ham, D. C. van der Zee and G. J. Essen (2002). "Peritoneal, systemic, and distant organ inflammatory responses are reduced by a laparoscopic approach and carbon dioxide versus air." Surgical endoscopy **16**(5): 836-842.
- Vale, W., C. Rivie, J. Spiess, M. Brown and J. Rivier (1983). Corticotropin releasing factor. Brain peptides. D. Krieger, J. B. Martin and M. J. Brownstein. New York, John Wiley & Sons: 961-974.
- Valencia-Alfonso, C. E., A. Velasco, S. Luquín, Y. Díaz-Burke and J. García-Estrada (2004). "Efectos cerebrales del medio ambiente social." Rev Neurol **28**(9): 869-878.
- Vallina, V. L. and J. M. Velasco (1996). "The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient." Surg Endosc **10**(5): 481-484.
- van Bree, S. H., M. S. Vlug, W. A. Bemelman, M. W. Hollmann, D. T. Ubbink, A. H. Zwinderman, W. J. de Jonge, S. A. Snoek, K. Bolhuis, E. van der Zanden, F. O. The, R. J. Bennink and G. E. Boeckstaens (2011). "Faster recovery of gastrointestinal transit after laparoscopy and fast-track care in patients undergoing colonic surgery." Gastroenterology **141**(3): 872-880 e871-874.
- Van Cauter, E., K. S. Polonsky and A. J. Scheen (1997). "Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation." Endocr Rev **18**(5): 716-738.
- van der Bij, G. J., S. J. Oosterling, R. H. Beelen, S. Meijer, J. C. Coffey and M. van Egmond (2009). "The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer." Ann Surg **249**(5): 727-734.
- van Dijk, W. C., H. A. Verbrugh, R. E. van Rijswijk, A. Vos and J. Verhoef (1982). "Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients." Surgery **92**(1): 21-29.
- van Klei, W. A., K. G. Moons, C. L. Rutten, A. Schuurhuis, J. T. Knape, C. J. Kalkman and D. E. Grobbee (2002). "The effect of outpatient preoperative evaluation of hospital inpatients on cancellation of surgery and length of hospital stay." Anesth Analg **94**(3): 644-649; table of contents.
- van Munster, B. C., J. C. Korevaar, A. H. Zwinderman, M. Levi, W. J. Wiersinga and S. E. De Rooij (2008). "Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures." Journal of the American Geriatrics Society **56**(9): 1704-1709.
- Varadhan, K. K. and D. N. Lobo (2010). "A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right." Proc Nutr Soc **69**(4): 488-498.
- Varadhan, K. K., D. N. Lobo and O. Ljungqvist (2010). "Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care." Crit Care Clin **26**(3): 527-547, x.
- Varadhan, K. K., K. R. Neal, C. H. Dejong, K. C. Fearon, O. Ljungqvist and D. N. Lobo (2010). "The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials." Clin Nutr **29**(4): 434-440.
- Veenhof, A. A., M. S. Vlug, M. H. van der Pas, C. Sietses, D. L. van der Peet, E. S. de Lange-de Klerk, H. J. Bonjer, W. A. Bemelman and M. A. Cuesta (2012). "Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial." Ann Surg **255**(2): 216-221.
- Ventham, N. T., M. Hughes, S. O'Neill, N. Johns, R. R. Brady and S. J. Wigmore (2013). "Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain

- following abdominal surgery." Br J Surg **100**(10): 1280-1289.
- Verma R and N. RL (2010). "Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery." Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD004929. DOI: [10.1002/14651858.CD004929.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004929.pub3).
- Vermeulen, H., J. Hofland, D. A. Legemate and D. T. Ubbink (2009). "Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial." Trials **10**: 50.
- Vigano, J., E. Cereda, R. Caccialanza, R. Carini, B. Cameletti, M. Spampinato and P. Dionigi (2012). "Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery." World J Surg **36**(8): 1738-1743.
- Vlug, M. S., S. A. Bartels, J. Wind, D. T. Ubbink, M. W. Hollmann and W. A. Bemelman (2012). "Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery?" Colorectal Dis **14**(8): 1001-1008.
- Vlug, M. S., J. Wind, M. W. Hollmann, D. T. Ubbink, H. A. Cense, A. F. Engel, M. F. Gerhards, B. A. van Wagenveld, E. S. van der Zaag, A. A. van Geloven, M. A. Sprangers, M. A. Cuesta and W. A. Bemelman (2011). "Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFAS-study)." Annals of surgery **254**(6): 868-875.
- Vlug, M. S., J. Wind, E. van der Zaag, D. T. Ubbink, H. A. Cense and W. A. Bemelman (2009). "Systematic review of laparoscopic vs open colonic surgery within an enhanced recovery programme." Colorectal Dis **11**(4): 335-343.
- Wald, H. L., A. Ma, D. W. Bratzler and A. M. Kramer (2008). "Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: analysis of the national surgical infection prevention project data." Arch Surg **143**(6): 551-557.
- Waldhausen, J. H. and B. D. Schirmer (1990). "The effect of ambulation on recovery from postoperative ileus." Annals of surgery **212**(6): 671-677.
- Walker, J. J., J. R. Terry, K. Tsaneva-Atanasova, S. P. Armstrong, C. A. McArdle and S. L. Lightman (2010). "Encoding and decoding mechanisms of pulsatile hormone secretion." J Neuroendocrinol **22**(12): 1226-1238.
- Walker, K. J. and A. F. Smith (2009). "Premedication for anxiety in adult day surgery." Cochrane Database Syst Rev(4): CD002192.
- Walter, C. J., A. Smith and P. Guillou (2006). "Perceptions of the application of fast-track surgical principles by general surgeons." Ann R Coll Surg Engl **88**(2): 191-195.
- Walter, C. J., A. Smith and P. Guillou (2006). "Perceptions of the Application of Fast-Track Surgical Principles by General Surgeons Abstracts." Ann R Coll Surg Engl **88**(2): 191-195.
- Wallenborn, J., G. Gelbrich, D. Bulst, K. Behrends, H. Wallenborn, A. Rohrbach, U. Krause, T. Kuhnast, M. Wiegel and D. Olthoff (2006). "Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial." Bmj **333**(7563): 324.
- Wan, Y., J. Xu, D. Ma, Y. Zeng, M. Cibelli and M. Maze (2007). "Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus." Anesthesiology **106**(3): 436-443.
- Wang, G., Z. Jiang, K. Zhao, G. Li, F. Liu, H. Pan and J. Li (2012). "Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program." J Gastrointest Surg **16**(7): 1379-1388.
- Wang, G., Z. W. Jiang, J. Xu, J. F. Gong, Y. Bao, L. F. Xie and J. S. Li (2011). "Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial." World J Gastroenterol **17**(5): 671-676.

Referencias

- Wang, Z. G., Q. Wang, W. J. Wang and H. L. Qin (2010). "Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery." Br J Surg **97**(3): 317-327.
- Warren, J., V. Bhalla and G. Cresci (2011). "Postoperative diet advancement: surgical dogma vs evidence-based medicine." Nutr Clin Pract **26**(2): 115-125.
- Watcha, M. F. (2000). "The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting." Anesthesiology **92**(4): 931-933.
- Watkins, A. C. and P. F. White (2001). "Fast-tracking after ambulatory surgery." J Perianesth Nurs **16**(6): 379-387.
- Watters, J. M., S. M. Kirkpatrick, S. B. Norris, F. M. Shamji and G. A. Wells (1997). "Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility." Ann Surg **226**(3): 369-377; discussion 377-380.
- Weeks, J. C., H. Nelson, S. Gelber, D. Sargent and G. Schroeder (2002). "Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial." Jama **287**(3): 321-328.
- Wehren, L. E., W. G. Hawkes, D. L. Orwig, J. R. Hebel, S. I. Zimmerman and J. Magaziner (2003). "Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection." J Bone Miner Res **18**(12): 2231-2237.
- Weimann, A., M. Braga, L. Harsanyi, A. Laviano, O. Ljungqvist, P. Soeters, K. W. Jauch, M. Kemen, J. M. Hiesmayr, T. Horbach, E. R. Kuse and K. H. Vestweber (2006). "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation." Clin Nutr **25**(2): 224-244.
- Weksler, N., M. Klein, G. Szendro, V. Rozentsveig, M. Schily, S. Brill, A. Tarnopolski, L. Ovadia and G. M. Gurman (2003). "The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery?" J Clin Anesth **15**(3): 179-183.
- Westergren, A., C. Wann-Hansson, E. B. Borgdal, J. Sjolander, R. Stromblad, R. Klevsgard, C. Axelsson, C. Lindholm and K. Ulander (2009). "Malnutrition prevalence and precision in nutritional care differed in relation to hospital volume--a cross-sectional survey." Nutr J **8**: 20.
- Westphal, N. and A. Seasholtz (2006). "CRH-BP: the regulation and function of a phylogenetically conserved binding protein. ." Front Biosci **11**: 1878-1891.
- White, P., H. Kehlet, J. Neal, T. Schricker, D. Carr and F. Carli (2007). "The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care." Anesth Analg **104**: 1380-1396.
- White, P. F., H. Kehlet, J. M. Neal, T. Schricker, D. B. Carr and F. Carli (2007). "The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care." Anesth Analg **104**(6): 1380-1396, table of contents.
- White, P. F., O. Sacan, B. Tufanogullari, M. Eng, N. Nuangchamng and B. Ogunnaike (2007). "Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery." Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie **54**(5): 342-348.
- Wick, E. C., A. D. Shore, K. Hirose, A. M. Ibrahim, S. L. Gearhart, J. Efron, J. P. Weiner and M. A. Makary (2011). "Readmission rates and cost following colorectal surgery." Dis Colon Rectum **54**(12): 1475-1479.
- Wichmann, M. W., R. Eben, M. K. Angele, F. Brandenburg, A. E. Goetz and K. W. Jauch (2007). "Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients: a prospective clinical and immunological single-centre study." ANZ J Surg **77**(7): 502-507.
- Wilder, R. L. (1995). "Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity." Annu Rev Immunol **13**: 307-338.

- Wilmore, D. (2002). "Cuthbertson to Fast-Track Surgery: 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients." *Ann Surg* **236**(5): 643-648.
- Wilmore, D. W. (2002). "From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients." *Ann Surg* **236**(5): 643-648.
- Wilmore, D. W. and H. Kehlet (2001). "Management of patients in fast track surgery." *BMJ* **322**(7284): 473-476.
- Wilson, J. and D. Foster (1985). *William's Textbook of Endocrinology*, W. B. Saunders Co.
- Williams, B., M. Kentor, J. Williams, C. Figallo, J. Sigl, J. Anders, T. Bear, W. Tullock, C. Bennett, C. Harner and F. Fu (2000). "Process analysis in outpatient knee surgery: effects of regional and general anesthesia on anesthesia-controlled time." *93*(2): 529-538.
- Wind, J., J. Hofland, B. Preckel, M. W. Hollmann, P. M. Bossuyt, D. J. Gouma, M. I. van Berge Henegouwen, J. W. Fuhring, C. H. Dejong, R. M. van Dam, M. A. Cuesta, A. Noordhuis, D. de Jong, E. van Zalingen, A. F. Engel, T. H. Goei, I. E. de Stoppelaar, W. F. van Tets, B. A. van Wagenveld, A. Swart, M. J. van den Elsen, M. F. Gerhards, L. T. de Wit, M. A. Siepel, A. A. van Geloven, J. W. Juttman, W. Clevers and W. A. Bemelman (2006). "Perioperative strategy in colonic surgery; LAParoscopy and/or FAst track multimodal management versus standard care (LAFa trial)." *BMC Surg* **6**: 16.
- Wind, J., S. W. Polle, P. H. Fung Kon Jin, C. H. Dejong, M. F. von Meyenfeldt, D. T. Ubbink, D. J. Gouma and W. A. Bemelman (2006). "Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery." *Br J Surg* **93**(7): 800-809.
- Winkelman, C. (2007). "Inactivity and inflammation in the critically ill patient." *Critical care clinics* **23**(1): 21-34.
- Wolff, B. G., F. Michelassi, T. M. Gerkin, L. Techner, K. Gabriel, W. Du and B. A. Wallin (2004). "Alvimopan, a novel, peripherally acting mu opioid antagonist: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative ileus." *Ann Surg* **240**(4): 728-734; discussion 734-725.
- Wong, P. F., S. Kumar, A. Bohra, D. Whetter and D. J. Leaper (2007). "Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery." *Br J Surg* **94**(4): 421-426.
- Woolfson, A. M., R. V. Heatley and S. P. Allison (1979). "Insulin to inhibit protein catabolism after injury." *N Engl J Med* **300**(1): 14-17.
- Wu, G. J., Y. T. Tai, T. L. Chen, L. L. Lin, Y. F. Ueng and R. M. Chen (2005). "Propofol specifically inhibits mitochondrial membrane potential but not complex I NADH dehydrogenase activity, thus reducing cellular ATP biosynthesis and migration of macrophages." *Ann N Y Acad Sci* **1042**: 168-176.
- Xing, Z., J. Gaudie, G. Cox, H. Baumann, M. Jordana, X. F. Lei and M. K. Achong (1998). "IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses." *J Clin Invest* **101**(2): 311-320.
- Yeh, C. Y., C. R. Changchien, J. Y. Wang, J. S. Chen, H. H. Chen, J. M. Chiang and R. Tang (2005). "Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients." *Ann Surg* **241**(1): 9-13.
- Yeh, Y. C., E. V. Klinger and P. Reddy (2009). "Pharmacologic options to prevent postoperative ileus." *The Annals of pharmacotherapy* **43**(9): 1474-1485.
- Yuill, K. A., R. A. Richardson, H. I. Davidson, O. J. Garden and R. W. Parks (2005). "The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively--a randomised clinical trial." *Clin Nutr* **24**(1): 32-37.

Referencias

- Zaouter, C., P. Kaneva and F. Carli (2009). "Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia." Reg Anesth Pain Med **34**(6): 542-548.
- Zaouter, C., P. Wuethrich, M. Miccoli and F. Carli (2012). "Early removal of urinary catheter leads to greater post-void residuals in patients with thoracic epidural." Acta Anaesthesiol Scand **56**(8): 1020-1025.
- Zargar-Shoshtari, K., A. B. Connolly, L. H. Israel and A. G. Hill (2008). "Fast-track surgery may reduce complications following major colonic surgery." Dis Colon Rectum **51**(11): 1633-1640.
- Zelic, M., D. Stimac, D. Mendrila, V. S. Tokmadzic, E. Fisc, M. Urvic and A. Sustic (2012). "Influence of preoperative oral feeding on stress response after resection for colon cancer." Hepatogastroenterology **59**(117): 1385-1389.
- Zerey, M., J. M. Burns, K. W. Kercher, T. S. Kuwada and B. T. Heniford (2006). "Minimally invasive management of colon cancer." Surg Innov **13**(1): 5-15.
- Zhang, G. S. and J. R. Mathura, Jr. (2005). "Images in clinical medicine. Painless loss of vision after vomiting." N Engl J Med **352**(17): e16.
- Zhang, Y., H. J. Kim, S. Yamamoto, X. Kang and X. Ma (2010). "Regulation of interleukin-10 gene expression in macrophages engulfing apoptotic cells." J Interferon Cytokine Res **30**(3): 113-122.
- Zheng, H., H. H. Loh and P. Y. Law (2010). "Agonist-selective signaling of G protein-coupled receptor: mechanisms and implications." IUBMB Life **62**(2): 112-119.
- Zhuang, C. L., X. Z. Ye, X. D. Zhang, B. C. Chen and Z. Yu (2013). "Enhanced Recovery After Surgery Programs Versus Traditional Care for Colorectal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." Dis Colon Rectum **56**(5): 667-678.
- Ziegler, T. R., C. Gatzert and D. W. Wilmore (1994). "Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill." Annu Rev Med **45**: 459-480.
- Zmora, O., K. Madbouly, H. Tulchinsky, A. Hussein and M. Khaikin (2010). "Urinary bladder catheter drainage following pelvic surgery--is it necessary for that long?" Dis Colon Rectum **53**(3): 321-326.
- Zutshi, M., C. P. Delaney, A. J. Senagore, N. Mekhail, B. Lewis, J. T. Connor and V. W. Fazio (2005). "Randomized controlled trial comparing the controlled rehabilitation with early ambulation and diet pathway versus the controlled rehabilitation with early ambulation and diet with preemptive epidural anesthesia/analgesia after laparotomy and intestinal resection." Am J Surg **189**(3): 268-272.

Anexo I. Principales mediadores de la respuesta inflamatoria después de un trauma.

	Estímulo secreción	Célula origen	Función
IL-1β	Macrófagos activados	Monocitos y endotelio	Pro-inflamatoria Induce fiebre, secreción de IL-6 y 8
TNF-α	Macrófagos activados	Monocitos y endotelio	Pro-inflamatoria Induce secreción de IL-6 y 8
IL-6	IL-1 β TNF- α	Monocitos y endotelio	Pro- y Anti-inflamatoria Producción of PCR, procalcitonina. IL1R-antagonista, PGE2
IL-8	IL-1 β TNF- α	Monocitos y endotelio	Pro-inflamatoria Activa PMN, atrae monocitos y fibroblastos. Aumenta la vida media de PMN
IFN-γ	Trauma	Células-NK y células T-activadas	Pro-inflamatoria
IL-4	Trauma	Células T-activadas	Anti-inflamatoria
IL-10	PGE2	Monocitos y endotelio	Anti-inflamatoria
HMGB1	Siempre localizado en el núcleo celular	Núcleo de células necróticas	Atrae neutrófilos y macrófagos
Mieloperoxidasa	PMN activados	Gránulos en monocitos y PMN	Degrada bacterias y detritus celulares
Elastasa	PMN activados	Gránulos en monocitos y PMN	Degrada bacterias y detritus celulares
Radicales libres de O₂	PMN activados	Monocitos y PMN	Degrada bacterias y detritus celulares. Lesión endotelial y tisular
Histamina		Mastocitos, Plaquetas	↑ permeabilidad vascular
Serotonina		Mastocitos, Plaquetas	↑ permeabilidad vascular
Bradiquinina		Plasma	↑ permeabilidad vascular y dolor
Complemento C3a C5a		Plasma (hígado) Macrófagos	Opsonización (C3b) Adhesión y activación leucocitos
Prostaglandinas		Mastocitos	Vasodilatación, dolor y fiebre
Leucotrienos B₄ C₄, D₄, F₄		Leucocitos Leucocitos, mastocitos	Adhesión y activación leucocitos Bronco y vasoconstricción
FAP		Leucocitos, mastocitos	Broncoconstricción, preactivación de leucocitos
Óxido nítrico		Macrófagos, endotelio	Vasodilatación, citotoxicidad

IL: interleuquina; HMGB1: high mobility box 1 protein; FAP: factor activador de plaquetas
Tomado de Kumar (2005) y Brochner (2009).

Anexo II. Principales citoquinas pro-inflamatorias.

Nombre	Fuente	Función
TNF-α	macrófagos/monocitos, células T	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula células NK, macrófagos / monocitos. • Induce la secreción de citoquinas, la supervivencia celular, la apoptosis, la síntesis de NO, la producción de selectinas, factor de activación de plaquetas, ICAM. • Conduce a la síntesis de tromboxano A2, prostaglandina E2. • Induce fiebre
IL-1β	macrófagos/monocitos, células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula células T y macrófagos. • Provoca fiebre, secreción de citoquinas, secreción de quimioquinas y frena la secreción de proteínas de fase aguda como la amiloide sérica. Aumenta las moléculas de adhesión tipo A. • Induce la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. • Estimula la expresión de proteasas y metaloproteasas tisulares. Inhibe la síntesis de proteoglicanos. • Estimula el péptido quimiotáctico de monocitos (MCP-1) y el péptido inflamatorio de macrófagos 1 alfa (MIP-1 alfa)
IL-6	macrófagos/monocitos, células endoteliales, células T	<ul style="list-style-type: none"> • Regula el crecimiento y la diferenciación de las células T y B. • Provoca fiebre. • Conduce a una mayor actividad de las células NK y la liberación de TNFR soluble e IL-1ra. • Inhibe la apoptosis de los neutrófilos y media la respuesta de fase aguda hepática
IL-8	macrófagos / monocitos y virtualmente todas las células somáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Activación y quimiotaxis de las células inmunes. • Activa 5-lipooxygenasa que conduce a la liberación de LTB4. • Induce la síntesis en neutrófilos del factor activador derivado de las plaquetas
<p>TNFR: receptor de TNF, IL-1ra: antagonista del receptor de la IL-1 Tomado de Lenz (2007).</p>		

Anexo III. Escala Cr-POSSUM

Cr-POSSUM	
Parámetro	Puntos
Score Fisiológico	
Edad	
60	1
61-70	3
71-80	4
81	8
Fallo cardíaco	
No fallo	1
Moderado	2
Severo	3
Presión arterial sistólica (mm Hg)	
100-170	1
170 o 90-99	2
90	3
Frecuencia cardíaca/minuto	
40-100	1
101-120	2
120 o 40	3
Hemoglobina (g/dl)	
13.0-16.0	1
10.0-12.9 o 16.1-18.0	2
10 o 18.0	3
Nitrógeno ureico sérico (mg/dL)	
10	1
10.1-15.0	2
15.0	3

Parámetro	Puntos
Score de Severidad Operatoria	
Severidad Operatoria	
Menor	1
Intermedia	3
Mayor	4
Mayor compleja	8
Contaminación Peritoneal	
No o líquido seroso	1
Pus local	2
Pus o heces libre	3
Estadaje Cáncer b	
No cancer or Duke A or B	1
Duke C	2
Duke D	3
Tipo de cirugía	
Electiva	1
Urgente	3
Emergencia	8
Abreviación: Cr-POSSUM, Colorectal Physiologic and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity.	

Factores de conversión SI: para convertir hemoglobina a gramos por litro, multiplicar por 10.0; nitrógeno ureico sérico a milimoles por litro, multiplicar por 0.357.	
a	
$\ln [R/(1-R)] = -9.167 + (0.338 \text{ Score Fisiológico}) + (0.308 \text{ Score Severidad Quirúrgica})$ donde R es el riesgo de mortalidad predicha	
b	
Sistema de estadaje de cáncer de Duke: A, lesión confinada a la mucosa; B, variable según el sistema; C, ganglios linfáticos positivos; y D, presencia de metástasis a distancia.	

Anexo IV. Niveles de evidencia y Grados de Recomendación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford

Nivel de evidencia		Grado de recomendación	
	Requerimientos		Requerimientos
1++	Metanálisis de alta calidad, revisión sistemática de ECA, o ECA con un riesgo muy bajo de sesgo	A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ECA clasificados como 1 ++ y directamente aplicable a la población diana; o Evidencia basada en estudios clasificados como 1+, directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global de los resultados
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones-sistemáticas opiniones, o ECA con bajo riesgo de sesgo	B	Evidencia basada en estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global de los resultados; o Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1 ++ o 1+
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con un alto riesgo de sesgo	C	Evidencia basada en estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global de los resultados; o Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2 ++
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios casos y controles o de cohortes Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y un alto probabilidad de que la relación es causal		
2+	Estudios de casos y control o de cohorte bien llevado a cabo con un bajo riesgo de probabilidad de confusión o sesgo y moderada probabilidad de relación causal		
2-	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión o sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal		
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos	D	Nivel de evidencia 3 ó 4; o
4	Opinión de expertos		Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+

Tomado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network-SIGN.

Anexo V. Grado de Recomendación de Valoración, Desarrollo y Evaluación.

Código	Nivel de Evidencia	Definición
A	Alta	<p>Más investigación es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varios estudios de alta calidad con resultados consistentes • En casos especiales: un ensayo multicéntrico grande, de alta calidad
B	Moderada	<p>Investigación adicional es probable que tenga un impacto importante en nuestra confianza en el efecto estimado y puede cambiar la estimación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un estudio de alta calidad • Varios estudios con algunas limitaciones
C	Baja	<p>Investigación adicional es muy probable que tenga un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno o más estudios con severas limitaciones
D	Muy Baja	<p>Cualquier estimación del efecto es muy incierto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opinión de experto • No hay evidencia directa de investigación • Uno o más estudios con limitaciones muy severas

Fuente: GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) del Grupo de Trabajo 1 2007 (modificado por las Directrices EBM equipo editorial).

Anexo VI Protocolo Consenso Cirugía del Colon del GERM


 GERM
 Grupo Español de Rehabilitación Multimodal


 LOGO HOSPITAL

PROTOCOLO DE CONSENSO CIRUGÍA COLON

Tiempo	Protocolo
Previo al ingreso	<p>Información completa de proceso asistencial a pacientes y familiares. Valoración preoperatoria. Optimización nutricional, cardiológica, anemia y comorbilidad si se precisa. Firma de consentimientos informados. Entrega de documentación</p>
Preoperatorio hospital o domicilio Dia previo a intervención	<p>Dieta baja en residuos Suplementos dietéticos Iniciar profilaxis tromboembólica Ayuno 6 horas sólido, 2 horas líquido claro No se realiza preparación mecánica de colon. Fisoenema al ingreso Suplemento dietético a las 22:00 h</p>
Peroperatorio	<p><u>Preoperatorio</u> Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente según riesgo tromboembólico Enema de limpieza 07:00h (en resección de recto-sigma en aquellos casos en que esté indicado) Suplemento de bebida carbohidratada 12.5% maltodextrinas 250 cc 2 horas antes de intervención Administración profiláctica de antibiótico 1 hora antes de incisión quirúrgica cuando esté indicado</p> <p><u>Intraoperatorio</u> Paciente en quirófano a las 08:00h Colocación de vía periférica Inserción de catéter epidural en cirugía abierta Inducción anestésica Oxigenación FIO₂ 0.6-0.8 Optimización hemodinámica mediante MDE según protocolo (Anexo) Fluidoterapia en perfusión continua solución balanceada (3.5ml/kg/h laparoscopia; 7ml/kg/h laparotomía) Sondaje vesical Preferentemente cirugía laparoscópica mínimamente invasiva No SNG Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos Profilaxis NVPO según escala Apfel No drenajes Infiltración puertos laparoscopia o TAP según intervención. Anestesia epidural torácica en cirugía abierta</p> <p><u>Postoperatorio inmediato</u> Mantenimiento activo de temperatura Mantenimiento de FIO₂ 0.5 2 horas tras fin intervención. Fisioterapia respiratoria (Inspiron 10/h) Analgesia pautada según intervención. Mínima administración de mórnicos Fluidoterapia restrictiva Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía Inicio de movilización a las 8 horas tras cirugía Profilaxis tromboembolismo enoxaparina 40mg 22:00 h</p>
1 día postoperatorio	<p>Suplementación nutricional en casos seleccionados Dieta normal según tolerancia Valorar retirada de drenajes si existen Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulacion de 60 metros/4 veces /día) Analgesia endovenosa. No mórnicos Si tolerancia oral correcta retirada de líquidos endovenosos. Retirada de Sondaje vesical y catéter epidural si presenta Valorar controles analíticos de PCR y/o Procalcitonina (que se repeniría al 3º o 4º día según resultados) Administración de lactulosa 15ml/12 h v.o. Cuidado de estoma si presenta</p>
2º día postoperatorio	<p>Dieta semiblanda Movilización activa (deambulacion) Fisioterapia respiratoria Retirada de líquidos endovenosos. Retirada de drenajes si presenta Profilaxis tromboembolismo. Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulcerosa Cuidado estoma si presenta</p>
3-4-5 día postoperatorio	<p>Dieta normal blanda Analgesia oral. Retirada de vía venosa Movilización activa (deambulacion) Profilaxis tromboembolismo Alta domiciliaria a partir de 4 día Cuidado estoma si presenta Valorar control analítico de PCR y/o procalcitonina.</p>
4-5 día postoperatorio	<p>Mantenimiento tromboprofilaxis 28 días tras cirugía Control telefónico tras alta Criterios generales de alta: No complicaciones quirúrgicas, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulacion completa, aceptación por parte del paciente. Informe de recomendaciones. Seguimiento a 1, 3 y 6 meses tras el alta</p>

Anexo VII Protocolo Consenso Cirugía del Recto del GERM


 Grupo Español de Rehabilitación Multimodal

LOGO HOSPITAL

PROTOCOLO DE CONSENSO CIRUGÍA RECTO

Tiempo	Protocolo
Previo al ingreso	<p>Información completa de proceso asistencial a pacientes y familiares. Valoración preoperatoria. Optimización nutricional, cardiológica, anemia y comorbilidad si se precisa. Firma de consentimientos informados. Entrega de documentación. Remitir a consulta estomatología si previsión de estoma Preparación Intestinal: No se realiza en tumores de 1/3 superior, tumores no radiados y/o con pocas posibilidades de estoma ni en Amputación Abdomino perineal. Pacientes con tumores en 2/3 inferiores, elevada posibilidad de colonoscopia intraoperatoria y/o estoma si que requieren preparación intestinal.</p>
Preoperatorio hospital o domicilio Día previo a intervención	<p>Dieta baja en residuos Suplementos dietéticos Iniciar profilaxis tromboembólica Ayuno 8 horas sólido. 2horas líquido claro Enema de limpieza: 2 enemas de limpieza 500cc SF a las 16 y a las 20 horas Marcado de estoma Suplemento dietético a las 22:00h</p>
Peroperatorio	<p><u>Preoperatorio</u> Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente según riesgo tromboembólico Suplemento de bebida carbohidratada 12.5% maltodextrinas 250 cc 2 horas antes de intervención Administración profiláctica de antibiótico 1 hora antes de incisión quirúrgica cuando esté indicado</p> <p><u>Intraoperatorio</u> Paciente en quirófano a las 08:00h Colocación de vía periférica Inserción de catéter epidural torácico T10-T12 en cirugía abierta Inducción anestésica Oxigenación FIO₂ 0.6-0.8 Optimización hemodinámica mediante MDE según protocolo (Anexo) Fluidoterapia en perfusión continua solución balanceada (3.6ml/kg/h laparoscopia; 7ml/kg/h laparotomía) Sondaje vesical Preferentemente cirugía laparoscópica mínimamente invasiva. Incisiones de asistencia transversas o infraumbilicales. Relajación neuromuscular profunda. No SNG Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos Profilaxis NVPO según escala Apfel No drenajes. Excepto en casos seleccionados (coleciones en pelvis) Infiltración puertos laparoscopia o TAP según intervención. Anestesia epidural torácica en cirugía abierta</p> <p><u>Postoperatorio inmediato</u> Mantenimiento activo de temperatura Mantenimiento de FIO₂ 0.5-2 horas tras fin intervención. Fisioterapia respiratoria (Inspiron 10/h) Analgesia pautada según intervención. Mínima administración de mórnicos Fluidoterapia restrictiva Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía Inicio de movilización a las 8 horas tras cirugía Profilaxis tromboembolismo enoxaparina 40mg 22:00 h</p>
1 día postoperatorio	<p>Suplementación nutricional en casos seleccionados Dieta líquida según tolerancia Valorar retirada de drenajes si existen Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulador de 60 metros/4 veces /día) Analgesia endovenosa. No mórnicos Si tolerancia oral correcta retirada de líquidos endovenosos. Retirada de Sondaje vesical y catéter epidural si presenta Control analítico de PCR y/o Procalcitonina Administración de lactulosa 15ml/12 h v.o. (Excepto portador de ileostomía) Cuidado de estoma si presenta</p>
2º día postoperatorio	<p>Dieta semiblanda Movilización activa (deambulador) Fisioterapia respiratoria Retirada de líquidos endovenosos. Retirada de drenajes si presenta Profilaxis tromboembolismo. Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulcerosa Cuidado estoma si presenta Control analítico de PCR y/o Procalcitonina</p>
3-4-5 día postoperatorio	<p>Dieta normal blanda Analgesia oral. Retirada de vía venosa Movilización activa (deambulador) Profilaxis tromboembolismo Alta domiciliaria a partir de 4 día Cuidado estoma si presenta Control analítico de PCR y/o Procalcitonina</p>
4-5 día postoperatorio	<p>Mantenimiento tromboprofilaxis 28 días tras cirugía Control telefónico tras alta Criterios generales de alta: No complicaciones quirúrgicas, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulador completo, aceptación por parte del paciente. Informe de recomendaciones. Seguimiento a 1, 3 y 6 meses tras el alta</p>

Anexo VIII Protocolo Consenso Cirugía Torácica del GERM

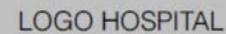


PROTOCOLO DE CONSENSO CIRUGÍA TORÁCICA
 (Resecciones pulmonares lobares y sublobares oncológicas)

Tiempo	Protocolo
Previo al ingreso	Valoración preoperatoria. Optimización nutricional, cardiológica, anemia y comorbilidad si se precisa. Abstención tabaco. Recomendación de fisioterapia respiratoria y uso de broncodilatadores si EPOC o Hiperreactividad bronquial. Firma de consentimientos informados. Entrega de documentación.
Preoperatorio inmediato	Fisioterapia respiratoria Suplementos dietéticos Iniciar profilaxis tromboembólica Ayuno 6 horas sólido. 2horas líquido claro Suplemento dietético a las 22:00h
Peroperatorio	<p><u>Preoperatorio</u> Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente según riesgo tromboembólico Suplemento de bebida carbohidratada 12.6% maltodextrinas 250 cc 2 horas antes de intervención Administración profiláctica de antibiótico 1 hora antes de incisión quirúrgica cuando esté indicado</p> <p><u>Intraoperatorio</u> Paciente en quirófano a las 08:00h Colocación de vía periférica Inserción de catéter epidural torácico T5-T6 o anestesia Paravertebral. Iniciar anestesia epidural/paravertebral tras inducción anestésica. Iniciar perfusión continua tras 1 hora desde la dosis bolo. Inducción anestésica Ventilación protectora (VT 6ml/kg, PEEP>5 durante la ventilación unipulmonar. Maniobras de reclutamiento alveolar al menos antes de ventilación unipulmonar y tras esta. Fluidoterapia restrictiva en perfusión continua solución balanceada 2ml/kg/h Sondaje vesical No hay indicación de SNG Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos Profilaxis NVPO según escala Apfel</p> <p><u>Postoperatorio inmediato</u> Mantenimiento activo de temperatura Analgésia epidural/paravertebral. Mínima administración de mórnicos (como rescate) Fluidoterapia restrictiva Broncodilatadores en pacientes subsidiarios Sistema de drenaje torácico a aspiración negativa. Comprobación radiológica Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía Inicio de movilización a las 8 horas tras cirugía Retirada de fluidoterapia intravenosa al alta a planta. Retirada de sondaje vesical al alta a planta Profilaxis tromboembolismo enoxaparina 40mg 22:00 h</p>
1 día postoperatorio	Suplementación nutricional en casos seleccionados Dieta líquida según tolerancia Valorar retirada de sistema de drenaje torácico Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulación) Fisioterapia respiratoria Analgésia epidural/paravertebral No mórnicos
2º día postoperatorio	Dieta normal Movilización activa (deambulación) Retirada de analgesia epidural/paravertebral Retirada de drenaje torácico RX comprobación Fisioterapia respiratoria Profilaxis tromboembolismo
3 día postoperatorio	Dieta normal Analgésia oral Movilización activa (deambulación) Radiología RX de comprobación Analgésia oral Comprobación analítica Profilaxis tromboembolismo Control telefónico tras alta Criterios generales de alta: No complicaciones quirúrgicas, control radiológico con correcta re expansión pulmonar, función cardiorrespiratoria correcta, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulación completa, aceptación por parte del paciente Seguimiento a 1, 3 y 6 meses tras el alta

Anexo IX Protocolo Consenso Cirugía Bariátrica del GERM


 GERM
 Grupo Español de Rehabilitación Multimodal


 LOGO HOSPITAL

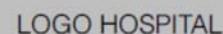
PROTOCOLO DE CONSENSO CIRUGÍA BARIÁTRICA

Tiempo	Protocolo
Previo al ingreso	<p>Información completa de proceso asistencial a pacientes y familiares. Valoración preoperatoria. Optimización nutricional, cardiológica, anemia y comorbilidad si se precisa. Firma de consentimientos informados. Entrega de documentación. AG: Perfil glicémico, lipídico, hepático, férrico. Realización de Gasometria arterial basal. Derivación a consulta de endocrinología Derivación a estudio polisomniográfico para control y/o diagnóstico de SAOS. Iniciar tratamiento con CPAP al menos 4-6 semanas antes de intervención. Dieta Hipocalórica (800Kcal/día) y suplementación nutricional 2-4 semanas previas a intervención. Se aconseja pérdida de peso de 10% previo a intervención.</p>
Preoperatorio hospital o domicilio Día previo a intervención	<p>Suplementos dietéticos Iniciar profilaxis tromboembólica Ayuno 8 horas sólido. 2horas líquido claro. Iniciar fluidoterapia con SG tras la cena y hasta la intervención. Evitar ansiolíticos</p>
Peroperatorio	<p><u>Preoperatorio</u> Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente según riesgo tromboembólico Administración profiláctica de antibiótico 1 hora antes de incisión quirúrgica cuando esté indicado</p> <p><u>Intraoperatorio</u> Paciente en quirófano a las 08.00h Mesa quirúrgica adecuada a peso paciente. Almohadillado exhaustivo Colocación de vía periférica Administración de profilaxis anti reflujo (Metoclopramida + Ranitidina 30 minutos antes de inducción anestésica) Valoración individualizada de Inserción de catéter epidural torácico Inducción anestésica Medidas habituales para IOT en paciente con vía aérea difícil. IOT con inducción de secuencia rápida Realización de Maniobras de reclutamiento alveolar tras IOT. VMI: VT 8-8ml/kg peso ideal. PEEP 10-15 Oxigenación FIO2 0.8-0.8 Optimización hemodinámica mediante MDE según protocolo (Anexo) Fluidoterapia en perfusión continua solución balanceada (3.5ml/kg/h laparoscopia; 7ml/kg/h laparotomía) Analgesia mediante catéter epidural o mediante perfusión continua de remifentanilo. Bloqueo neuromuscular profundo Sondaje vesical No SNG Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos Profilaxis NVPO según escala Apfel</p> <p><u>Postoperatorio inmediato</u> Mantenimiento activo de temperatura Mantenimiento de FIO2 0.5 2 horas tras fin intervención. Fisioterapia respiratoria (inspiron 10/h). Elevación cama a 90 grados. En casos de atelectasias y/o hipoxemia iniciar VMNI (IPAP 12, EPAP4). Utilizar CPAP en todos los casos que utilicen de forma habitual. Analgesia pautada epidural en perfusión continua si presenta.Evitar administración de mórnicos Fluidoterapia restrictiva Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía Inicio de movilización a las 8 horas tras cirugía tras comprobación de bloqueo motor Profilaxis tromboembolismo enoxaparina 40mg 22:00 h</p>
1 día postoperatorio	<p>Dieta: Iniciar lo antes posible fórmulas de nutrición enteral completas hipocalóricas e hiperprotéicas Valorar retirada de drenajes si existen Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulacion de 60 metros/4 veces /día) Analgesia endovenosa y epidural si presenta Si tolerancia oral correcta retirada de líquidos endovenosos. Retirada de sondaje vesical Control débito de drenajes si presenta Control analítico PCR y/o Procalcitonina</p>
2º día postoperatorio	<p>Dieta: Iniciar lo antes posible fórmulas de nutrición enteral completas hipocalóricas e hiperprotéicas Movilización activa (deambulacion) Fisioterapia respiratoria. Inicio de analgesia oral Retirada de líquidos endovenosos. Retirada de drenajes si presenta. Retirada de catéter epidural si presenta Profilaxis tromboembolismo. Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulcerosa Control analítico PCR y/o Procalcitonina Valorar alta hospitalaria: Mantenimiento tromboprofilaxis 28 días tras cirugía Control telefónico tras alta. Control en consulta a los 15 días de alta Recomendaciones Nutricionales: Dieta líquida hipocalórica e hiperprotéica los 15 primeros días tras alta rica en fibra. Tomas fraccionadas Criterios generales de alta: No complicaciones quirúrgicas, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulacion completa, aceptación por parte del paciente. Informe de recomendaciones. Seguimiento a 1, 3 y 6 meses tras el alta</p>

Anexo IX Protocolo Consenso Cistectomía del GERM



Grupo Español de Rehabilitación Multimodal

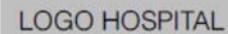


PROTOCOLO DE CONSENSO CISTECTOMÍA

Tiempo	Protocolo
Previo al ingreso	<p>Información completa de proceso asistencial a pacientes y familiares. Valoración preoperatoria. Optimización nutricional, cardiológica, anemia y comorbilidad si se precisa. Evitar en lo posible dieta rica en fibra/residuos Firma de consentimientos informados. Entrega de documentación. Remitir a consulta estomatología si previsión de estoma</p>
Preoperatorio hospital o domicilio Día previo a intervención	<p>Dieta baja en residuos Suplementos dietéticos Iniciar profilaxis tromboembólica Ayuno 8 horas sólido, 2horas líquido claro Valorar necesidad de enema de limpieza Suplemento dietético a las 22:00h</p>
Peroperatorio	<p><u>Preoperatorio</u> Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente según riesgo tromboembólico Suplemento de bebida carbohidratada 12.5% maltodextrinas 250 cc 2 horas antes de intervención Administración profiláctica de antibiótico 1 hora antes de incisión quirúrgica cuando esté indicado</p> <p><u>Intraoperatorio</u> Colocación de vía periférica Inserción de catéter epidural torácico T7-T10. Iniciar anestesia epidural tras inducción e iniciar perfusión continua tras una hora de inicio. Inducción anestésica Oxigenación FIO₂ 0.6-0.8 Optimización hemodinámica mediante MDE según protocolo (Anexo) Fluidoterapia en perfusión continua solución balanceada (3.5ml/kg/h laparoscopia; 7ml/kg/h laparotomía) Sondaje vesical No SNG Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos Profilaxis NVPO según escala Apfel Acceso quirúrgico mínimamente invasivo Evitar manipulación intestinal</p> <p><u>Postoperatorio inmediato</u> Mantenimiento activo de temperatura Mantenimiento de FIO₂ 0.5 2 horas tras fin intervención. Fisioterapia respiratoria (Inspiron 10/h) Analgesia pautada según intervención. Mínima administración de mórnicos Fluidoterapia dirigida a objetivos o restrictiva si no estuviera disponible Inicio de tolerancia oral 8 horas tras cirugía Inicio de movilización a las 8 horas tras cirugía Administración de procinéticos: Meoclopramida 100mg/8h + Lactulosa Profilaxis tromboembolismo enoxaparina 40mg 22:00 h</p>
1 día postoperatorio	<p>Suplementación nutricional en casos seleccionados Dieta líquida según tolerancia Profilaxis antiulcerosa Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulador de 60 metros/4 veces /día) Analgesia endovenosa y epidural Comprobación exhaustiva de permeabilidad de sonda uretral (en neovejiga y catéteres ureterales) Control analítico de PCR y/o Prolactinina Administración de lactulosa 15ml/12 h v.o. Cuidado de estoma si presenta</p>
2º día postoperatorio	<p>Progresión dieta según tolerancia . Analgesia endovenosa y epidural. Movilización activa (deambulación) Fisioterapia respiratoria Valorar retirada de líquidos endovenosos. Valorar retirada de drenajes si presenta Profilaxis tromboembolismo. Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulcerosa Cuidado estoma si presenta Control analítico de PCR y/o Prolactinina</p>
3-4-5 día postoperatorio	<p>Progresión en dieta según tolerancia (estudio nutricional si no tolerancia) Retirada catéter epidural. Analgesia oral. Retirada de vía venosa Movilización activa (deambulación) Profilaxis tromboembolismo. Profilaxis antiulcerosa. Iniciar plan de alta Cuidado estoma si presenta Control analítico de PCR y/o Prolactinina</p>
Día de Alta	<p>Mantenimiento tromboprofilaxis 28 días tras cirugía Criterios generales de alta: No complicaciones quirúrgicas, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulador completo, aceptación por parte del paciente. Informe de recomendaciones. Alta con sonda (en neovejiga) y catéteres ureterales si lleva Seguimiento a 1, 3 y 6 meses tras el alta</p>

Anexo X Protocolo Consenso Cirugía hepática del GERM


 GERM
 Grupo Español de Rehabilitación Multimodal


 LOGO HOSPITAL

PROTOCOLO DE CONSENSO CIRUGÍA HEPÁTICA

Tiempo	Protocolo
Previo al ingreso	<p>Información completa de proceso asistencial a pacientes y familiares. Valoración preoperatoria. Optimización nutricional, cardiológica, anemia y comorbilidad si se precisa. Evitar en lo posible dieta rica en fibra/residuos Firma de consentimientos informados. Entrega de documentación.</p>
Preoperatorio hospital o domicilio Día previo a intervención	<p>Suplementos dietéticos Iniciar profilaxis tromboembólica Ayuno 6 horas sólido. 2horas líquido claro Suplemento dietético a las 22:00h</p>
Peroperatorio	<p><u>Preoperatorio</u> Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente según riesgo tromboembólico Suplemento de bebida carbohidratada 12.5% maltodextrinas 250 cc 2 horas antes de intervención Administración profiláctica de antibiótico 1 hora antes de incisión quirúrgica cuando esté indicado</p> <p><u>Intraoperatorio</u> Paciente en quirófano a las 08:00h Colocación de vía periférica Inserción de catéter epidural torácico T6-T8. Iniciar anestesia epidural tras inducción e iniciar perfusión continua tras una hora de inicio. Inducción anestésica Oxigenación FIO2 0.8-0.8 Optimización hemodinámica mediante MDE según protocolo (Anexo) Fluidoterapia en perfusión continua solución balanceada (3.5ml/kg/h laparoscopia; 7ml/kg/h laparotomía) Sondaje vesical No SNG Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos Profilaxis NVPO según escala Apfel No drenajes. Excepto en casos seleccionados (Infección sitio quirúrgico, biliostasis incorrecta, anastomosis biliar-entérica) Evitar manipulación intestinal</p> <p><u>Postoperatorio inmediato</u> Mantenimiento activo de temperatura Mantenimiento de FIO2 0.5 2 horas tras fin intervención. Fisioterapia respiratoria (inspiron 10/h) Analgesia pautada epidural en perfusión continua. Mínima administración de mórnicos Fluidoterapia restrictiva Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía Inicio de movilización a las 6 horas tras cirugía tras comprobación de bloqueo motor. Profilaxis tromboembolismo enoxaparina 40mg 22:00 h</p>
1 día postoperatorio	<p>Suplementación nutricional en casos seleccionados. Administración de suplementos proteicos (2) Dieta normal según tolerancia Valorar retirada de drenajes si existen Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulacion de 60 metros/4 veces /día) Analgesia endovenosa y epidural (evitar mórnicos I.V. y/o orales). Si tolerancia oral correcta retirada de líquidos endovenosos. Retirada de sondaje vesical Control débito de drenajes si presenta Control analítico PCR y/o Procalcitonina</p>
2º día postoperatorio	<p>Dieta semiblanda. Administración de suplementos proteicos Movilización activa (deambulacion) Fisioterapia respiratoria Retirada de líquidos endovenosos. Retirada de drenajes si presenta Profilaxis tromboembolismo. Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulcerosa Control analítico PCR y/o Procalcitonina</p>
3-4-5 día postoperatorio	<p>Dieta normal blanda Retirada de catéter epidural Analgesia oral. Retirada de vía venosa Movilización activa (deambulacion) Profilaxis tromboembolismo Alta domiciliaria a partir de 4 día Control analítico de PCR y/o Procalcitonina</p>
4-5 día postoperatorio	<p>Mantenimiento tromboprolifaxis 28 días tras cirugía Control telefónico tras alta Criterios generales de alta: No complicaciones quirúrgicas, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulacion completa, Dieta oral bien tolerada, aceptación por parte del paciente. Informe de recomendaciones. Seguimiento a 1, 3 y 6 meses tras el alta</p>