

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Patología y Cirugía



**EFFECTOS DE LA INMUNONUTRICIÓN
PERIOPERATORIA EN PACIENTES NORMONUTRIDOS
OPERADOS DE CÁNCER COLORRECTAL
LAPAROSCÓPICO EN UN RÉGIMEN DE
REHABILITACIÓN MULTIMODAL**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

DÑA. ELENA MIRANDA TAULER

DIRIGIDA POR:

Dr. Antonio Arroyo Sebastián y Dr. Pedro Moya Forcén

San Juan de Alicante, 2017.

Dña. Susana Jiménez Moreno, Directora del Departamento de Patología y Cirugía de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo: **“Efectos de la inmunonutrición perioperatoria en pacientes normonutridos operados de cáncer colorrectal laparoscópico en un régimen de rehabilitación multimodal”** presentada por **Dña. Elena Miranda Tauler**, bajo la dirección del Dr. Antonio Arroyo Sebastián y el Dr. Pedro Moya Forcén.

Y, para que así conste a los efectos oportunos, expiden la presente certificación en San Juan de Alicante a 21 de Marzo de 2017.

Fdo.: Profesora Susana Jiménez Moreno

D. Antonio Arroyo Sebastián, Profesor Asociado de Cirugía y D. Pedro Moya Forcén, Profesor Asociado de Cirugía, como Directores de la Tesis Doctoral.

CERTIFICAN

Que la Tesis Doctoral titulada **“Efectos de la inmunonutrición perioperatoria en pacientes normonutridos operados de cáncer colorrectal laparoscópico en un régimen de rehabilitación multimodal”** de la que es autora **Dña. Elena Miranda Tauler**, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Patología y Cirugía de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Y, para que así conste a los efectos oportunos, expiden la presente certificación en San Juan de Alicante a 21 de Marzo de 2017.

Fdo. Dr. Antonio Arroyo Sebastián.

Fdo. Dr. Pedro Moya Forcén.

Dedicado especialmente a mis hijos, Luis e Inés, y a Antonio.



AGRADECIMIENTOS

- A mis padres, Luis y Rosa, porque a ellos les debo lo que soy.
- A mis hermanas, María y Almudena, por estar siempre a mi lado.
- Al Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario de Elche, por formarme como profesional y por su compañerismo día a día.
- A mis compañeros de guardias y amigos, Chema y Nati, por tantos momentos compartidos.
- A Jose Luis, por su complicidad y por contagiarme la ilusión ante nuevos proyectos.
- A mis directores de tesis Pedro y Antonio, por darme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral.



INDICE

INDICE	11
I. ABREVIATURAS.....	17
II. RESUMEN.....	23
III. INTRODUCCIÓN.....	29
1. Cáncer colorrectal	31
1.1. Epidemiología y factores etiopatogénicos.....	31
1.2. Morbimortalidad.....	35
1.3. Tratamiento quirúrgico.....	37
2. Rehabilitación multimodal.....	46
2.1. Optimización preoperatoria.....	49
2.1.1. Información al paciente.....	52
2.1.2. Valoración del riesgo anestésico	53
2.1.2.1. Evaluación del riesgo anestésico.....	53
2.1.2.2. Evaluación del estado nutricional.....	54
2.1.2.3. Evaluación de diabetes mellitus.....	58
2.1.2.4. Evaluación de anemia preoperatoria.....	58
2.1.3. Ayuno preoperatorio y bebidas carbohidratadas.....	61
2.1.4. Recomendaciones al paciente.....	63
2.1.4.1. Tabaco y alcohol.....	63
2.1.4.2. Prehabilitación.....	64
2.1.4.3. Higiene y preparación de la piel para la cirugía...64	
2.2. Preoperatorio inmediato.....	65
2.2.1. Preparación intestinal.....	65
2.2.2. Tromboprofilaxis.....	66
2.2.3. Profilaxis antibiótica.....	66

2.2.4. Manejo de la ansiedad preoperatoria.....	67
2.2.5. Premedicación.....	67
2.3. Intraoperatorio.....	68
2.3.1. Monitorización rutinaria.....	68
2.3.2. Monitorización no rutinaria.....	69
2.3.3. Preparación de la piel y campo operatorio.....	70
2.3.4. Inducción y mantenimiento anestésico.....	70
2.3.5. Abordaje quirúrgico e incisiones.....	71
2.3.6. Fracción inspirada de oxígeno intraoperatoria.....	72
2.3.7. Normoterapia intraoperatoria.....	72
2.3.8. Profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios.....	73
2.3.9. Uso rutinario sonda nasogástrica forma profiláctica.....	75
2.3.10. Fluidoterapia intraoperatoria.....	76
2.3.11. Bloqueo neuromuscular y reversión.....	78
2.3.11.1. Bloqueo neuromuscular.....	78
2.3.11.2. Reversión del bloqueo neuromuscular.....	78
2.3.12. Analgesia perioperatoria.....	80
2.3.12.1. Analgesia epidural.....	81
2.3.12.2. Bloqueos regionales.....	84
2.3.12.3. Analgesia endovenosa.....	85
2.3.12.4. Coadyuvantes analgésicos endovenosos...85	
2.3.12.5. Coadyuvantes analgésicos orales.....	86
2.3.13. Hiperglucemia perioperatoria.....	88
2.3.14. Drenajes.....	89
2.4. Postoperatorio.....	90

2.4.1. Postoperatorio en la unidad recuperación postanestésica...	90
2.4.2. Postoperatorio durante la hospitalización.....	91
2.4.2.1. Dolor.....	91
2.4.2.2. Alimentación precoz.....	91
2.4.2.3. Movilización precoz.....	92
2.4.2.4. Fisioterapia respiratoria.....	92
2.4.2.5. Recomendaciones al alta.....	93
3. Nutrición en el paciente quirúrgico.....	94
3.1. Definición y prevalencia de desnutrición.....	94
3.2. Implicaciones clínicas.....	96
3.3. Cribado nutricional.....	98
3.4. Inmunonutrición.....	104
IV. JUSTIFICACIÓN.....	113
V. HIPÓTESIS.....	119
VI. OBJETIVOS.....	123
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	127
VIII. RESULTADOS.....	139
IX. DISCUSIÓN.....	153
X. CONCLUSIONES.....	167
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	171
XII. ANEXOS.....	195
A. ANEXO I. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PREOPERATORIA.....	197
B. ANEXO II. MATRIZ TEMPORAL CIRUGÍA DE COLON.....	199
C. ANEXO III. VALORACIÓN NUTRICIONAL NRS-2002.....	201

D.	ANEXO IV. DEFINICIÓN DE INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO.	202
E.	ANEXO V. PUBLICACIÓN: PERIOPERATIVE IMMUNONUTRITION IN NORMO-NOURISHED PATIENTS UNDERGOING LAPAROSCOPIC COLORECTAL RESECTION. Pedro Moya, Elena Miranda, Leticia Soriano-Irigaray, Antonio Arroyo, Maria-del-Mar Aguilar, Marta Bellón, Jose-Luis Muñoz, Fernando Candela, Rafael Calpena. Surgical Endoscopy 2016; 30:4946–4953. FI: 3.256.....	205



I. ABREVIATURAS



I. ABREVIATURAS

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

ASA: American Society of Anesthesiology

ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

BIS: Índice biespectral

BNM: Bloqueo neuromuscular

CC: Cáncer colon

CPA: Celula presentadora de Antígenos

CR: Cáncer recto

CCR: Cáncer colorrectal

CVC: Catéter venoso central

DRE: Desnutrición relacionada con la enfermedad

DXA: Absorciometría dual de rayos X

ECAs: Ensayos clínicos aleatorizados

ECG: Electrocardiograma

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery.

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EtCO₂: Fracción end tidal de CO₂

EVA: Escala analógica visual

FGO: Fluidoterapia guiada por objetivos

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

GALT: Tejido linfático asociado al intestino

GERM: Grupo Español Rehabilitación Multimodal

GnRHa: Hormona liberadora de gonadotropina

IC: Índice cardíaco

IIS: Infección incisional superficial

IIP: Infección incisional profunda

IOE: Infección órgano-espacio u órgano-cavitaria

ISQ: Infección del sitio quirúrgico

ISQi: Infección del sitio quirúrgico incisional

MAP: Médico de atención primaria

MNA: Mini nutritional assessment

MST: Malnutrition screening tool

MUST: Malnutrition universal screening tool

NRI: Nutrition risk index

NRS: Nutrition risk screening

NVPO: Nauseas y vómitos postoperatorios

OMS: Organización Mundial de la Salud

PANI: Presión arterial no invasiva

PMC: Preparación mecánica Intestinal de colon

PRM: Programa rehabilitación multimodal

PRI: Programa recuperación intensificada

RHM: Rehabilitación multimodal

RNM: Relajante neuromuscular

RI: Recuperación intensificada

RICA: Recuperación intensificada en cirugía abdominal

SAOS: Síndrome apnea obstructiva del sueño

SNAQ: Short nutrition assessment questionnaire

SNG: Sonda nasogástrica

TAP: Plano transversal abdominal

TOF: "Train of four" (Tren de cuatro)

TSA: Transfusión de sangre alogénica

URPA: Unidad de recuperación postanestésica

VS: Volumen sistólico

VSG: Valoración Subjetiva Global

VVS: Variación del volumen sistólico



II. RESUMEN

*Miguel
Hernández*

II. RESUMEN

ANTECEDENTES: A pesar de los avances que se han producido en los últimos años en el manejo quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR), las complicaciones postoperatorias son frecuentes. Recientemente se han introducido en la práctica clínica los suplementos alimenticios enriquecidos con inmunonutrientes, sin embargo, los beneficios de la inmunonutrición en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica colorrectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal (PRM) se desconocen.

OBJETIVO: Determinar si el uso conjunto de formulas enterales nutricionales suplementadas con inmunonutrientes en pacientes operados de CCR, mediante abordaje laparoscópico dentro de un PRM, disminuye la incidencia de infección del sitio quirúrgico (ISQ) en comparación con el asesoramiento dietético.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron pacientes normonutridos que iban a ser sometidos a resección colorrectal laparoscópica, dentro de un PRM. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento paralelos, aporte de nutrición oral habitual no suplementada vs suplementos enriquecidos con inmunonutrientes, durante 7 días antes de la resección colorrectal y 5 días después de la intervención quirúrgica. La estancia y la morbilidad postoperatoria fueron estudiadas.

RESULTADOS: Un total de 128 pacientes fueron asignados de forma aleatoria. Al inicio del estudio, ambos grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo, riesgo quirúrgico, comorbilidad y en cuanto a parámetros analíticos y nutricionales. La mediana de duración de la estancia hospitalaria postoperatoria fue de 5 días, sin diferencias entre los grupos. La infección del sitio quirúrgico incisional (ISQi) diferió significativamente entre los grupos (11.50% vs. 0.00%, $p=0.006$). No se objetivaron otras diferencias entre los dos grupos.

CONCLUSIONES: La suplementación con inmunonutrientes dentro de un PRM reduce la ISQi en pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica.



II. ABSTRACT

BACKGROUND: Despite progress in recent years in the surgical management of patients with colorectal cancer, postoperative complications are frequent. Nutritional supplements enriched with immunonutrients have recently been introduced into clinical practice. However, immunonutrition benefits in patients undergoing colorectal laparoscopic surgery is unknown.

OBJECTIVE: To determine whether the implementation of immunonutrition in a colorrectal laparoscopic surgery decreases the incidence of surgical site infection compared with dietary advice.

METHODS: This study is a prospective and randomized trial with two parallel treatment groups receiving an immune-enhancing feed for 7 days before colorectal resection and 5 days postoperatively or dietary advice.

RESULTS: A total of 128 patients were randomized. At baseline, both groups were comparable regarding to age, sex, surgical risk, comorbidity, and analytical and nutritional parameters. The median length of the postoperative hospital stay was 5 days with no differences between the groups. Wound infection differed significantly between the groups (11.50% vs. 0.00%, $p=0.006$). No other differences between the two groups were objectified.

CONCLUSIONS: The supplementation by immunonutrients reduces surgical wound infection in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery.

III. INTRODUCCIÓN



III. INTRODUCCION

1. Cáncer colorrectal

1.1. Epidemiología y factores etiopatogénicos

A nivel mundial el CCR representa casi un 10% del total de cánceres diagnosticados. En el año 2012, se diagnosticaron 746.000 casos en hombres y 614.000 en mujeres (Ferlay J, et al. 2013a). En Europa, y para el conjunto de ambos sexos, ocupó la segunda posición después del cáncer de mama (Ferlay J, et al. 2013b), y en nuestro país, la primera posición (Tabla 1), representando el 14,98% del total de los cánceres diagnosticados (Figura 1). En España se estima que se diagnostican 40.000 nuevos casos al año, siendo más frecuente este diagnóstico en pacientes de sexo masculino.

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Colon	Pulmón	Mama
2º	Próstata	Próstata	Colorrectal
3º	Pulmón	Colorrectal	Pulmón
4º	Mama	Estómago	Cérvix
5º	Vejiga	Higado	Estómago

Tabla 1: Incidencia por tumores en España.

Tomado de : Las Cifras del Cáncer en España 2016-SEOM.

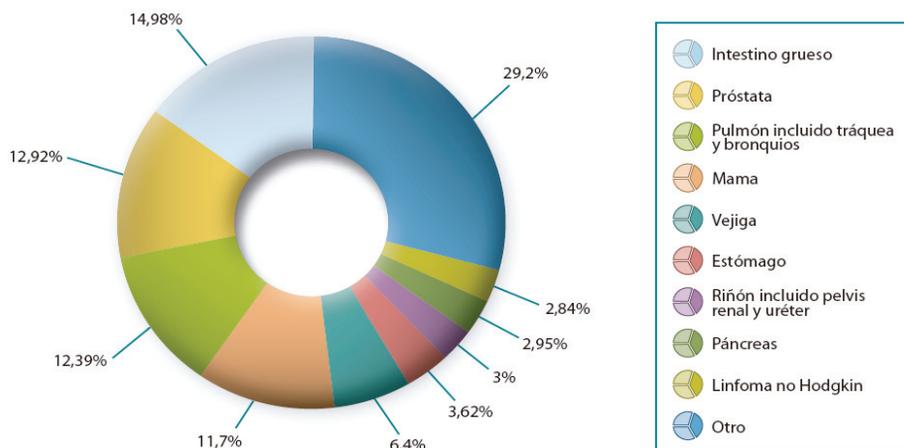


Figura 1: Incidencia de tumores en España en el año 2012 (Porcentajes).

Tomado de : Las Cifras del Cáncer en España 2016-SEOM.

En España, la evolución temporal de este cáncer ha presentado un aumento constante, principalmente en hombres y más intenso hasta mediados de los 90 (López-Abente G, et al. 2010). Así, en el cáncer de colon (CC), las tasas estimadas de incidencia ajustadas a la población estándar europea pasaron del 31,3 por 100.000 habitantes, en el quinquenio 1993-1997, al 42,1 por 100.000 habitantes, en el quinquenio 2003-2007, en hombres (incremento del 35%), y de un 22,6 por 100.000 habitantes a un 25,1 por 100.000 habitantes en mujeres (incremento del 11%). El cribado sistemático no puede ser la única causa que justifique este aumento, a pesar de que actualmente los programas de cribado precoz en CCR ya están bastante extendidos, desde los primeros programas piloto poblacionales que se iniciaron en el año 2000 en Cataluña y en el 2006 en la Comunidad Valenciana y Murcia. Así pues, el aumento en incidencia que en los últimos años está experimentando este tipo

de tumores tiene que ser debido a la influencia de factores de riesgo (López-Abente G, et al. 2010).

Como en la mayoría de los cánceres, en el cáncer de origen colorrectal, la edad es el principal factor de riesgo no modificable. Más del 90% de casos son diagnosticados en personas mayores de 50 años. En las personas con predisposición genética o enfermedades de base, como la enfermedad inflamatoria intestinal, se observa un aumento de riesgo para el CCR, a edades tempranas (López-Abente G, et al. 2010). A pesar de que existe un riesgo aumentado en las personas con enfermedades hereditarias, como la Poliposis Colónica Familiar o el Síndrome de Lynch, la gran mayoría de estos tumores, más del 90% de los casos, son esporádicos (Winawer SJ. 1999).

Respecto a los factores de riesgo modificables, uno de los más importantes es el consumo de carne roja y procesada y de carne muy hecha o cocinada en contacto directo con el fuego (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2007). El consumo de este tipo de alimento, incide en el riesgo de aparición de las lesiones precursoras o precancerígenas, los adenomas colorrectales. Por contra, el consumo habitual de fibra, fruta y vegetales, así como el de lácteos o micronutrientes como folatos, calcio y vitamina D, es considerado un factor protector para este tipo de cáncer (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. 2011). Se estima, por tanto, que un 70% de los cánceres CCR son evitables sólo con medidas dietéticas y nutricionales (Platz EA, et al. 2000).

La obesidad es otro factor de riesgo en ambos sexos, sobre todo cuando la obesidad es abdominal. En cambio, el ejercicio y la actividad física habitual actúan como factores protectores. La hiperinsulinemia (común en pacientes obesos) juega un papel importante, y su presencia comporta un aumento de riesgo de aparición de adenomas colorectales (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. 2011).

En los últimos años también se ha evidenciado el papel del alcohol como factor de riesgo en consumos superiores a 100 gramos a la semana (Fedirko V, et al. 2011). Algunos estudios han apuntado el papel del consumo de tabaco en el CCR, sobre todo en el cáncer de recto (CR), con un aumento de riesgo de hasta dos veces respecto al riesgo en personas no fumadoras (Hooker CM, et al. 2008).

Aunque se ha demostrado que el consumo de ácido acetilsalicílico es un factor protector del CCR en personas mayores de 50 años y en dosis superiores a 300 mg al día, la aparición de efectos secundarios gastrointestinales, entre otros, hace que su administración no se recomiende de forma sistemática como quimioprevención (Flossmann E, et al. 2007).

Debido a la elevada carga de enfermedad, el conocimiento actual de su historia natural, la posibilidad de un diagnóstico precoz mediante pruebas de cribado efectivas y aceptables por la población, así como la mejora del pronóstico en el tratamiento de la enfermedad en fases precoces, el CCR es susceptible de cribado poblacional (Andreu García M, et al. 2009). El cribado

poblacional de este cáncer se ha ido implantando en diferentes países europeos desde las últimas tres décadas (Reino Unido, Italia, Alemania...). Por lo que respecta a España, en 2012 en nueve Comunidades Autónomas se encontraba implantado o estaba en fase de piloto (Aragón, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, País Vasco y La Rioja), con la realización de una prueba de sangre oculta en heces en hombres y mujeres de 50 a 69 años (excepto Cantabria: de 55 a 69 años) y con una periodicidad de dos años. Sin embargo, en conjunto, sólo cubrían un 14% de la población de 50 a 69 años de España (Red de Programas de Cribado de Cáncer, 2012).

El CCR es un importante y todavía creciente problema de salud en España. La evolución de su incidencia, la alta prevalencia de sus principales factores de riesgo conocidos (dieta inadecuada, sobrepeso, sedentarismo) y la posibilidad de un diagnóstico precoz efectivo, demuestran la necesidad de ampliar la implementación de programas poblacionales de detección precoz hasta cubrir el 100% de la población de 50 a 69 años de edad.

1.2. Morbimortalidad

Debido a su alta prevalencia, y de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística, los tumores constituyen una de las principales causas de ingreso hospitalario. En 2014 los tumores provocaron la cuarta causa de ingreso hospitalario en varones, 1.044 ingresos/100.000 habitantes (por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio, digestivo y respiratorio), y la

quinta causa en mujeres, 912 ingresos/100.000 habitantes (por detrás de los ingresos motivados por episodios de embarazo, parto y puerperio, las enfermedades del aparato circulatorio, digestivo y respiratorio). Los ingresos provocados por tumores se mantuvieron relativamente estables con respecto a años anteriores (aumento de un 0,4 %) (SEOM, 2016).

A nivel global el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad del mundo, con aproximadamente 8,2 millones de muertes relacionadas con tumores en el año 2012 de acuerdo con los datos proporcionados por la OMS. Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial fueron el cáncer de pulmón (1.590.000 muertes), el cáncer de hígado (745.000 muertes), el cáncer gástrico (723.000 muertes), el CCR (694.000 muertes), el cáncer de mama (521.000 muertes) y el cáncer de esófago (400.000 muertes).

De acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer, el cáncer es ya la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio en la población general española y la primera causa de muerte en varones en España. En 2012, 3 de cada 10 muertes en varones y 2 de cada 10 en mujeres, en España, fueron a causa del cáncer. Sin embargo, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística, la principal causa de muertes en los hospitales españoles fueron los tumores (24,2%).

Dado que la mortalidad del CCR es del 14,3 % podemos estimar que unos 14.700 pacientes fallecen anualmente por CCR en nuestro país, siendo

por tanto, la segunda causa de muerte por cáncer cuando se analizan conjuntamente los casos surgidos en ambos sexos (Tabla 2) (SEOM, 2016).

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Pulmón	Pulmón	Mama
2º	Colon	Colon	Colon
3º	Mama	Próstata	Pulmón
4º	Páncreas	Vejiga	Pancreas
5º	Próstata	Estómago	Estómago

Tabla 2: Mortalidad por tumores en España .

Tomado de : Las Cifras del Cáncer en España 2016-SEOM.

La supervivencia del CCR, aunque de forma ligera, ha mejorado en los últimos años en España. En los pacientes diagnosticados durante el periodo 2000-2007, la supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad fue del 56,4% en hombres y del 55,8% en mujeres (De Angelis R, et al. 2014; Base de datos EUROCARE). Se estima que en España en 2012 casi 90.000 personas permanecían vivas después de haber sido diagnosticadas de CCR durante los 5 años anteriores siendo el tercer cáncer con la prevalencia más elevada en el conjunto de la población (Bray F, et al. 2013).

1.3. Tratamiento quirúrgico

Actualmente, el único tratamiento curativo disponible para el CCR es la resección quirúrgica del tumor. Esta intervención tiene como objetivo efectuar una cirugía oncológica radical, extirpando la región con amplios márgenes de seguridad, así como los ganglios linfáticos tributarios de la lesión.

La escisión del tumor es el tratamiento primario para los casos nuevos de CCR potencialmente curables (80%). En los casos demasiado avanzados para conseguir una curación (20%), se puede recurrir también a la cirugía con fines paliativos o quimioterapia, con la intención de aumentar la supervivencia o mejorar la calidad de vida del paciente (Otchy D, et al. 2004).

Tradicionalmente el procedimiento quirúrgico del CCR se ha venido realizando mediante abordaje abierto, utilizando la laparotomía para conseguir la resección del tumor primario con unos márgenes de resección suficientes y una linfadenectomía adecuada (Morris E, et al. 2007).

Las técnicas resectivas clásicas, que aún siguen vigentes, dependen de la localización del tumor y son principalmente: hemicolectomía derecha, colectomía transversa, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja y amputación abdominoperineal o técnica de Miles, restaurando el tránsito intestinal mediante la realización de una anastomosis en todas menos en la última técnica, en la que se realiza una colostomía terminal (Hohenberger W, et al. 2009).

La cirugía laparoscópica debe entenderse como una nueva vía de abordaje en el tratamiento quirúrgico de los tumores colorrectales, que no ha de cambiar en nada los principios y fundamentos de las maniobras quirúrgicas tradicionales en sí, y por lo tanto, debe seguir los principios resectivos clásicos. Esta vía de abordaje consiste en un acceso a la cavidad abdominal mediante varias incisiones pequeñas, de un centímetro aproximadamente, a través de las

cuales el cirujano crea entradas espaciales por las que se inserta material óptico y quirúrgico, previa creación de un neumoperitoneo. Los instrumentos ópticos están conectados a una cámara de video de alta resolución fuera de la cavidad abdominal, y una pantalla muestra al cirujano imágenes en tiempo real. Podríamos decir que todo tipo de intervenciones pueden ser realizadas, bien de manera laparoscópica completa o asistida (mediante una mínima incisión en la pared abdominal, por donde se puede exteriorizar el intestino, facilitando su manejo), en lo que podríamos denominar cirugía mínimamente invasiva (Otchy D, et al. 2004).

El primer procedimiento laparoscópico de colon se llevó a cabo el año 1991 (Jacobs M, et al. 1991) y desde entonces, su indicación se ha extendido desde el tratamiento de patologías benignas y enfermedades inflamatorias intestinales hasta el CC, observándose las ventajas que se desprendían de la experiencia laparoscópica en la vesícula biliar, como son la menor estancia hospitalaria, menor dolor y reincorporación laboral precoz. Sin embargo, la larga curva de aprendizaje, el elevado costo del material utilizado, la falta de seguridad oncológica tanto en la resección de la pieza operatoria como en el número de ganglios obtenidos, además de reportes de implantes tumorales en los sitios de trócar, hicieron que el desarrollo de esta técnica quirúrgica en el CCR se frenara durante gran parte de la década de los 90 (Kuhry E, et al. 2008).

Esto se ha visto revertido en los últimos años con las publicaciones de ensayos controlados aleatorios, que junto con el trabajo protocolizado y los

avances en técnicas e instrumental, han avalado y promovido el desarrollo de la cirugía laparoscópica en el CCR (COST 2004; Kaiser Am, et al. 2004; Milsom JW, et al. 1998; Zhou ZH, et al. 2004).

Tal vez el punto más controvertido en la cirugía laparoscópica del CC gira en torno a la seguridad oncológica de las resecciones, particularmente en lograr una resección ganglionar completa y márgenes de sección libres, lo que incidiría directamente en la probabilidad de recurrencia y supervivencia. Inicialmente se describió que la cirugía laparoscópica lograba un menor número de ganglios resecados, lo que produjo incertidumbre en relación a la correcta estadificación del paciente, eventual necesidad de terapia coadyuvante y aparición de recurrencia locorregional. Sin embargo, el mantenimiento de los principios oncológicos en el tratamiento del CC, asociado a un mejor entrenamiento laparoscópico, han mostrado que es posible la ligadura de vasos a igual altura que la laparotomía, la recuperación de similar número de ganglios y alcanzar márgenes de resección satisfactorios (Kuhry E, et al. 2008).

Debido al lento despegue que tuvo la cirugía laparoscópica en el tratamiento del CCR, durante mucho tiempo sólo se dispuso de estudios clínicos que mostraban resultados contradictorios, incluso publicando una ligera mejor supervivencia en los pacientes operados en forma laparoscópica. En el año 2002 se publica un estudio aleatorio (Lacy A, et al. 2002) en pacientes con CC con seguimiento mayor a tres años, en el que se demostró una recurrencia del 17% y una supervivencia global del 82% en el grupo laparoscópico, sin diferencia significativa con el grupo convencional. Sin embargo, la mortalidad

relacionada a cáncer fue mayor en el grupo convencional (21%, vs. 9% en el grupo laparoscópico), cuya diferencia se vio principalmente en los pacientes con estadio III. Este resultado, que no ha sido confirmado en otros estudios, también demostró que la presencia de adenopatías con metástasis y el abordaje quirúrgico (laparoscópico o abierto) eran factores predictores independientes de algunos de los resultados descritos, lo que nuevamente refleja la importancia de la técnica quirúrgica y la linfadenectomía.

En el metanálisis de la Cochrane (Kuhry E, et al. 2008) sobre el resultado a corto plazo después de la cirugía colorrectal laparoscópica, se halló que el enfoque laparoscópico estaba asociado con un mayor tiempo quirúrgico y con menos pérdida sanguínea intraoperatoria en comparación con la cirugía abierta. Además, el dolor postoperatorio fue inferior, la duración del íleo postoperatorio fue más reducida, la función pulmonar mejoró, disminuyó la morbilidad y la calidad de vida en el primer mes fue superior en la cirugía laparoscópica (Schwenk W, et al. 2005). Los autores concluyeron que, como el resultado a largo plazo de los procedimientos laparoscópicos y abiertos mostró resultados equivalentes, debe preferirse el enfoque laparoscópico en la cirugía de CCR. Además de los claros resultados a largo plazo, como la supervivencia y las complicaciones, se analizaron los factores que pudieron haber tenido una repercusión sobre el riesgo de recidiva, es decir, la incidencia de los márgenes de resección positivos y el número de ganglios linfáticos comprometidos. En cinco de cada seis estudios que informan datos sobre los márgenes de resección, no se halló que los mismos fuesen positivos. Aunque es un resultado notable, puede ser explicado por el hecho de que la mayoría de los

estudios (COST 2004; Kaiser Am, et al. 2004; Milsom JW, et al. 1998; Zhou ZH, et al. 2004) sólo señalaron márgenes distales y proximales. Los datos sobre los márgenes circunferenciales no estaban disponibles en estos casos.

El número de ganglios linfáticos comprometidos durante el procedimiento quirúrgico influye en la clasificación del tumor. El número de ganglios linfáticos recuperados no sólo se ve influido por la técnica operatoria o el grado de linfadenectomía, sino que depende en mayor medida de las técnicas patológicas mediante las que se procesan las muestras. Técnicas patológicas especiales como la "eliminación de la adiposidad" pueden multiplicar por 10 el número de ganglios linfáticos detectados en los especímenes. Ninguno de los estudios informó sobre tales técnicas patológicas complejas y no se procesaron de manera diferente las muestras recuperadas mediante resección asistida por laparoscopia o por resección abierta. No obstante, el examen de menos de 13 ganglios linfáticos en un espécimen, puede dar lugar a un subestadiaje. En el metanálisis de la Cochrane (Kuhry E, et al. 2008), la cirugía asistida por laparoscopia se asoció con un promedio significativamente inferior de ganglios linfáticos comprometidos en comparación con la cirugía abierta ($p = 0,003$), que en cierta medida puede significar un sesgo, al seleccionar el abordaje laparoscópico en tumores más iniciales.

La formación de adherencias y la aparición de hernia de incisión son dos complicaciones a largo plazo importantes después de la cirugía abdominal, que causan una morbilidad significativa. No menos del 20% de los pacientes desarrollan una hernia de incisión después de una laparotomía de la línea

media, mientras que después de los procedimientos abdominales, entre el 70% y el 90% de los pacientes desarrollan adherencias. Aproximadamente un tercio de todos los pacientes que se someten a cirugía abdominal vuelven a ingresar posteriormente en el hospital por problemas relacionados con estas adherencias (Ellis H, et al. 1999). Aproximadamente el 5% de todos los pacientes que recibieron cirugía abdominal son reoperados por problemas posiblemente relacionados con las adherencias (Lower AM, et al. 2000). Sin embargo, en la mayoría de los ensayos aleatorios que compararon la cirugía laparoscópica con la cirugía abierta para procedimientos colorrectales u otros procedimientos intraabdominales, se presta escasa atención a estas complicaciones. En el presente análisis (Ellis H, et al. 1999), sólo 2 de los 10 ensayos informaron sobre adherencias y hernias de incisión. Una posible explicación de este hecho es el grado de dificultad del estudio en esta clase de complicaciones. Por ejemplo, para estudiar la aparición de la hernia de incisión se necesita un periodo de seguimiento largo. El estudio de la formación de la adherencia es aún más difícil porque la medición objetiva de la formación de la adherencia es casi imposible. La medición del número de adherencias requiere reoperación. La medición de otros parámetros objetivos, como las reoperaciones debido a las adherencias, requiere poblaciones de pacientes muy grandes. Por ello, los estudios sobre la formación de adherencias y la laparoscopia se realizan principalmente en animales. Las pruebas estandarizadas para calificar las adherencias en humanos son escasas y, si están disponibles, son difíciles de usar en la práctica.

Las tasas de conversión difieren enormemente entre los diferentes estudios. Un posible motivo de este hecho es que se utilizan diferentes definiciones de conversión en los estudios. Otro motivo posible de la variabilidad en las tasas de conversión es que el nivel de experiencia en la cirugía laparoscópica de colon de los cirujanos que participaron en los ensayos y que el número de procedimientos por año realizados en cada uno de los hospitales (volumen de casos hospitalarios) fueron diferentes. El análisis del volumen de casos hospitalarios y el resultado a corto plazo en el ensayo COLOR mostraron que las tasas de conversión promedio en los hospitales con un volumen bajo de casos fueron de un 24%, frente a un 9% en los hospitales con un volumen alto de casos (Kuhry E, et al. 2005). En este metanálisis de Kuhry, los datos se analizaron según la intención de tratar, es decir, los pacientes que se asignaron al azar para recibir cirugía laparoscópica o cirugía abierta pero recibieron el otro procedimiento fueron analizados en el grupo en el que se habían asignado. No se realizó otro análisis por separado que comparara los procedimientos convertidos, los procedimientos laparoscópicos completos y los procedimientos abiertos, ya que este análisis estaría afectado por sesgo debido a que los casos más difíciles se convierten, mientras que los casos más fáciles y con mejores resultados de cáncer se incluyen en el grupo laparoscópico. Sin embargo, en un estudio (Milsom JW, et al.1998) se excluyeron del análisis los pacientes con procedimiento laparoscópico que se convirtió en cirugía abierta. En otro ensayo (Winslow ER, et al. 2002), los procedimientos convertidos se analizaron en el grupo de cirugía abierta. El número total de pacientes en estos ensayos fue pequeño (n = 117), hecho que ha podido causar un sesgo a favor de la cirugía laparoscópica.

En esta revisión de Kuhry, se realizaron análisis de supervivencia sin cáncer, supervivencia general, metástasis distantes, recidiva local y reoperaciones por hernias o adherencias mediante el número total de eventos al final del periodo de seguimiento. El tiempo al evento no se tuvo en cuenta en estos análisis, ya que se disponía de datos inadecuados en la mayoría de los ensayos. Es posible que este hecho haya causado un sesgo debido a que los pacientes que se pierden durante el seguimiento son excluidos en estos análisis, y se reduce la eficacia y la validez de los estudios. Además, la comparación de la cirugía laparoscópica y la cirugía abierta en un punto temporal puede oscurecer diferencias importantes en el resultado entre ambos grupos de tratamiento. Asimismo, no se tiene en cuenta la duración del seguimiento, y sólo 6 artículos informaron los cocientes de riesgos instantáneos o las curvas de supervivencia. Debido a que estos análisis son más eficaces y tienen menos riesgo de sesgo deben considerarse más informativos.

En los pacientes con CC, varios ensayos aleatorios amplios indicaron que la supervivencia después de la cirugía laparoscópica es al menos igual a la supervivencia tras cirugía abierta (Lacy A, et al. 2002; COST. 2004; COLOR I. 2009).

En el CR, el mayor ensayo aleatorizado en el que se comparan resección laparoscópica y resección abierta tradicional del CR es el estudio COLOR II. Se incluyeron a 1.044 pacientes y se llevó a cabo en 30 hospitales de 8 países. Los resultados a corto plazo mostraron menor pérdida de sangre, menos dolor y estancia hospitalaria más corta después de la resección

laparoscópica con una calidad del espécimen quirúrgico comparable a la de la cirugía abierta. Recientemente, el grupo del estudio COLOR II publicó sus resultados a largo plazo e informó de que la cirugía laparoscópica del CR presentaba las mismas tasas de recidiva local y supervivencia general libre de enfermedad al compararlas con las de la cirugía abierta (Deijen CL, et al. 2016)

Por tanto, la cirugía laparoscópica ha probado tener múltiples ventajas destacando una rápida recuperación del tránsito intestinal, menor dolor, deambulación precoz y una menor estancia hospitalaria. Además, la cirugía laparoscópica para el CCR es un procedimiento seguro que se asocia con una tasa de supervivencia igual a la supervivencia después de la cirugía abierta. Por consiguiente, el procedimiento puede ofrecerse sistemáticamente a los pacientes en los hospitales en los que están disponibles cirujanos con experiencia suficiente para realizar este tipo de abordaje.

2. Rehabilitación multimodal (RHM)

El tratamiento perioperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía electiva colorrectal está en constante evolución. Hasta hace unos años, los cuidados “clásicos” se basaban en hábitos adquiridos en la práctica médica más que en resultados y protocolos demostrados científicamente. El objetivo era esperar a la recuperación y normalización de las funciones fisiológicas alteradas por la agresión quirúrgica y anestésica. Los procedimientos “tradicionales” perioperatorios como el ayuno preoperatorio prolongado, la preparación mecánica del colon (PMC), el uso de sonda nasogástrica (SNG), el

uso de mórnicos para el dolor, la fluidoterapia intraoperatoria no restrictiva, el encamamiento prolongado, entre otros, se están abandonando, al demostrarse una mayor morbilidad postoperatoria con gran incremento de la estancia y gasto hospitalario cuando se realizan estos procedimientos tradicionales.

En el año 2001 el Profesor Kehlet describe el concepto de “fast track” para pacientes intervenidos de cirugía electiva colorrectal. Este concepto define una combinación de estrategias preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias basadas en la evidencia científica, que trabajan sinérgicamente para mejorar la recuperación funcional de los pacientes tras la cirugía, minimizando la inevitable respuesta al estrés quirúrgico que supone a estos pacientes la intervención quirúrgica.

Los protocolos de RHM revisan las prácticas tradicionales perioperatorias, valorando los puntos clave específicos de cada tipo de cirugía y analizando la evidencia científica de los mismos. Las ventajas de estos protocolos han sido repetidamente demostradas en un buen número de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y metaanálisis. En el año 2007, nació en nuestro país el Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM), y entre sus objetivos fundacionales está la difusión, implantación y mantenimiento de los PRM en las diferentes áreas de la cirugía.

- 1-Todos los pacientes que participan en el protocolo han de iniciarlo desde el preoperatorio, lo cual les permite una recuperación más rápida de la cirugía y de la convalecencia postoperatoria, reduciendo al máximo el estrés físico y psicológico.
- 2-La preparación previa del paciente es fundamental y asegura que éste se encuentre en las mejores condiciones posibles, identificando los riesgos personales en el preoperatorio.
- 3-El tratamiento es integral e incluye medidas pre, intra y postoperatorias en las que se actúa de forma activa.
- 4-Los pacientes tienen un papel activo y deben tomar responsabilidad para mejorar su recuperación.

Tabla 3: Aspectos clave de los PRM

Los PRM han demostrado, en los servicios de cirugía que los han adoptado de manera rutinaria, mejorar significativamente la calidad de vida del paciente (la experiencia del paciente de su hospitalización y tratamiento) y los resultados clínicos en cuanto a complicaciones postoperatorias, disminuyendo de manera significativa la estancia hospitalaria y las complicaciones potenciales asociadas a la hospitalización.

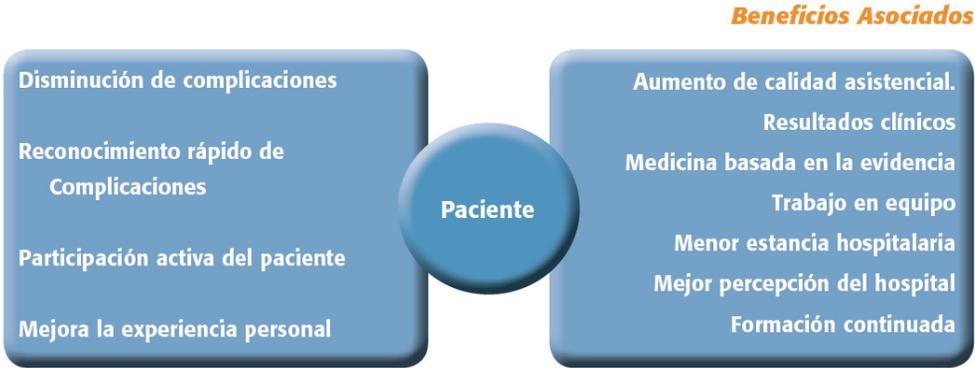


Figura 2: Beneficios asociados al uso de los PRM

En este sentido, es de destacar la estrecha colaboración que desde principios de 2013 existe entre el GERM y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para desarrollar un plan asistencial orientado a disminuir la variabilidad de la práctica clínica. En 2015 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, junto a varias sociedades nacionales implicadas publicaron la guía clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal (RICA) con el objetivo principal de facilitar a los profesionales unas recomendaciones basadas en el conocimiento científico y en el consenso de las diferentes sociedades científicas involucradas para la implantación y evaluación de programas de rehabilitación intensificada (PRI) en cirugía abdominal.

En el documento se incluyen las recomendaciones, junto con los artículos de referencia, el nivel de evidencia y grado de recomendación. Asimismo, se aporta un cuadro de indicadores para la medición del proceso y resultado. Para la medición de la calidad percibida se ha diseñado un cuestionario de satisfacción del paciente. También incluye un texto informativo sobre el proceso asistencial general para el paciente.

A continuación se detallan los puntos importantes del programa.

2.1. Optimización preoperatoria (Figura 3)

La preanestesia y la evaluación preoperatoria constituyen el momento inicial del proceso clínico y permiten informar y optimizar al paciente. Esta

evaluación se debería realizar alrededor de cuatro semanas antes de la cirugía; sin embargo, debido a la urgencia del proceso neoplásico, esto no es posible siempre.

Los elementos clave de la evaluación son:

- Realizar una revisión preoperatoria completa tan pronto como se conozca la necesidad de intervención.
- El paciente ha de tener toda la información necesaria sobre el proceso para participar activamente.
- El anestesiólogo coordina el proceso y deriva a otros especialistas si es necesario para una correcta optimización.
- Determinar las posibles fechas de ingreso y la estancia estimada en ausencia de complicaciones.

Algoritmo de manejo preoperatorio

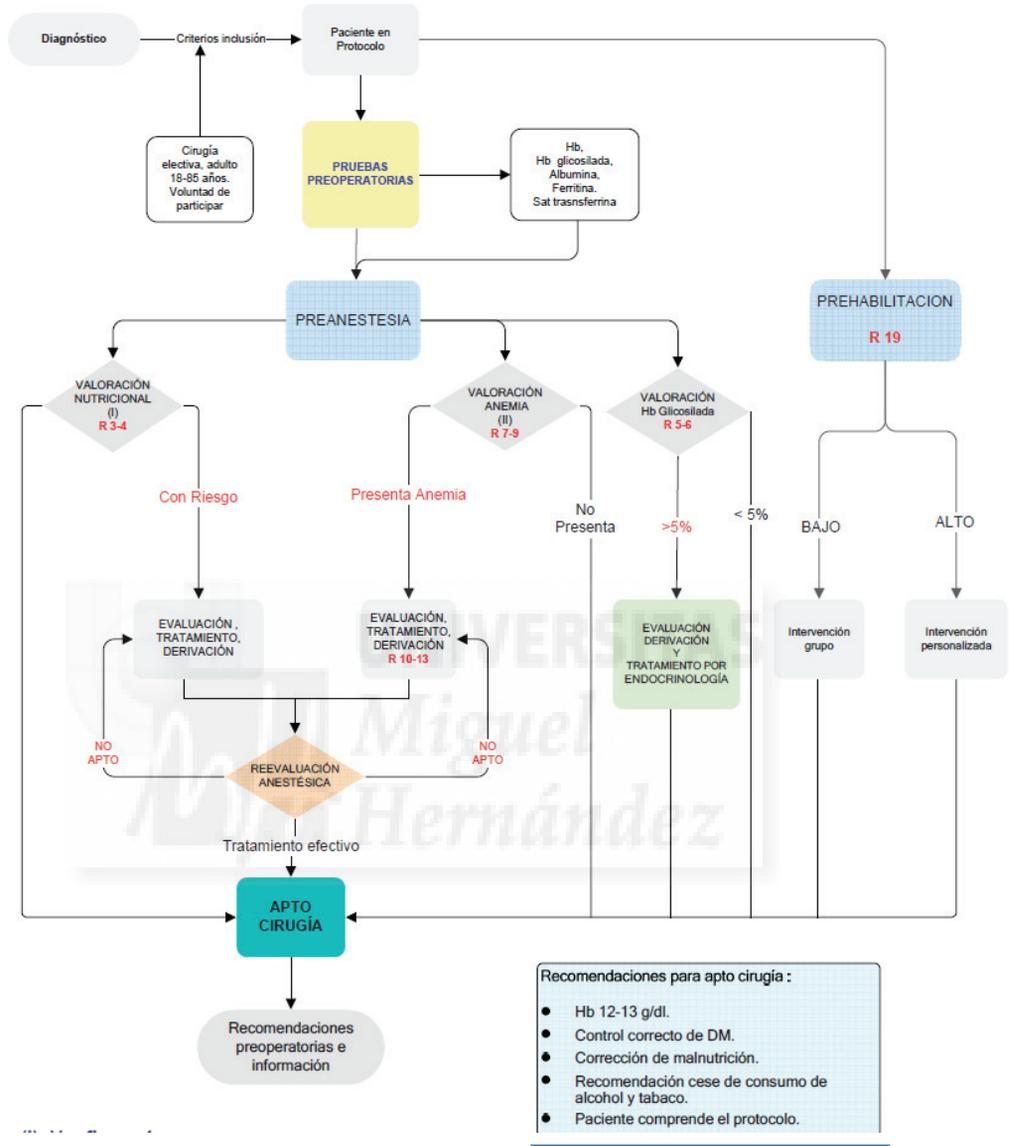


Figura 3: Algoritmo de manejo preoperatorio del paciente quirúrgico (Tomado de guía RICA)

2.1.1. Información al paciente (Maessen J, et al. 2007; Ronco M, et al. 2010)

La información al paciente es un punto clave en el proceso quirúrgico. El paciente debe conocer las opciones de tratamiento y tener una expectativa realista de los riesgos y beneficios que se esperan. De esta manera se pretende conseguir la máxima colaboración e implicación del paciente en el proceso de su tratamiento.

El empleo de folletos explicativos es muy útil para encontrar la máxima colaboración en protocolos de recuperación intensificada (RI). La información ha demostrado que mejora la satisfacción por parte de los pacientes, disminuye la ansiedad y el dolor postoperatorio. Estos folletos deben incluir los puntos principales de rehabilitación postoperatoria, los beneficios que se obtienen y la forma de obtenerlos, especialmente los referidos a movilización, dieta y ejercicios respiratorios.

La información tiene que individualizarse adaptándose a las características de cada paciente (capacidad de comprensión, nivel cultural, etc). Se sabe que gran parte de la información verbal que se facilita a los pacientes en el preoperatorio se olvida, llegando en ocasiones a recordar menos del 25% de la información facilitada, especialmente la relacionada con la medicación prequirúrgica. La información se debe dar verbalmente y por escrito.

Si se va a realizar un estoma, la visita a una consulta especializada antes de la intervención mejora mucho los resultados. En esta fase no solo debe participar el equipo de cirugía, también es fundamental la participación de la enfermería implicada en el postoperatorio.

2.1.2. Valoración del riesgo anestésico-quirúrgico

Los pacientes con mayor riesgo quirúrgico son aquellos de edad avanzada con enfermedad coexistente a los que se les va a realizar un procedimiento de cirugía mayor; estos pacientes tienen una mortalidad postoperatoria de 5-25%, deben ser identificados en la etapa preoperatoria y deben ser tratados de forma óptima antes de la cirugía. Para ello se debe evaluar el riesgo anestésico mediante la escala ASA (American Society of Anesthesiology), el riesgo cardiológico, el riesgo quirúrgico y el riesgo nutricional; así como, hacer énfasis en los cambios de hábitos nocivos. Un paciente informado y optimizado para la cirugía tiene una recuperación más rápida.

2.1.2.1. Evaluación del riesgo cardiológico (Fleisher LA, et al. 2007)

Según las Guías de Práctica Clínica de la American Heart Association, los grupos de pacientes con las siguientes enfermedades cardiológicas activas deben ser evaluados y tratados por cardiólogos antes de la intervención:

- Síndrome coronario inestable: Angina inestable o Infarto de miocardio reciente.

- Insuficiencia cardíaca descompensada: Pacientes con clase funcional NYHA IV o Insuficiencia cardíaca de nueva aparición.

- Arritmia significativa: Bloqueo Auriculoventricular Mobitz II o de tercer grado. Arritmias ventriculares o supraventriculares (incluida fibrilación auricular) con respuesta ventricular no controlada (frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos/minuto). Bradicardia sintomática.

- Enfermedad valvular grave: Estenosis aórtica grave, estenosis mitral grave.

2.1.2.2. Evaluación del estado nutricional (Braga M, et al. 2009; August DA, et al. 2009; Kondrup J, et al. 2003; Skipper A, et al. 2012)

La desnutrición preoperatoria es un factor conocido de malos resultados perioperatorios, ya que aumenta la morbimortalidad y la estancia hospitalaria. La cirugía supone una agresión para el organismo, que aumenta los requerimientos de macro y micronutrientes. Además la alimentación oral de los pacientes se ve comprometida por un período de tiempo variable tras la cirugía, lo que puede poner en riesgo su estado nutricional. Por ello, es recomendable realizar un cribado nutricional para identificar los pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición. Este cribado debería hacerse de forma preoperatoria en

todos los pacientes con cirugía mayor programada y durante el ingreso hospitalario en los casos de cirugía no programada. Las sociedades internacionales de nutrición, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) y la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), recomiendan utilizar herramientas de cribado nutricional que valoren todos o algunos de los siguientes aspectos clínicos del paciente: índice de masa corporal, pérdida de peso reciente no intencionada, conocimiento de la ingesta alimentaria reciente y, en el caso de pacientes hospitalizados, la gravedad de la enfermedad por el aumento de los requerimientos. Las herramientas de cribado nutricional deben ser válidas, fiables, reproducibles, sencillas de administrar y estar ligadas a un protocolo de actuación. Algunas de las herramientas de cribado que cumplen con estos requisitos son el Nutrition Risk Screening (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Mini Nutritional Assessment (MNA), Malnutrition Screening Tool (MST), Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ), Nutrition Risk Index (NRI) y la Valoración Subjetiva Global (VSG).

En los pacientes desnutridos o en riesgo, que hayan sido identificados en el cribado nutricional, se deberá realizar una evaluación nutricional completa para confirmar el diagnóstico, tipo y gravedad de la desnutrición, y realizar un tratamiento nutricional adecuado (Figura 4). La valoración nutricional recogerá información sobre el consumo de alimentos, pérdida o ganancia de peso, índice de masa corporal, estado de la masa muscular y del tejido graso subcutáneo y capacidad funcional, entre otros parámetros.

La definición actual de desnutrición identifica tres síndromes, según el estado inflamatorio del paciente: ayuno sin proceso inflamatorio, desnutrición asociada a una enfermedad que cursa con inflamación aguda y desnutrición asociada a enfermedad e inflamación crónica. Las determinaciones de laboratorio pueden indicar el grado de inflamación sistémica, por ejemplo, la medición de albúmina sérica o de Proteína C Reactiva. Se pueden realizar también determinaciones de micronutrientes, objetivar la capacidad funcional con dinamometría o espirometría y analizar la composición de masa magra y masa libre de grasa mediante análisis de bioimpedancia (DXA).

Es importante tener en cuenta que las determinaciones de laboratorio reflejan una situación clínica compleja y que no son específicas del estado nutricional. Por ejemplo, aunque la albúmina es un factor predictor de mortalidad y de complicaciones postoperatorias, no sirve para determinar el estado nutricional, pues sus niveles plasmáticos se alteran de forma inversa al grado de inflamación del paciente y se modifican con el estado de hidratación, así como con la presencia de hepatopatía y síndrome nefrótico.

Además, la albúmina no se modifica de forma predecible con la pérdida de peso, el ayuno o el balance nitrogenado en pacientes con distintos tipos de desnutrición, ni tampoco responde a los tratamientos nutricionales en el seno de una respuesta inflamatoria. Otras determinaciones de laboratorio presentan también características semejantes. Por consiguiente, resulta imprescindible enmarcar los resultados de las determinaciones bioquímicas en el contexto clínico del paciente.

Algoritmo de evaluación nutricional



Figura 4: Algoritmo de evaluación nutricional (Tomado de guía RICA).

2.1.2.3. Evaluación de diabetes mellitus (Gustafsson UO, et al. 2011)

Existe suficiente evidencia de que la hiperglicemia perioperatoria empeora el pronóstico de los pacientes a los que se interviene quirúrgicamente, y es un factor de riesgo para mortalidad postoperatoria e infecciones independientemente del estado de la diabetes. Se ha visto que la elevación de hemoglobina A1c puede predecir la hiperglucemia postoperatoria y complicaciones tras cirugía colorrectal.

Es importante la detección de diabetes en los pacientes que se van a intervenir, puesto que la hiperglucemia postoperatoria no controlada aumenta las complicaciones. Se hará todo lo posible para que los pacientes diabéticos conocidos vayan bien controlados a la cirugía. En aquellos pacientes en que se detecte hiperglucemia, y que no tengan diagnóstico previo, se intentará optimizar la situación antes de la cirugía mediante evaluación por los endocrinólogos.

2.1.2.4. Evaluación de anemia preoperatoria (Musallam KM, et al. 2011; Dunne JR, et al. 2002; Goodnough LT, et al. 2011; Díaz Espallardo C, et al. 2011; Devon Km, et al. 2009)

La anemia preoperatoria es un hallazgo frecuente, su presencia es el factor determinante para la transfusión de sangre alogénica (TSA), principalmente debida a déficit de hierro, la cual incluye el déficit absoluto de hierro (no hay reservas), el déficit funcional de hierro (situación en la que la

demanda de hierro supera el depósito) y el secuestro de hierro. La evaluación preoperatoria del estado del hierro resulta fundamental para el adecuado tratamiento (Figura 5).

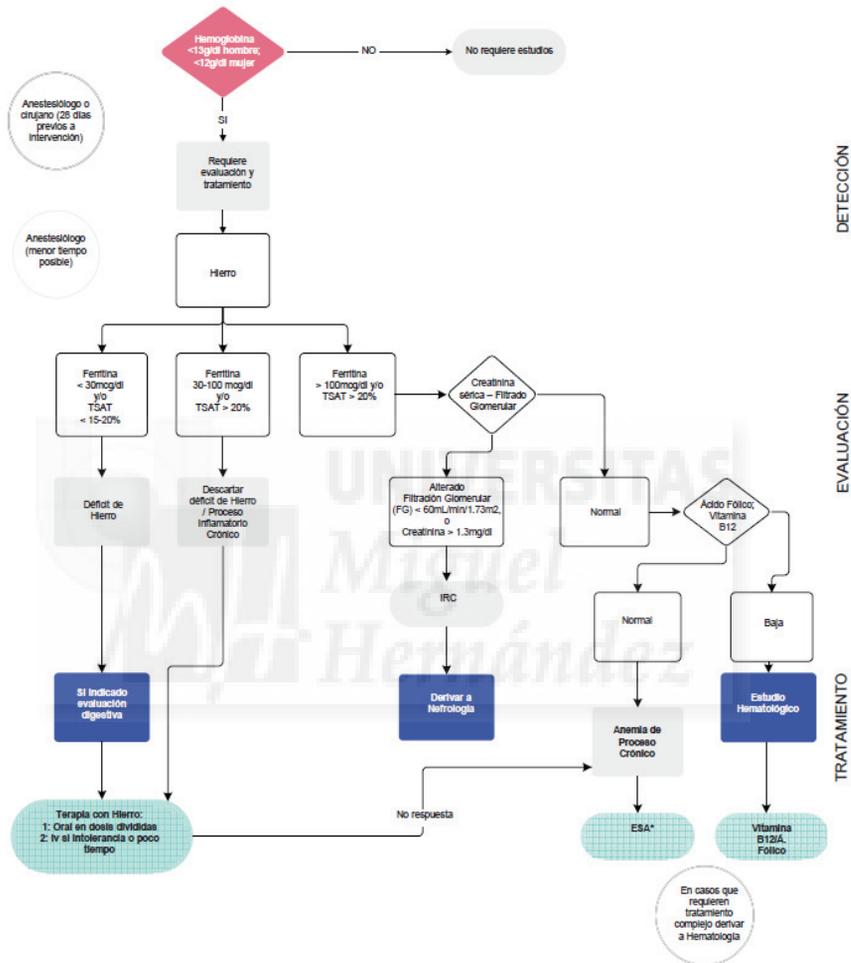
La determinación de la hemoglobina preoperatoria se debe realizar con suficiente antelación para poder tratar la anemia. El tratamiento con hierro oral es útil, siempre y cuando se disponga del tiempo necesario para que este sea eficaz. En los casos, en los que no se disponga de este tiempo, el tratamiento con hierro endovenoso es seguro y proporciona un aumento mayor y más rápido de la hemoglobina, lo cual puede dar lugar a una disminución en la necesidad de TSA.

En la anemia derivada de la existencia de fibromiomas uterinos, se han mostrado útiles los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa), que inducen un estado de hipoestrogenismo como tratamiento potencial. El tratamiento con los GnRHa hace que los fibromas se reduzcan, pero no se puede utilizar a largo plazo debido a los efectos secundarios y a la pérdida ósea. Por consiguiente, los GnRHa pueden utilizarse en el período preoperatorio tanto para reducir el fibroma y el volumen uterino como para controlar la hemorragia. Aunque algunos de estos tumores son asintomáticos, hasta el 50% causan síntomas lo suficientemente graves como para requerir tratamiento.

Actualmente se está utilizando el acetato de ulipristal, un modulador selectivo de los receptores de progesterona, que tiene menos efectos

secundarios que los análogos, pero, hasta el momento, no existe suficiente evidencia científica.

Algoritmo de manejo preoperatorio de paciente anémico



Evaluación y tratamiento: responsabilidad del anestesiólogo en el menor tiempo posible, salvo derivación a hematología.
 IRC = Insuficiencia renal crónica
 Filtrado Blomerular-Creatinina alterados: (FG) < de 60mL/min/1.73m2 ó Creatinina > 1.3mg/dL.
 TSAT = Saturación de transferrina.
 ESA = erythropoiesis-stimulating-agents

Figura 5: Algoritmo de manejo preoperatorio de paciente anémico (Tomado de guía RICA).

Con los puntos anteriormente tratados se identifican pacientes de riesgo que debe ser visto por Atención Especializada (Tabla 4).

<p>Alto Riesgo Cardiovascular Síndrome coronario inestable: Angina inestable o Infarto de miocardio reciente. Insuficiencia cardíaca descompensada: Pacientes con clase funcional NYHA IV o Insuficiencia cardíaca de nueva aparición. Arritmia significativa: Bloqueo Auriculoventricular Mobitz II o de tercer grado. Arritmias ventriculares o supraventriculares (incluida fibrilación auricular) con respuesta ventricular nocontrolada (frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos/minuto). Bradicardia sintomática. Enfermedad valvular severa: Estenosis aórtica severa, estenosis mitral severa.</p> <p>Alto Riesgo Nutricional Valoración nutricional completa.</p> <p>Alto Riesgo Transfusional Hemoglobina 6-10g/dl</p> <p>Pacientes con HTA o DM mal controlada requieren optimización en atención primaria.</p>

Tabla 4: Identificación de pacientes que requieren Atención Especializada.

2.1.3. Ayuno preoperatorio y bebidas carbohidratadas (Brady M, et al. 2003; Smith I. 2011; Mathur S, et al. 2010; Nygren J, et al. 1998)

La resistencia a la insulina postoperatoria es una respuesta metabólica al daño quirúrgico. El ayuno preoperatorio convencional puede empeorar esta resistencia y elevar la glucemia. Además, el ayuno puede provocar grados variables de deshidratación, incrementando la incidencia de náuseas y vómitos, sobre todo, en cirugía ambulatoria. El ayuno se limitará a 6 horas para sólidos y

a 2 horas para líquidos, incluidos pacientes obesos y diabéticos, puesto que está ampliamente demostrado que un ayuno mayor de ocho horas no aporta ningún beneficio.

La utilización de bebidas ricas en carbohidratos es segura hasta dos horas antes de la cirugía electiva. La evidencia se deriva de estudios realizados con productos específicamente desarrollados para la utilización perioperatoria, predominantemente maltodextrinas. No todos los carbohidratos son igualmente seguros.

La administración de 200-300 cc maltodextrinas al 12,5% orales hasta dos horas antes de la inducción anestésica no aumenta el volumen residual gástrico y no está asociada con ningún riesgo. Asimismo, su administración la noche antes y la mañana de la cirugía disminuye la resistencia a la insulina, siendo este efecto posiblemente muy beneficioso, ya que se ha sugerido una relación causal entre la resistencia a la insulina postoperatoria y las complicaciones postquirúrgicas. Además, mejoran el bienestar subjetivo y reducen la sed y el hambre. La función inmunitaria postoperatoria también mejora con la administración de carbohidratos orales, y disminuyen las pérdidas de nitrógeno y de masa muscular, permitiendo una recuperación más rápida con disminución de la estancia hospitalaria.

Se han estudiado otras nuevas fórmulas de bebidas preoperatorias. La administración de glutamina y de carbohidratos es segura, no aumenta el

volumen gástrico, disminuye la respuesta inflamatoria postoperatoria y mejora la resistencia a la insulina.

Como conclusión, podemos afirmar que la administración preoperatoria de bebida enriquecida en carbohidratos la noche antes y hasta 2 horas antes de la cirugía es totalmente segura, mejora la sensación de bienestar y tiene efectos beneficiosos que podrían disminuir las complicaciones postoperatorias.

En aquellos pacientes en los que el vaciamiento gástrico esté prolongado, se tomarán medidas para prevenir la regurgitación durante la inducción anestésica. Ante un paciente diabético tipo 2, sin complicaciones, puede contemplarse antes de la cirugía ofrecerle la ingesta de una bebida carbohidratada. Esta puede administrarse junto con su medicación antidiabética.

2.1.4. Recomendaciones al paciente

2.1.4.1. Tabaco y Alcohol (Wong J, et al. 2012)

En los países europeos, el número de adictos al alcohol, tabaco y drogas sigue aumentando y se cree que alrededor del 15% de la población son usuarios diarios, el 9% tienen un consumo nocivo y alrededor del 5% se estima que son adictos de acuerdo con la Dirección General de la Comisión Europea de Salud y Seguridad Alimentaria. El consumo de alcohol está relacionado con un aumento del sangrado intraoperatorio y tiene una influencia negativa en los

resultados postoperatorios, como tasas más altas de infección de la herida quirúrgica, síndrome de abstinencia o disfunciones orgánicas. El tabaquismo aumenta hasta un 50% el riesgo de complicaciones pulmonares. Generalmente, se acepta que se debe abandonar el consumo de alcohol y otro tipo de drogas un mes previo a la intervención quirúrgica.

2.1.4.2. Prehabilitación (Li C, et al. 2013)

Este término se utiliza para definir la rehabilitación antes de la intervención quirúrgica. A pesar de los pocos estudios encontrados en la literatura y la necesidad evidente de que son necesarios más estudios de “prehabilitación”, se pueden obtener algunas conclusiones. Los programas de “prehabilitación” parecen mantener y mejorar la capacidad funcional de los pacientes. No hay criterios unificados de cómo debe ser la terapia de “prehabilitación”, sin embargo, la terapia trimodal que incluye ejercicio físico, intervención nutricional y evaluación psicológica mejora los resultados mencionados. Tampoco existe un criterio unánime del programa de ejercicios que se deben pautar, aunque, éste debe ser de fácil cumplimiento para el paciente.

2.1.4.3. Higiene y preparación de la piel para la cirugía

El baño la noche anterior a la cirugía ha mostrado su efectividad en la prevención de la infección del sitio quirúrgico, ya que reduce del número de colonias bacterianas. (Kamel C, et al. 2012).

En los casos en que es necesario eliminar el vello, éste debe hacerse con el empleo de maquinillas eléctricas que recortan el vello (“clipping”) en lugar del rasurado convencional. Con ello se evitan las abrasiones en la piel y la posibilidad de colonización y crecimiento bacteriano posteriores. (Jose B, et al. 2013)

2.2. Preoperatorio inmediato

2.2.1. Preparación intestinal (Pineda CE, et al. 2008, Allegranzi B, 2016 et al.)

Históricamente se pensaba que la PMC, al reducir la carga bacteriana, disminuían la incidencia de infección de herida quirúrgica. También se pensaba que, al reducir la presión intraluminal, se reducía la incidencia de isquemia en la nueva anastomosis. Diversos estudios indican que la PMC no aporta beneficio, aumenta el riesgo de complicaciones, como el íleo postoperatorio y la dehiscencia de sutura anastomótica, y altera el equilibrio hidroelectrolítico, lo que hace que pacientes ancianos o neoplásicos no acudan en condiciones óptimas a la cirugía. A pesar de lo referido, la recomendación actual de la OMS (Organización Mundial de la Salud) desde Diciembre 2016 respecto a la PMC es que debe hacerse asociado a antibioterapia oral.

2.2.2. Tromboprofilaxis (Urbankova J, et al. 2008; McLeod RS, et al. 2001)

La enfermedad tromboembólica es común tras la cirugía mayor, estimada aproximadamente en un 20% para pacientes de cirugía general y un 30% para cirugía colorrectal. Los dispositivos de compresión neumática intermitente y las medias de compresión disminuyen la incidencia de trombosis venosa profunda, siendo más efectivo el método combinado con medidas farmacológicas (heparina). La administración del tipo de heparina de elección, la dosis y frecuencia (pauta posológica), estará determinada por el tipo de intervención quirúrgica, así como por los protocolos de profilaxis en función de los servicios implicados.

2.2.3. Profilaxis antibiótica (Steinberg JP, et al. 2009; Allegranzi B, 2016)

Se recomienda la profilaxis rutinaria con antibióticos intravenosos, 120 minutos antes de incisión quirúrgica. Una única dosis es tan efectiva como pautas con multidosis aunque, en caso de que se prolongue la cirugía más de 2 vidas medias del antibiótico empleado o se produzca un sangrado superior a 1500cc, hay que administrar una dosis de recuerdo, según la vida media de los fármacos.

La elección del antibiótico, la dosis y frecuencia (pauta posológica), estará determinada por el tipo de intervención quirúrgica (cirugía limpia, limpia

contaminada, contaminada y sucia), así como por los protocolos de profilaxis en función de los servicios implicados.

2.2.4. Manejo de la ansiedad preoperatoria (Maessen J, et al. 2007)

La ansiedad es una manifestación común en el paciente quirúrgico, principalmente en el preoperatorio inmediato, y es en esta fase cuando los pacientes presentan un mayor nivel de la misma.

Se ha establecido una relación directa entre la ansiedad preoperatoria y el aumento del dolor postoperatorio, y como consecuencia, una mayor estancia postoperatoria.

La visita preoperatoria de las enfermeras de quirófano ha mostrado su utilidad en los pacientes quirúrgicos, traduciéndose en una disminución del nivel del miedo y la ansiedad, en un mejor autocontrol del paciente. El conocimiento acerca de los cuidados de la enfermedad, mejora el nivel de comodidad y disminución del nivel de dolor.

2.2.5. Premedicación (Gustafsson UO, et al; 2013)

El uso de premedicación con sedantes de larga duración, como opioides o benzodiacepinas, impide la recuperación precoz, provocando un retraso en el inicio de la movilización y de la tolerancia oral a líquidos, aumentando la estancia hospitalaria.

Los ansiolíticos de corta duración pueden interferir en el inicio de la recuperación de la movilidad y capacidad de ingesta, sin afectar a la duración de la estancia hospitalaria, por lo que pueden ser utilizados para facilitar la realización de técnicas de anestesia regional cuando estén indicadas.

2.3. Intraoperatorio

2.3.1. Monitorización rutinaria (Buchleitner AM, et al. 2012; Thilen SR, et al. 2012; Punjasawadwong Y, et al. 2007)

La monitorización rutinaria debe incluir electrocardiograma (ECG) de 5 derivaciones (recomendado DII y V5), presión arterial no invasiva (PANI), pulsioximetría (% Sat O₂), fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), capnografía (EtCO₂), temperatura y glucemia intraoperatoria.

La monitorización del CO₂ mediante capnografía debe ser obligada en toda cirugía, especialmente en la laparoscópica, puesto que cualquier modificación en la curva de presión telespiratoria de CO₂ puede ser un signo de complicación intraoperatoria.

La monitorización de la temperatura debe ser central.

La profundidad anestésica se monitorizará mediante el índice biespectral (BIS), evitando así los niveles de profundidad excesiva de la hipnosis (BIS<30),

especialmente en los ancianos, en los que hay evidencia de que una anestesia demasiado profunda puede ser perjudicial y puede aumentar el riesgo de confusión postoperatoria.

Es necesario el uso de monitorización del bloqueo neuromuscular (BNM) (neuroestimulación con acelerometría, mecanomiografía, electromiografía, kinemiografía) con los parámetros de estímulo simple, contaje postetánico, train-of-four (TOF) y TOF ratio.

La glucemia se monitorizará, dado que la hiperglicemia intraoperatoria puede dar lugar a un aumento de las complicaciones en el postoperatorio, aunque debe ser evitado el uso de una terapia intensiva con insulina, debido al riesgo de hipoglucemia.

Sólo existe un bajo nivel de evidencia de que el control del débito urinario horario intraoperatorio tenga un valor clínico. Su uso mantenido puede aumentar la morbilidad, por lo que en caso de necesidades derivadas de complicaciones quirúrgicas, fisiopatológicas o mantenimiento de analgesia epidural.

2.3.2. Monitorización no rutinaria (Rajaram SS, et al. 2013; Kirton OC, 2015.)

La monitorización invasiva no está indicada de forma rutinaria. La canalización arterial invasiva está indicada en aquellos pacientes que

presenten alteraciones cardiorrespiratorias graves que puedan presentar problemas en el postoperatorio. La inserción de catéter venoso central (CVC) está limitado a pacientes que precisen nutrición parenteral en el postoperatorio y en pacientes con enfermedades cardíacas, en los que prevea que puedan necesitar administración de vasopresores o inotrópicos en perfusión continua.

La monitorización de parámetros hemodinámicos avanzados, como volumen sistólico (VS), variación del volumen sistólico (VVS) o índice cardíaco (IC), para la fluidoterapia guiada por objetivos (FGO), mediante dos dispositivos mínimamente invasivos (FloTrac, Clear Sight, Cardio Q,..), sólo está indicada en pacientes de alto riesgo quirúrgico, descritos por Pearse en 2005.

2.3.3. Preparación de la piel y campo operatorio (Dumville JC, et al. 2013)

La desinfección de la piel previa a la delimitación del campo quirúrgico se debe hacer en círculo, de limpio a sucio. Es preferible utilizar clorhexidina en solución alcohólica al 1%, frente a la opción de la povidona yodada.

2.3.4. Inducción y mantenimiento anestésico (Li R, et al. 2013; Punjasawadwong Y, et al. 2007)

Es preciso un protocolo anestésico estándar que permita un despertar rápido. El anesthesiólogo debe controlar la fluidoterapia, la analgesia y la estabilidad hemodinámica para reducir la respuesta metabólica al estrés. Se

recomienda utilizar agentes de inducción de acción corta, como el propofol, combinado con un opioide de acción corta como el fentanilo, alfentanilo o remifentanilo. El mantenimiento se puede hacer con anestésicos inhalatorios de acción corta, como sevoflurano o desflurano, o se puede utilizar anestesia total intravenosa, que puede ser beneficiosa en pacientes con susceptibilidad a náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO). Los relajantes neuromusculares (RNM) de acción corta se pueden titular bajo control neuromuscular. Mantener un BNM profundo durante la cirugía ayuda a facilitar la visión y acceso quirúrgico.

2.3.5. Abordaje quirúrgico e incisiones (Sammour T, 2010; Brown SR, et al. 2014; Larson DW et al. 2014; Esteban F et al. 2014)

En los PRI se puede emplear tanto el abordaje laparoscópico como el abierto, dependiendo de la experiencia y de los recursos disponibles. El abordaje laparoscópico conlleva incisiones más reducidas, menor trauma quirúrgico y se acompaña de un menor sangrado. Está demostrado que acorta la estancia y la reincorporación a la actividad habitual es más precoz. Se recomienda el empleo de técnica laparoscópica si se dispone de la experiencia.

Si se realiza cirugía abierta, el empleo de incisiones transversas, de localización baja cuando sea posible, se acompañan de menor dolor postoperatorio y complicaciones pulmonares, aunque no existe una clara evidencia de su ventaja sobre otro tipo de incisiones. Si no es posible el empleo

de una incisión transversa, se realizará una incisión media, intentando que sea lo más reducida posible.

2.3.6. Fracción inspirada de oxígeno intraoperatoria (Hovaguimian F, et al. 2013)

El poder oxidativo de los neutrófilos ha demostrado ser una de las mejores defensas contra las bacterias que alcanzan la herida quirúrgica. En un ambiente bajo en oxígeno, como el de la herida quirúrgica debido a hipoflujo microvascular, la función leucocitaria puede estar alterada. El aumentando el oxígeno tisular mediante un aumento de la FiO_2 ($> 50\%$) mejora la función de los neutrófilos, reduciendo la incidencia de la ISQ.

La alta FiO_2 también reduce el riesgo de NVPO, de forma más marcada en pacientes que reciben anestésicos inhalatorios sin profilaxis antiemética.

La alta concentración de oxígeno no aumenta la incidencia de atelectasias postoperatorias.

2.3.7. Normotermia intraoperatoria (Sajid MS, et al. 2009)

Mantener la normotermia del paciente durante la cirugía es una medida eficiente que puede permitir una disminución de complicaciones intraoperatorias, como el sangrado, y la incidencia de complicaciones

postoperatorias, como infección de la herida quirúrgica. Esto supone una disminución de los días de ingreso.

2.3.8. Profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios

Las NVPO son la causa más importante del retraso en el inicio de la tolerancia oral a líquidos y puede resultar más incómoda para el paciente que el dolor.

Afectan al 25-35% de todos los pacientes quirúrgicos y son causa importante de disconfort y de retraso en el alta médica. La profilaxis se debe realizar en función del riesgo estimado.

Las medidas para la profilaxis y tratamiento de NVPO son:

1. Identificación del paciente con riesgo de NVPO (Apfel CC, et al. 2012)

Se debe evaluar el riesgo de NVPO en todo paciente mediante la escala de "Apfel", en la que se identifican factores de riesgo para NVPO: género femenino, historia de NVPO, no fumador y administración de mórnicos en postoperatorio. Los pacientes menores de 50 años tienen mayor riesgo de NVPO.

2. Disminución del riesgo basal de NVPO (Roberts GW, et al. 2005)

La disminución de factores de riesgo basales de NVPO disminuye la incidencia de estos. Las estrategias para minimizarlos en pacientes en riesgo incluyen: uso de propofol para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, evitar el uso de óxido nitroso, evitar el uso de anestésicos inhalatorios y minimizar el uso de opioides intraoperatorios y postoperatorios.

3. Tratamiento profiláctico de NVPO en pacientes según riesgo (Escala Apfel (Tabla 5)) (Wang JJ, et al. 2000; Tramèr MR, et al. 1997)

a. Riesgo muy bajo o bajo (Apfel 0-1):

No está indicada la profilaxis en estos pacientes, excepto en cirugía de alto riesgo, incluyendo cirugía laparoscópica, urológica, de mama, plástica y maxilofacial. En cuyo caso, se realizará profilaxis con monoterapia farmacológica mediante dexametasona en la inducción anestésica o droperidol al final de la cirugía.

b. Riesgo moderado (Apfel 2-3):

Están indicadas las medidas para disminuir los riesgos basales, así como la doble terapia farmacológica, con dexametasona en la inducción anestésica y droperidol u ondansetrón al final de la cirugía.

c. Riesgo alto (Apfel 4):

Están indicadas las medidas para disminuir los riesgos basales, así como la profilaxis farmacológica con triple terapia, mediante dexametasona en la inducción anestésica y droperidol y ondansetrón al final de la cirugía.

FACTORES DE RIESGO	PUNTUACIÓN	RIESGO
Mujer	1	Basal: 10%
No fumador	1	1 punto: 20%
Historia previa de NVPO y/o cinetosis	1	2 puntos: 40%
Uso de opioides postoperatorios	1	3 puntos: 60% 4 puntos: 80%

Riesgo bajo (0-1 punto, 10-20%); moderado (2 puntos, 40%); alto (3-4 puntos, 60-80%).

Tabla 5: Modelo Apfel.

2.3.9. Uso rutinario de sonda nasogástrica de forma profiláctica (Cheatham ML, et al. 1995)

Se recomienda no utilizar sonda nasogástrica para descompresión gastrointestinal. No previene de fallo en la anastomosis, infecciones, dehiscencia de fascia ni hernia incisional. Tampoco previene de complicaciones pulmonares (atelectasias, aspiración, neumonía, fiebre y faringolaringitis ni las molestias abdominales (distensión, náuseas y vómitos). Los pacientes inician retorno de la movilidad intestinal de manera más temprana sin SNG, iniciando antes el reinicio de tolerancia oral, el 80-90% de los pacientes en las primeras 24 horas, asociando una menor estancia hospitalaria, menor riesgo de infecciones y mejoría del control hiperglucémico.

2.3.10. Fluidoterapia intraoperatoria (Hamilton MA, et al. 2011; Feldheiser A, et al. 2012)

La fluidoterapia perioperatoria tiene un efecto directo en los resultados; la prescripción de líquidos ha de adecuarse a las necesidades individuales del paciente. El objetivo de la fluidoterapia en los paciente que van a ser intervenidos es el mantenimiento de un volumen circulatorio adecuado, evitando en lo posible la hipervolemia, que aumenta el riesgo de íleo, NVPO, complicaciones pulmonares y mayor consumo cardíaco, y la hipovolemia, que aumenta el riesgo de fallo multiorgánico, síndrome de repuesta inflamatoria sistémica y sepsis. Se ha de intentar conseguir un balance cero en el perioperatorio.

La FGO tiene como finalidad el mantenimiento de un correcto aporte tisular de oxígeno mediante la obtención de valores hemodinámicos óptimos, y esto resulta clave para disminuir complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria en pacientes de alto riesgo, aunque no se puede demostrar una disminución de mortalidad asociada. La FGO en este tipo de pacientes tiene una recomendación fuerte a favor en la guías clínicas publicadas por la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor en el 2015.

No existe una monitorización ideal para FGO, cada una de ellas tiene sus pros y sus contras. Se recomienda la utilización de algoritmos en los que se realiza un tratamiento con fluidos, vasoconstrictores e inotropos, en función de la monitorización disponible en cada centro (Figura 6).

Algoritmo de fluidoterapia guiada por objetivos (FGO)

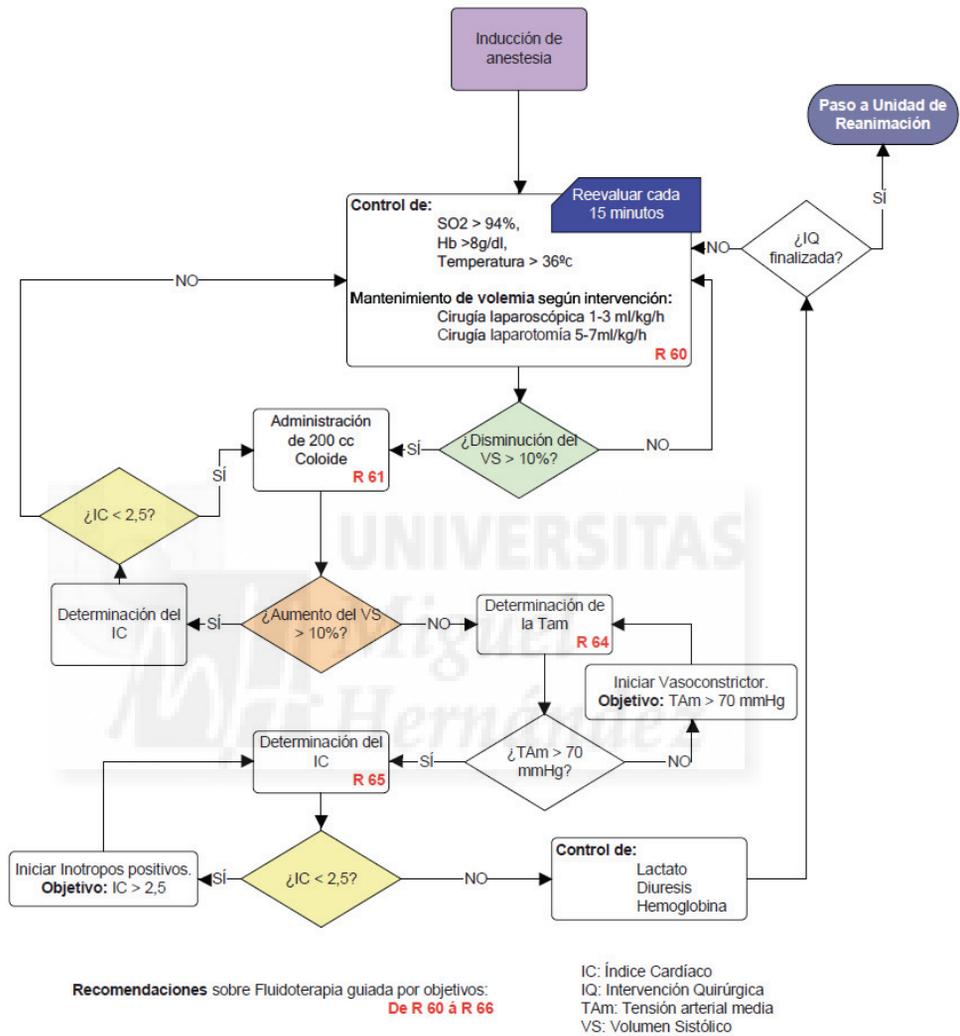


Figura 6: Algoritmo de fluidoterapia guiada por objetivos (Tomado guía RICA).

2.3.11. Bloqueo neuromuscular y reversión

2.3.11.1. Bloqueo neuromuscular (Martini CH, et al.2014; Murphy GS, et al. 2008)

Existen diferentes factores que mejoran y facilitan la visualización del campo quirúrgico abdominal: mujer, embarazos previos, obesidad periférica, posición de Trendelenburg, flexión de piernas y relajación muscular.

El BNM profundo, TOF=0/0 ó al menos 1 ó 2 respuestas de contaje postetánico, o dependiendo del paciente, un bloqueo moderado con no más de 1 respuesta del TOF, puede permitir una mejor visualización del campo quirúrgico y mantener presiones intraabdominales < 8-10 cmH20 en cirugía laparoscópica. Se recomienda mantener dicho nivel de bloqueo con BNM en bolos o en perfusión continua hasta el final de la intervención.

Es necesario el uso de monitorización objetiva (neuroestimulación con acelerometría, mecanomiografía, electromiografía, kinemiografía) del BNM con los parámetros de estímulo simple, contaje postetánico, TOF y TOF ratio durante el uso de BNM para conocer en todo momento el grado de BNM.

2.3.11.2. Reversión del bloqueo neuromuscular (McNicol ED, et al. 2008; Vaughan-Shaw PG, et al. 2012)

En la educación anestésica es necesario, previa a la extubación, un TOF

ratio > 0,9 en adductor corto del pulgar de la mano. Hay evidencia científica de que con valores de TOF ratio < 0,9 existe más riesgo de mortalidad, complicaciones respiratorias y desaturación durante el traslado y llegada a la unidad de recuperación postanestésica (URPA) y unidad de cuidados críticos, siendo necesario en ocasiones la reintubación.

Para revertir el BNM de los RNM aminoesteroides, como el rocuronio y el vecuronio, se puede utilizar el sugamadex, que es un reversor de este tipo de RNM. Para alcanzar un TOF ratio > 0,9 es necesario, si se parte de bloqueo profundo, revertir con sugammadex con dosis de 4 mg/kg de peso, ó en caso de bloqueo moderado, con 1 ó 2 respuestas del TOF, con dosis de 2mg/kg de peso. Ante un bloqueo residual, con al menos 3-4 respuestas del TOF, se puede revertir el BNM con neostigmina (0,05-0,03 mg/kg) y atropina (0,01 mg/kg). Se puede utilizar sugammadex, a dosis de 2 mg/kg de peso, en lugar de atropina y neostigmina, cuando exista bloqueo residual en pacientes con miopatías mitocondriales, distrofias y miopatía muscular, miastenia gravis, antecedentes de taquiarritmias y cardiopatía isquémica, anciano, desnutrición severa, bronquitis crónica y asma, metabolizadores lentos del BNM, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y obesidad mórbida.

En caso de utilizar RNM bencilquinolínicos, como atracurio, cisatracurio o mivacurio, se debe revertir cuando existan al menos 3-4 respuestas del TOF, con neostigmina (0,05-0,03 mg/kg) y atropina (0,01 mg/kg).

2.3.12. Analgesia perioperatoria (Levy BF, et al. 2010; Joshi GP, et al. 2013; Walter CJ, et al. 2013)

El control del dolor es un punto clave dentro de las estrategias de RHM desde su creación (Figura 7).

La búsqueda de un método de analgesia que confiera un alto grado de confort para el paciente sin interferir en otros puntos clave de la estrategia de RHM, como la movilización precoz, el íleo paralítico o las náuseas y vómitos postoperatorios, o que pudieran aumentar la tasa de complicaciones o estancia media, hace que se haya evaluado un gran número de estrategias analgésicas perioperatorias para formar parte de las estrategias de RHM.

Clásicamente, la mayoría de estudios realizados sobre analgesia perioperatoria ofrecían comparaciones entre la utilización de opiáceos intravenosos y la cateterización del espacio epidural a nivel torácico con anestésicos locales, con o sin opiáceos añadidos, ofreciendo una clara superioridad de la analgesia epidural frente a la intravenosa en cirugía mayor abdominal. Sin embargo, aunque actualmente la cateterización epidural torácica sigue siendo la técnica de elección en cirugía abdominal mayor abierta, el desarrollo de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, la infiltración con anestésicos locales de los puertos de acceso, el desarrollo de técnicas analgésicas de bloqueo nervioso periférico guiado por ecografía, como el bloqueo del plano del músculo transversal (TAP) o de las vainas de los rectos, y la no inocuidad de la técnica de cateterización epidural, hacen poner

en duda la conveniencia de ésta en cirugía abdominal mayor realizada por laparoscopia.

Por último, no podemos dejar de señalar la importancia de los coadyuvantes dentro de las estrategias analgésicas de RHM. Algunos de ellos son de utilización más convencional, como los antiinflamatorios no esteroideos, pero otros son de uso más reciente o controvertido, como la lidocaína intravenosa, la ketamina intravenosa, el sulfato de magnesio intravenoso o la dexmetomidina intravenosa, los cuales también deben ser tenidos en cuenta a la hora de implementar una línea de actuación analgésica en un programa de RHM.

A continuación se detallan las diferentes modalidades analgésicas.

2.3.12.1. Analgesia epidural (Werawatganon T, et al. 2005; Lawrence VA, et al. 2006; Levy BF, et al. 2010; Joshi GP, et al. 2013; Pöpping DM, et al. 2008)

Existen tanto metanálisis como ECAs de alta calidad que confirman la superioridad de la analgesia epidural frente a la analgesia opioidea intravenosa en cirugía abdominal abierta, tanto en la calidad analgésica, como en el menor número de complicaciones, la menor estancia hospitalaria media, una mejora en los tiempos de movilización, una disminución en el consumo de analgésicos suplementarios y en la petición de rescates.

El número de eventos adversos respiratorios perioperatorios es menor en aquellos pacientes que han recibido analgesia a nivel epidural pero existe polémica en cuanto a la eficacia de la analgesia epidural para disminuir los efectos adversos a nivel cardíaco.

La analgesia epidural ha demostrado una mejora del flujo sanguíneo gastrointestinal, aportando un potencial beneficio en aquellos pacientes en cirugía abdominal mayor. Sin embargo, este aumento de flujo no se acompaña de un aumento en el consumo de oxígeno del paciente.

Además de lo ya mencionado, la analgesia epidural se acompaña de una menor respuesta endocrinometabólica, aunque, eso sí, acompañada de un cierto grado de inestabilidad hemodinámica a causa del bloqueo simpático producido por la cateterización epidural que puede ser fácilmente resuelta con vasoconstrictores.

Se debe realizar analgesia epidural dentro de una anestesia combinada a todos los pacientes sujetos a procedimientos de cirugía abdominal mayor abierta.

La cateterización epidural en cirugía abdominal mayor laparoscópica presenta mejores resultados analgésicos que los opiáceos intravenosos, sin embargo, globalmente, no existen diferencias significativas en cuanto a complicaciones postoperatorias. La analgesia epidural tampoco demuestra una disminución de la estancia media postquirúrgica, ni un aumento de discomfort,

ni un aumento de ansiedad derivada de la técnica. No obstante, existe divergencia de opiniones sobre si mejoraría el retorno a la función intestinal normal, existiendo artículos en contra y a favor, aunque con poca consistencia a favor de estos últimos. Tampoco se producen diferencias significativas en cuanto a los niveles hormonales resultantes de la respuesta al estrés quirúrgico.

El perfil de inestabilidad hemodinámica es similar en cirugía con analgesia epidural y sin analgesia epidural. Sin embargo, los pacientes sujetos a cirugía laparoscópica a los que se les ha realizado una cateterización epidural poseen mejor perfil respiratorio intraoperatorio, mejores niveles de oxigenación, menores niveles de lactato sérico y, sería una buena opción para pacientes con patología restrictiva o con una baja capacidad vital. De igual manera, mejoraría también el flujo sanguíneo visceral.

Pese al mejor perfil analgésico, dado el riesgo-beneficio de la técnica, no está recomendada la cateterización epidural como método analgésico de rutina en cirugía abdominal mayor laparoscópica, pudiéndose realizar otras técnicas analgésicas menos invasivas, como el bloqueo del TAP, morfina intratecal o infiltración de puertos con anestésicos locales. De todos modos se deben individualizar los casos, ya que se pueden beneficiar de la analgesia epidural aquellos pacientes con patología pulmonar asociada.

Aunque existen pocos estudios sobre las diferencias entre la aplicación a nivel torácico o a nivel lumbar del catéter epidural, los existentes sí que indican

con claridad la mejor calidad analgésica y menor número de complicaciones y bloqueo de extremidades inferiores en aquellos pacientes a los que se realiza un cateterismo epidural torácico, con respecto a aquellos en los que se realiza a nivel lumbar, y la mayoría de estudios que avalan la utilización de cateterismo epidural para analgesia en cirugía abdominal mayor utilizan puntos de punción torácicos para la realización de la misma.

El suministro de pequeñas cantidades de opiáceos junto con los anestésicos locales por vía epidural mejora la calidad analgésica del bloqueo, sin apenas provocar un aumento significativo en las complicaciones sobre el paciente. Este efecto es independiente del punto de punción escogido para la realización de la cateterización epidural.

2.3.12.2. Bloqueos regionales (Walter CJ, et al. 2013; Ventham NT, et al. 2013)

Los bloqueos del TAP o los bloqueos de la fascia de los músculos rectos abdominales no han demostrado superioridad al epidural en ningún ECA, y existe sólo una evidencia clínica limitada de que la utilización de los bloqueos del TAP obtenga una disminución del consumo de opiáceos intraoperatorios. Sin embargo, aquellos pacientes en los cuales la implantación de analgesia epidural está contraindicada o es controvertida, como es el caso de la cirugía laparoscópica, se podrían beneficiar de este tipo de bloqueo.

2.3.12.3. Analgesia endovenosa (Wattchow DA, et al. 2009)

La utilización de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) para control del dolor como terapia coadyuvante se asocia con una disminución del consumo de opioides y una mejora del confort del paciente. Además de ello, la utilización de AINEs podría estar en situación de igualdad en cuanto a potencia analgésica con la infiltración con anestésicos locales de los puntos de introducción de puertos de instrumental laparoscópico. Los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 podrían tener algo de influencia en conseguir mejorar la función intestinal postoperatoria. Los AINEs se deben utilizar como terapia coadyuvante para el control del dolor en aquellos pacientes a los que se haya realizado cirugía abdominal mayor.

2.3.12.4. Coadyuvantes analgésicos endovenosos (Dale O, et al. 2012)

La ketamina podría disminuir la reacción inflamatoria que sucede al acto quirúrgico, disminuyendo los niveles de IL-6. Asimismo, también podría jugar un papel importante como prevención de situaciones de hiperalgesia en aquellos pacientes con terapia intraoperatoria con remifentanilo.

Al añadir pequeñas cantidades de ketamina intravenosa postquirúrgica en pacientes tratados con opiáceos mayores, el requerimiento y el consumo de opiáceos disminuye si provocar un aumento significativo de los efectos secundarios, aunque este efecto no se ha demostrado eficaz cuando se suministra como tratamiento previo a la cirugía. Se debe suministrar ketamina

intravenosa a aquellos pacientes en tratamiento con opiáceos mayores para analgesia en cirugía abdominal mayor.

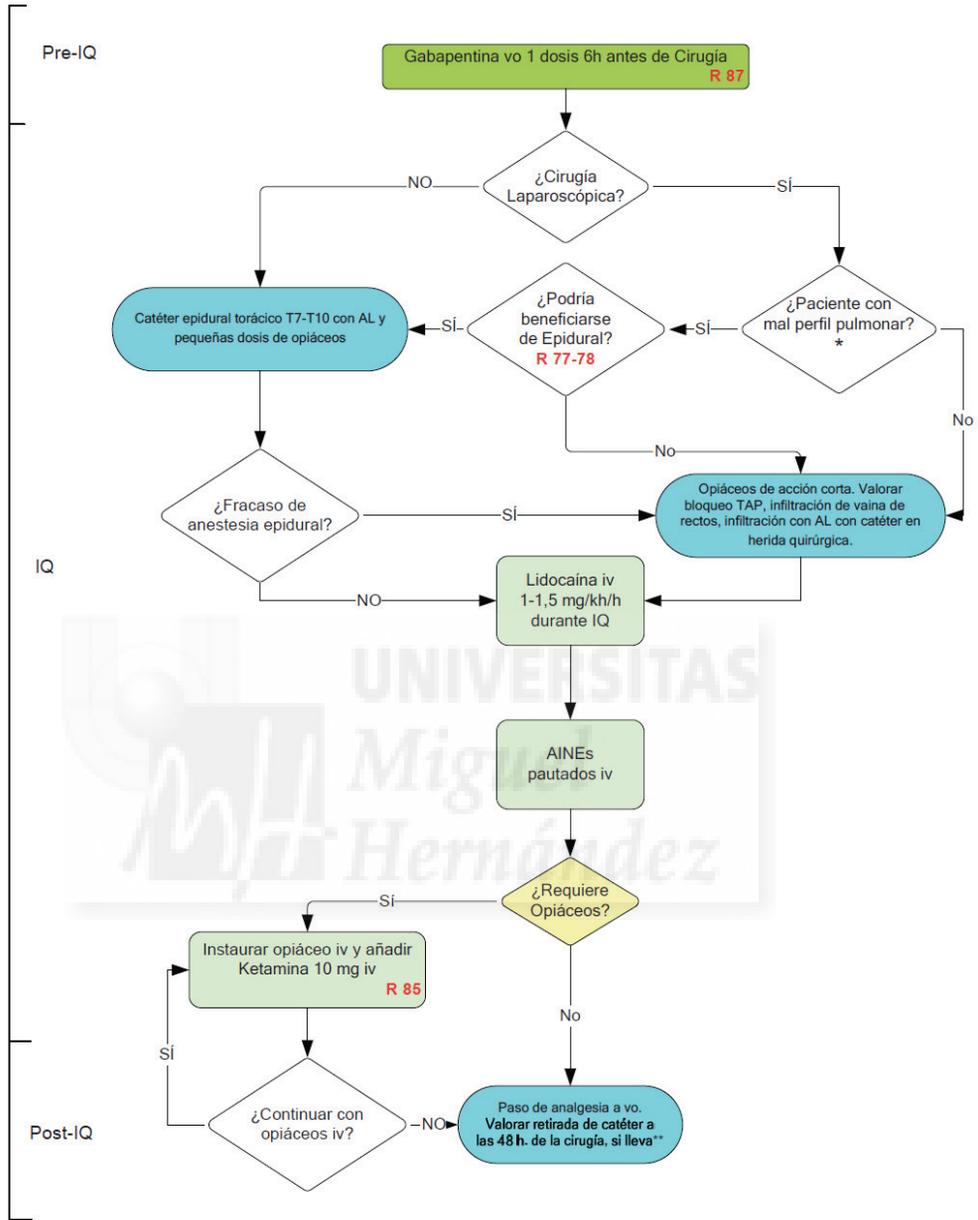
La utilización de sulfato de magnesio intravenosa intraoperatoria como coadyuvante analgésico podría mejorar el control del dolor de aquellos pacientes sometidos a cirugía abdominal.

2.3.12.5. Coadyuvantes analgésicos orales (Fassoulaki A, et al. 2012)

La administración de neurolépticos orales, como la gabapentina o la pregabalina, de forma preoperatoria, podría producir una disminución significativa en la utilización de opioides en las primeras 24 horas. Además, podría tener un efecto beneficioso sobre el dolor crónico del paciente a los 6 meses.

Los pacientes mayores de 65 años presentan mayores efectos secundarios derivados de la utilización de pregabalina, y podrían ser subsidiarios mejor del uso de gabapentina. Todos los pacientes que precisen cirugía abdominal mayor deberían recibir una dosis preoperatoria de gabapentina o pregabalina por vía oral antes de la cirugía.

Algoritmo manejo analgesia



Recomendaciones sobre manejo de Analgesia:
De R 67 á R 87

*: Criterios de mala f(x) pulmonar
**: Criterios de mantenimiento de catéter
AL: Anestésicos Locales

Figura 7: Algoritmo manejo analgesia intraoperatoria (Tomado de guía RICA).

2.3.13. Hiperglucemia perioperatoria (Smith A, et al. 2011; Lipshutz AKM, et al. 2009)

El metabolismo glucídico está fuertemente alterado a través de la inflamación, la sepsis o la hipoxia.

La hiperglucemia observada en las situaciones patológicas agudas se denomina “diabetes de estrés”. Esta se inicia por la secreción aguda de hormonas contrarreguladoras y de mediadores inflamatorios, que se prolonga por la insulinoresistencia y una bajada de la secreción pancreática de insulina. La insulinoresistencia afecta principalmente a tres órganos, hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Globalmente esto se traduce en una concentración de insulina más elevada para controlar un nivel normal de glucemia.

A nivel hepático aumenta la producción de glucosa por la vía de la neoglucogénesis y la glucogenolisis.

En el compartimento muscular y graso, la insulinoresistencia se traduce en una baja utilización de la glucosa circulante y una baja penetración de glucosa en aquellos tejidos más insulino dependientes. Así, el resultado global implica una hiperglucemia con penetración de glucosa en aquellos tejidos no insulino dependientes, como las células inmunes, inflamatorias y tejidos lesionados. La insulinoresistencia, causa fundamental de la hiperglucemia

perioperatoria, aparece a las primeras horas de la intervención y puede prolongarse hasta dos o tres semanas después del postoperatorio.

La hipotermia, las pérdidas sanguíneas y la agresión quirúrgica intensa acentúan la insulinoresistencia perioperatoria. La rehabilitación precoz debe tener como uno de sus objetivos controlar la hiperglucemia perioperatoria. Es posible mejorar esta hiperglucemia inducida por insulinoresistencia con aporte de insulina exógena durante este periodo. El mantenimiento de la normoglucemia tiene un resultado final positivo en la duración del postoperatorio.

Durante la cirugía en paciente de riesgo de desarrollar insulinoresistencia (obesos, ancianos, larga duración quirúrgica) se deberían evitar niveles de glucemia por encima de 180 mg/dl.

Tras la intervención quirúrgica, se debería realizar a los pacientes un control estricto glucémico, manteniendo un nivel por debajo de 110 mg/dl. El objetivo del tratamiento de la hiperglucemia postquirúrgica en pacientes diabéticos no está formalmente definido. Sin embargo, valores inferiores a 110 mg/dl o superiores a 150 mg/dl parecen perjudiciales y deberían ser evitados.

2.3.14. Drenajes (Mutter D, et al. 1999)

Los drenajes se emplean para evacuar posibles colecciones en el lecho de la cirugía. Su empleo puede ocasionar molestias al paciente y dificultar la

movilización. Existe evidencia de que su empleo no aporta ninguna ventaja por encima de la reflexión peritoneal. Puede ser útil su empleo en cirugía pélvica las primeras 24 horas. Se recomienda la no utilización de drenajes, excepto en cirugía pélvica.

2.4. Postoperatorio

2.4.1. Postoperatorio en la unidad de recuperación postanestésica (URPA) (Hudcova J, et a. 2006)

El manejo y control postoperatorio del paciente en la URPA por parte de la enfermera debe ajustarse a los estándares reconocidos para todos los pacientes según el procedimiento quirúrgico y el tipo de anestesia empleado. La monitorización de los signos vitales, nivel de conciencia, patrón respiratorio, control de la volemia, detección temprana de signos de sangrado, manejo de sondas y/o drenajes y la movilización temprana conforman algunas de sus actuaciones. En los casos en que el paciente no tenga sonda vesical se debe vigilar la eliminación urinaria detectando tempranamente la aparición de globo vesical.

El mantenimiento de la normotermia y el tratamiento de las náuseas y vómitos, administrando el tratamiento prescrito conforman alguna de las actuaciones en la URPA.

La valoración del dolor postoperatorio es una de las competencias del personal de enfermería que atiende a los pacientes en el postoperatorio inmediato en URPA. El empleo de una escala analógica visual (EVA) es de gran ayuda a la hora de administrar el analgésico prescrito, consiguiendo con ello unos niveles de dolor aceptables (moderado 0-4). (McLeod L, et al. 2013)

2.4.2. Postoperatorio durante la hospitalización

2.4.2.1. Dolor

La analgesia controlada por el paciente es una opción útil en el manejo del dolor postoperatorio.

2.4.2.2. Alimentación precoz (Delaney CP, et al. 2003; Soop M, et al. 2004)

Mantener al paciente en dieta absoluta era una medida habitual en el postoperatorio que pretendía evitar las NVPO, disminuir el efecto del íleo paralítico y prevenir la fuga de las anastomosis. Por ello la tolerancia a líquidos comenzaba tras la aparición de ruidos intestinales y eliminación de gases y/o heces. Los modelos de RI proponen el inicio de la alimentación oral temprana frente al concepto tradicional de dieta absoluta postoperatoria. Se recomienda alimentación precoz en las primeras 24 horas postoperatorias.

2.4.2.3. Movilización precoz (Houborg KB. 2006)

El reposo en cama aumenta la resistencia a la insulina. Asimismo, produce la pérdida de masa y fuerza muscular, disminución de la función pulmonar, y de la oxigenación celular. La movilización precoz se ha relacionado con disminución en la aparición de úlceras por presión, trombosis venosa profunda y neumonía. La movilización precoz reduce las complicaciones pulmonares de forma evidente.

A pesar de la evidencia en este sentido la movilización temprana no es práctica habitual en el postoperatorio de cirugía abdominal. Evidentemente una movilización precoz implica un control adecuado del dolor postoperatorio y una limitación en el uso de sondas y drenajes.

Es aconsejable que el paciente permanezca dos horas fuera de la cama el mismo día de la cirugía y al menos seis horas al día los días posteriores hasta el alta hospitalaria. Se recomienda la movilización en las primeras 24 horas postquirúrgicas.

2.4.2.4. Fisioterapia respiratoria (Mackay MR, et al. 2005)

La realización de ejercicios respiratorios en el preoperatorio conlleva una disminución de complicaciones respiratorias en el postoperatorio. La realización de ejercicios de respiración profunda y la espirometría incentivada junto con los ejercicios dirigidos a potenciar la fuerza de los músculos inspiratorios son

algunos de los métodos empleados. En cambio, los ejercicios de inspiración profunda mantenida, realizados tanto en el preoperatorio como el postoperatorio, en pacientes con cirugía abdominal no se relacionan con la aparición de un menor número de complicaciones pulmonares postoperatorias.

La espirometría incentivada no ha mostrado beneficios en la prevención de las complicaciones en el postoperatorio de cirugía abdominal. Su empleo se debe realizar en combinación con otros métodos como los ejercicios de respiración profunda, la tos dirigida y la movilización precoz.

Se recomienda la realización de fisioterapia respiratoria preoperatoria y postoperatoria.

2.4.2.5. Recomendaciones al alta (Schwenk W, et al. 2013)

El alta de los pacientes debe ser planificada y se deben personalizar las instrucciones a cada paciente sobre sus cuidados, especialmente en pacientes ancianos. Al alta debe asegurarse que el paciente ha comprendido los cuidados que debe recibir y el seguimiento al que será sometido. El uso de documentos informativos estandarizados mejora la comprensión de los pacientes sobre la información recibida al alta.

Las recomendaciones al alta personalizadas, comprensibles y completas a los pacientes y sus cuidadores mejoran la satisfacción de éstos e influyen en

la estancia media y los reingresos, sin embargo, la influencia en la mortalidad, los resultados sanitarios y los costes es desconocida.

Los retrasos en el alta debidos a la enseñanza del manejo de los estomas se reducen considerablemente si se han dado instrucciones adecuadas preoperatorias y durante el ingreso.

Se recomienda terapia de soporte al alta: fisioterapia o ejercicio físico, cuidado de estomas y dietética. Se recomienda también un seguimiento telefónico las primeras 24 h. La prolongación del seguimiento telefónico puede ser importante para algunas patologías.

El paciente debe ser dado de alta con las citas para su seguimiento, incluidas las que correspondan a otros servicios.

3. Nutrición en el paciente quirúrgico

3.1. Definición y prevalencia de desnutrición

Definir el concepto de desnutrición no es fácil, tal y como lo demuestra el hecho de los múltiples intentos realizados a lo largo de la historia, no existiendo una definición universalmente aceptada. El concepto de desnutrición ha sufrido variaciones en relación a la adquisición de nuevos conocimientos junto a la aparición de nuevos métodos de valoración del estado nutricional. Algunos autores utilizan elementos relacionados con la expresión clínica y bioquímica,

con la funcionalidad o con el concepto etiopatogénico de la misma como, más recientemente, ha mostrado un consenso escrito por un Comité Internacional formado por expertos de varios continentes (Jensen GI, et al. 2010; Salas-Salvadó J, et al. 2000; Kreymann KG, et al. 2006). Por su parte, la OMS define la desnutrición como la ingesta insuficiente de alimentos de forma continuada para satisfacer las necesidades de energía alimentaria, sea por absorción deficiente y/o por uso biológico deficiente de los nutrientes consumidos (Ljungqvist O, et al. 2009).

Las necesidades o requerimientos nutricionales son las cantidades de todos y cada uno de los nutrientes que un individuo precisa ingerir de forma habitual para mantener un adecuado estado nutricional y prevenir la aparición de enfermedad. Si las cantidades nutricionales disponibles por el organismo son insuficientes se producirá un estado carencial específico o general.

Cuando el individuo ingiere solo las cantidades mínimas de los nutrientes se establece una situación que permite sobrevivir sin poder desarrollarse plenamente ni disfrutar de la mejor calidad de vida, aunque la determinación de las necesidades óptimas es más difícil de precisar que las mínimas. La finalidad del establecimiento de las necesidades nutricionales es mantener el peso adecuado y evitar la depleción del nutriente en el organismo adulto. Las necesidades de energía de la persona adulta son la suma del metabolismo basal, el ejercicio físico y la termogénesis. El gasto energético se puede medir de diferentes maneras, aunque en la actualidad, las técnicas de

dilución isotópica, y entre ellas la de agua doblemente marcada, es la más usada (Salas-Salvadó J, et al. 2000).

La prevalencia de la desnutrición en los hospitales españoles oscila entre el 20% y el 50%, y es similar a la de los países desarrollados. Esta situación no siempre es identificada como tal, lo que conduce a un agravamiento de la misma y al aumento de la estancia hospitalaria, tiempo de rehabilitación, los costes y al descenso de la calidad de vida. Su causa está relacionada tanto con la enfermedad de base como con los procedimientos terapéuticos, y auspiciada tanto por la ingesta insuficiente como por pérdidas de nutrientes o aumento de las necesidades.

La importancia de un correcto estado de nutrición en el paciente médico o quirúrgico, se ha demostrado en los últimos años, pese a que desde antiguo se conoce la relación sutil que existe entre enfermedad y hambre.

3.2. Implicaciones clínicas

La desnutrición en el paciente hospitalizado es el resultado de la compleja interacción que se produce entre enfermedad, alimentación y nutrición. Cuando el estado nutricional del paciente es deficiente, se compromete el retraso en la recuperación, se prolonga la estancia hospitalaria, se incrementa la tasa de reingresos prematuros, se facilita una mayor susceptibilidad a la infección y se altera sensiblemente la independencia del individuo y su calidad de vida, contribuyendo a aumentar la morbimortalidad y

repercutiendo negativamente en los costes sanitarios (Schiesser M, et al. 2008).

El estudio PREDYCES® (Prevalencia de la Desnutrición Hospitalaria y Costes Asociados en España), elaborado por la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, aporta datos muy relevantes (Álvarez Hernández J, et al. 2012). El estudio se desarrolló en 31 centros hospitalarios de todo el territorio nacional y en condiciones de práctica clínica habitual. Entre sus resultados destaca que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes ingresados en un hospital español está en riesgo de sufrir desnutrición (según criterios de test de cribado NRS 2002), cifra que aumenta en pacientes mayores de 70 años (37% frente a 12,3%; $p < 0,001$).

Los pacientes con desnutrición tuvieron una estancia media hospitalaria significativamente superior (11,5 días frente a 8,5 días, $p < 0,001$). En lo referente al aspecto económico, el estudio demostró que el coste hospitalario fue más elevado en los pacientes que ingresaron con riesgo nutricional respecto a los que no presentaban riesgo (8.207 € frente a 6.798 €; $p < 0,05$).

La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) y la nutrición inadecuada siguen presentando una elevada prevalencia y suponen un alto coste, pues afectan a unos 30 millones de pacientes en Europa y cuestan al menos unos 170.000.000 millones de euros al año (López de Sa Fernández A, et al. 2013; Ljungqvist O, et al. 2009).

No es fácil precisar el concepto de DRE, aunque se podría entender como “una deficiencia de energía, proteínas y otros nutrientes que causa efectos adversos medibles en la composición y la función de los órganos o los tejidos y en la evolución clínica”.

La prevalencia de desnutrición en los pacientes oncológicos es de un 15-20% en el momento del diagnóstico y alcanza valores de hasta un 80-90% en los casos de enfermedad neoplásica avanzada. La localización y extensión del tumor están implicadas en el deterioro nutricional, así los tumores gástricos y pancreáticos ocasionan un deterioro nutricional rápido y progresivo, presente ya en numerosas ocasiones en el momento del diagnóstico llegando al 80-85%, mientras que en los pacientes con CCR la prevalencia de desnutrición es del 10-30% (Jensen GL, et al. 2013; Abdel-lah Mohamed A, et al. 2009).

3.3 Cribado nutricional

Se debe realizar un cribado nutricional para identificar a estos pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición (August DA, et al. 2009). Este cribado debería realizarse de forma preoperatoria en todos los pacientes que van a ser intervenidos mediante cirugía mayor programada y durante el ingreso hospitalario en los casos de cirugía urgente.

La ESPEN y la ASPEN recomiendan utilizar herramientas de cribado nutricional que valoren todos o algunos de los siguientes aspectos clínicos del

paciente: índice de masa corporal, pérdida de peso reciente no intencionada, conocimiento de la ingesta alimentaria reciente y, en el caso de pacientes hospitalizados, la gravedad de la enfermedad por el aumento de los requerimientos (Kondrup J, et al. 2003; Skipper A, et al. 2012).

Las herramientas de cribado nutricional deben ser válidas, fiables, reproducibles, sencillas de administrar y estar ligadas a un protocolo de actuación (Jensen GL, et al. 2013). Algunas de las que cumplen con estos requisitos son el Nutrition Risk Screening (NRS-2002) (Kondrup J, et al. 2003), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (Shatton RJ, et al. 2006), MiniNutritional Assessment (MNA) (Guigoz Y, et al. 1996), Malnutrition Screening Tool (MST), Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ) (Kruizenga HM, et al. 2005), Nutrition Risk Index (NRI) y la Valoración Subjetiva Global (VSG) (Destky AS, et al. 1987).

La selección del método de cribado nutricional debe dar respuesta a dos preguntas básicas: qué se quiere medir y qué población diana se quiere medir. La ESPEN recomienda, en sus guías del 2002, el MUST para pacientes en la comunidad, el NRS 2002 para hospitalizados y el MNA en pacientes ancianos. Para la ASPEN el gold standard es la VSG.

Un esquema sencillo y muy ilustrativo para seleccionar que cribado nutricional utilizar es el siguiente:

- ¿Qué se quiere medir?

- Estado nutricional: SNAQ, NRS-2002, MNA, MUST y VGS.
- Predicción de la respuesta al tratamiento nutricional: NRS-2002.
- Predicción de la evolución: NRS-2002, MNA, MUST y VGS.

• ¿Qué población diana se quiere estudiar?

- Adultos: SNAQ, MUST, NRS-2002 y VGS.
- Ancianos: SNAQ+65, MNA y MUST.

La valoración nutricional recogerá información sobre el consumo de alimentos, la pérdida o ganancia de peso, el índice de masa corporal, el estado de la masa muscular y del tejido graso subcutáneo, la capacidad funcional, etc. (Malone A, et al. 2013).

Un buen marcador de valoración nutricional debe cumplir una serie de requisitos que lo hagan útil para su uso en cualquier individuo, siendo capaz de reproducir datos y predecir con fiabilidad los resultados de otros métodos más complejos, tener alta sensibilidad y especificidad, no verse afectado por factores no nutricionales, normalizarse con rapidez tras la intervención nutricional y, una vez corregido el marcador, asociarse con una mejoría pronóstica. Por desgracia no existe el marcador ideal y debemos utilizar una combinación de varios de ellos según la situación del enfermo.

Los parámetros nutricionales que deben ser incluidos en un protocolo de valoración nutricional son: historia clínica, exploración física (importante la fiebre, hipotermia o taquicardia, que reflejen un proceso inflamatorio agudo) y parámetros antropométricos (talla, peso corporal, tanto real como ideal, y el porcentaje de pérdida de peso).

Existen fórmulas para estimar el peso en adultos, como la de Chumlea, o fórmulas para calcular el peso ideal como la de Lorentz. Otras fórmulas son:

- Índice de masa corporal (peso en kg dividido por talla² en m), tendiéndose a aceptar un normopeso entre 18,5-25 kg/m² en población general, mientras que en los ancianos se acepta 22-27 kg/ m². Valores inferiores se asocian a aumento de mortalidad, considerándose obesidad en sus diferentes grados los valores >30 Kg/m².
- Pliegues cutáneos.
- Perímetros corporales, como la circunferencia de la pantorrilla y la circunferencia braquial, aportan una medición indirecta de la masa corporal.
- Parámetros de laboratorio, como la albúmina, prealbúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol o RBP, proteínas somáticas, que reflejan la masa muscular total del organismo, como la creatinina, resultante del metabolismo muscular, índice creatinina/altura, que requiere la recogida de orina de 24 h, recuento linfocitario (de poco valor hoy en día) y colesterol

(niveles por debajo de 100 mg/dl se asocian con mayor riesgo de mortalidad). Es importante tener en cuenta que las determinaciones de laboratorio reflejan una situación clínica compleja y que no son específicas del estado nutricional. Por ejemplo, aunque la albúmina es un factor predictor de mortalidad y de complicaciones postoperatorias, no sirve para determinar el estado nutricional, pues sus niveles plasmáticos se alteran de forma inversa al grado de inflamación del paciente, y se modifican con el estado de hidratación, así como con la presencia de hepatopatía y síndrome nefrótico. Además, la albúmina no se modifica de forma predecible con la pérdida de peso, el ayuno o el balance nitrogenado en pacientes con distintos tipos de desnutrición, ni tampoco responde a los tratamientos nutricionales en el seno de una respuesta inflamatoria.

- Valoración de la ingesta dietética: métodos cuantitativos (recordatorio dietético de 24 h, diario o registro dietético) y métodos cualitativos (cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos).
- Valoración funcional: evalúa la repercusión del estado nutricional sobre la capacidad funcional del individuo (dinamometría o medición de la fuerza muscular, y medición del rendimiento físico, como pueda ser la velocidad de la marcha habitual).

Las ecuaciones predictivas más utilizadas para calcular el gasto energético es la Ecuación de Harris-Benedict, aunque puede sobreestimar hasta un 5-15% (Tabla 6).

$$\text{Hombres: } 66,47 + (13,74 \times P) + (5,03 \times A) - (6,75 \times E)$$

$$\text{Mujeres: } 665,1 + (9,56 \times P) + (1,85 \times A) - (4,68 \times E)$$

P: peso (kg); A: altura (cm); E: edad (años).

Tabla 6: Ecuación de Harris-Benedict.

En los pacientes ingresados su gasto energético se calcula multiplicando su gasto energético basal multiplicado por el factor de estrés, que en los grandes quemados puede ser hasta de 2,31, y según la ESPEN para el paciente quirúrgico se recomienda aportar entre 25-30 kcal/kg peso/día (recomendación grado B).

Según la guía RICA se recomienda realizar un cribado nutricional a todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía mayor (Jensen GL, et al. 2013). Cuando se identifica a un paciente en riesgo de desnutrición se debe realizar una valoración nutricional completa, establecer un plan de tratamiento nutricional, con monitorización de la tolerancia y respuesta a ese plan. Algunas determinaciones de laboratorio pueden informar del grado de inflamación asociado a la enfermedad (albúmina, proteína C-reactiva, etc.) y de posibles déficit de nutrientes (vitaminas, minerales), permitiendo una mejor clasificación sindrómica de la desnutrición que presenta el paciente.

3.4. Inmunonutrición

La malnutrición energético-proteica que se produce en pacientes oncológicos también afecta a su inmunocompetencia, viéndose afectada principalmente la inmunidad celular y por tanto, aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, que es una importante fuente de morbilidad tras una intervención quirúrgica. La desnutrición también conlleva la alteración de los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la deshiscencia de suturas. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes sanitarios en estos pacientes (Maung AA, et al. 2012; Mizock BA. 2010).

La respuesta al estrés quirúrgico es compleja y diversa. La cirugía provoca una situación de catabolismo caracterizada por la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica asociada a una depleción de ciertos nutrientes esenciales, que puede dar lugar a una respuesta inmune ineficaz que a su vez incrementa el riesgo de aparición de complicaciones postoperatorias, especialmente las infecciosas (Mizock BA. 2011; Morán López JM, et al. 2014. Escortell R, et al. 2015).

En los últimos años, preparados de nutrición estándar han sido modificados mediante la adición de nutrientes específicos, tales como arginina, ácidos grasos omega-3, glutamina y otros que han demostrado un aumento de

la respuesta inmune, a la vez que modulan la respuesta inflamatoria y mejoran la síntesis de proteínas tras la cirugía (Xu J, et al. 2009; Braga M, et al. 2013).

La capacidad para modular la actividad del sistema inmunológico a través del aporte de determinados nutrientes específicos o farmaconutrientes se denomina inmunonutrición. Estos inmunonutrientes o farmaconutrientes, además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, mantienen la funcionalidad de la barrera mucosa y ayudan a modular la reacción inflamatoria local, sistémica, el balance nitrogenado y la síntesis proteica (Suchner U, et al. 2000).

Las dietas inmunomoduladoras actúan suprimiendo la liberación difusa y exagerada de los radicales superóxido y citocinas provenientes de la activación específica de los neutrófilos y macrófagos y promoviendo una respuesta inmunitaria dirigida y ordenada por parte del tejido linfático asociado a intestino (GALT) (Bastian L, et al. 2002).

El sistema GALT es un órgano linfoide secundario que se encarga de procesar aquellos antígenos que interaccionan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunológica. Existen dos poblaciones linfocitarias a nivel intestinal: los sitios inductivos (placas de Peyer, linfocitos peritoneales), donde se inicia la respuesta inmune tras la estimulación por un antígeno y los sitios efectores (linfocitos de la lámina propia y linfocitos intraepiteliales) que son los responsables de ejecutar y finalizar la respuesta inmunológica. Los antígenos presentes en el lumen intestinal son transportados al interior de las

placas de Peyer a través de las células M, situadas en el epitelio, entre los enterocitos. Una vez en las placas, los antígenos interactúan con Células Presentadoras de Antígenos (CPA), las cuales mostrarán dichos antígenos a los linfocitos B y T inmaduros localizados en los centros germinales y en las regiones interfoliculares. Estas células inmaduras, tras ser activadas por un antígeno, son drenadas por los ganglios linfáticos regionales, y migran a través del conducto torácico hasta el torrente circulatorio. Tras recircular durante varios días, se diferencian a células efectoras maduras que migran a la lámina propia o a células memoria que migran de nuevo a las placas de Peyer (Genton L, et al. 2015).

Los mejores conocimientos sobre las relaciones entre nutrición y respuesta inmune, conjuntamente con la disponibilidad de substratos que actúen, no sólo como nutrientes, sino también como fármakonutrientes, ampliarían los objetivos del tratamiento nutricional a enfermos no forzosamente malnutridos, en los que se pretende frenar la respuesta metabólica a la agresión mediante el uso de esos nutrientes específicos.

Este concepto engloba una serie de substratos que, si bien parecen actuar por distintos mecanismos, globalmente mejoran in vitro las pruebas de función inmune. Entre ellos debemos considerar los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3, la glutamina, la arginina y su metabolito, el óxido nítrico, los nucleótidos y determinados micronutrientes con actividad antioxidante (Xu J, et al. 2009; Braga M, et al. 2013).

Los ácidos grasos omega-3 presentan propiedades antiinflamatorias, al ser la base de producción de prostaglandinas 3. Los ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoico y docosahexaenoico se encuentran abundantemente en el aceite de pescado y pueden mejorar la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune, por ello disminuye la incidencia de presentar infecciones. Al competir con el ácido araquidónico por los sistemas enzimáticos que comportan la génesis de prostanoides, reducen los niveles plasmáticos y tisulares de los prostanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos) con efectos proinflamatorios, inmunosupresores y vasoconstrictores. Además, sin que se conozca completamente el mecanismo, esta serie de ácidos grasos modifican la producción de citoquinas que participan en la inflamación (Braga M, et al. 2013).

La glutamina, un aminoácido condicionalmente esencial, es la principal fuente de energía de enterocitos, macrófagos y linfocitos, a la vez que presenta la capacidad de señalización celular, una función antioxidante y aumenta la expresión de proteínas de choque térmico. Su déficit provoca una disfunción del sistema inmune y altera la función de barrera del epitelio intestinal. La glutamina ha sido ampliamente estudiada en el paciente grave o crítico, donde se han propuesto cuatro mecanismos principales de acción: *Protección tisular*, mediante el aumento de las proteínas del shock térmico o HSP (heat shock protein), previniendo la disfunción de la barrera intestinal y la apoptosis celular; *Regulación inmune/inflamatoria*, mediante la atenuación de diferentes vías de inflamación como la del factor nuclear- κ B, la de las MAPK y las relacionadas con la liberación de citoquinas proinflamatorias; *Preservación de las funciones*

metabólicas tisulares en el estrés, mediante el control glucémico; y *Antioxidante/atenuación de la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible*, con el aumento de los niveles de glutatión, que es un potente antioxidante celular (Neu J et al. 2002).

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial implicado en la producción de poliaminas, claves en el crecimiento y diferenciación celular. Aumenta la síntesis de hormonas anabólicas, estimula la función de las células T y es precursora de la síntesis de óxido nítrico. Su déficit provoca alteraciones de la respuesta inmune adaptativa y altera el funcionamiento del receptores de las células T (Gianotti L, et al. 2011).

Protección tisular	Mejoría de la expresión de las Heat Shock Proteins
	Atenuación de la disfunción de la barrera gastrointestinal Reducción de la apoptosis celular
Regulación inmune/inflamatoria	Disminución en la liberación de citoquinas Atenuación en la activación de la quinasa del factor nuclear kB inducida por el estrés.
Preservación de las funciones metabólicas tisulares en el estrés	Mantenimiento de los niveles de ATP post-sepsis o isquemia/reperfusión
Antioxidante/atenuación de la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducida	Mejoría en los niveles de glutatión en forma reducida post-agresión. Atenuación de la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa inducida tras sepsis e isquemia/reperfusión

Tabla 7: Mecanismos de acción de la glutamina en el paciente crítico.

Los nucleótidos están implicados en muchos procesos celulares y juegan un papel importante en funciones estructurales, metabólicas, reguladoras y energéticas. Son las unidades básicas a partir de las cuales se forman los ácidos nucleicos, imprescindibles para la síntesis de proteínas, el crecimiento y la división celular. Participan además en otras funciones

importantes del organismo, como en la proliferación y desarrollo tisular, en el metabolismo lipídico, en el desarrollo del sistema inmune y en la microbiota intestinal (Pérez de la Cruz AJ et al. 2006).

Dada la dificultad para disponer de estudios con un número importante de pacientes tratados con inmunonutrición que permita su validación, tienen notable interés los metaanálisis publicados, puesto que pretenden analizar el máximo número posible de pacientes. (Mizock BA. 2011; Morán López JM, et al. 2014. Escortell R, et al. 2015)

Por un lado, Heys (Heys SD, et al. 2004) realiza un metanálisis sobre 11 trabajos que incluyen 1.009 pacientes críticos y pacientes con neoplasias gastro-intestinales. El meta-análisis concluye que disminuyen significativamente tanto la tasa de infecciones como los días de estancia hospitalaria en aquellos pacientes que reciben inmunonutrición versus los tratados con nutrición enteral estándar.

En otro metanálisis que engloba mayor número de pacientes, un total de 1.482 (Wyncoll D, et al. 2001), no observa efecto beneficioso de la inmunonutrición sobre la mortalidad, pero sí que fue significativa la reducción de las infecciones, de los días que los pacientes permanecieron conectados a un respirador y de las estancias hospitalarias. Tanto es así que los autores finalizan las conclusiones del artículo con la siguiente pregunta, a la que responden con una clara afirmación: "¿Debería hoy en día prescribirse la inmunonutrición en las unidades de cuidados intensivos?".

Cerantola (Cerantola Y, et al. 2011), en un metanálisis de 21 ensayos clínicos que contienen 2730 pacientes, evalúa el impacto de la inmunonutrición en el postoperatorio, morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal mayor. El hallazgo más importante fue que la inmunonutrición disminuyó las tasas globales de complicaciones y, en particular, la tasa de complicaciones infecciosas tanto si se utilizaba en el preoperatorio, postoperatorio o combinado preoperatorio/postoperatorio. Además, la inmunonutrición acortó la estancia hospitalaria. Sin embargo, las tasas de mortalidad postoperatoria fueron comparables entre la inmunonutrición y el grupo control.

Un metanálisis publicado en el año 2014 (Hegazi RA, et al. 2014) donde analiza tan solo el aporte de inmunonutrientes de manera preoperatoria e incluye 8 estudios randomizados no observa ventajas frente a una suplementación enteral clásica.

Por último, en un metanálisis (Wong CS , et al. 2016) que incluye a más de 2000 pacientes operados de cáncer gastrointestinal superior se observó una clara diferencia de la inmunonutrición frente a nutrición enteral clásica, en términos de menores tasas de infección y estancia hospitalaria.

El análisis de los resultados de estos trabajos no resulta, no obstante, tarea fácil. Ello responde a que las muestras de pacientes analizadas son, en general, pocas homogéneas, ya que incluyen pacientes críticos (sin

especificar), traumáticos, quemados y pacientes sometidos a cirugía mayor. Además, los substratos administrados considerados como inmunonutrientes no siempre son totalmente comparables y, además, la situación y el tiempo de administración de la nutrición varía y engloba tanto a pacientes nutridos en el preoperatorio, como en el postoperatorio o en ambos períodos.

Por otra parte varios autores (Senkal M, et al. 1995. Braga M, et al. 2005; Braga M, et al. 2013) concluyen que, a pesar del mayor coste que las dietas inmunomoduladoras comporta, su administración reduce significativamente los costes globales de los pacientes tratados porque disminuyen los costes de las infecciones postoperatorias así como los de los días extra de hospitalización.

Basado en un grado A nivel de evidencia, aunque no es práctica habitual, algunos autores defienden que la inmunonutrición se debería dar a todos los pacientes operados de un cáncer digestivo 5 a 7 días antes de la cirugía, cualquiera que sea el estado nutricional del paciente. La inmunonutrición deberá continuarse en la fase postoperatoria en pacientes desnutridos durante 5 a 7 días o hasta que los pacientes sean capaces de cubrir con alimentación oral al menos el 60% de sus necesidades (Mariette C. 2015; Xu J, et al. 2009).

Por otro lado Braga, uno de los autores más especializados en el tema, (Braga M, et al. 2013) concluye en una revisión de la bibliografía que la mayoría de los ensayos aleatorios y varios metanálisis han demostrado que la

administración perioperatoria de la arginina enteral, ácidos grasos omega-3, y los nucleótidos reducen la tasa de infección y la duración de la estancia hospitalaria en pacientes con cáncer gastrointestinal superior e inferior. Los beneficios más pronunciados de inmunonutrición se encontraron en los subgrupos de alto riesgo y los pacientes desnutridos. Resultados prometedores pero no concluyentes han sido encontrados en la cirugía no gastrointestinal, especialmente en cirugía de cabeza y cuello y en la cirugía cardíaca, pero se necesitan ensayos más grandes antes de recomendar inmunonutrición como una práctica de rutina.

Las dietas enterales suplementados con nutrientes específicos mejoraron significativamente el resultado a corto plazo en pacientes con cáncer sometidos a cirugía electiva gastrointestinal.

IV. JUSTIFICACIÓN



IV. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial el CCR representa casi un 10% del total de cánceres diagnosticados (Ferlay J, et al. 2013a), siendo en España el cáncer más frecuentemente con cerca de 40.000 nuevos casos al año (López-Abente G, et al. 2010). El único tratamiento curativo disponible para este tipo de tumores es la resección quirúrgica, siendo posible en cerca del 80% de los casos (Otchy D, et al. 2004).

El abordaje laparoscópico en el CCR es una vía segura, que se asocia con una tasa de supervivencia al menos igual al abordaje clásico por vía abierta y que ha probado tener múltiples ventajas respecto a este. Una rápida recuperación del tránsito intestinal y una realimentación precoz, menor dolor y menor necesidad de analgesia, deambulación precoz, y una menor estancia hospitalaria han sido ventajas ampliamente demostradas cuando los paciente son intervenidos mediante este abordaje (Kuhry E, et al. 2008).

Recientemente se ha implantado en muchos hospitales el concepto de “fast track” o RHM para pacientes intervenidos de cirugía electiva colorrectal. Este concepto define una combinación de estrategias preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias basadas en la evidencia científica que trabajan sinérgicamente para mejorar la recuperación funcional de los pacientes tras la cirugía, minimizando la inevitable respuesta al estrés quirúrgico que supone a estos pacientes la intervención quirúrgica (Gustafsson U et al. 2013).

El tratamiento quirúrgico mediante cirugía laparoscópica en régimen de RHM ha mostrado los mejores resultados de morbimortalidad, calidad de vida del paciente, estancia hospitalaria y las potenciales complicaciones asociadas con la hospitalización en comparación con la cirugía clásica mediante laparotomía y cuidados médicos-quirúrgicos perioperatorios clásicos (Larson DW et al. 2014; Esteban F et al. 2014)

Por otro lado, los pacientes intervenidos quirúrgicamente son especialmente propensos a presentar alteraciones nutricionales debido a la patología que motiva su ingreso con escaso aporte de energía y nutrientes previamente, el período de ayuno condicionado por la técnica quirúrgica especialmente en cirugía digestiva, las alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes asociada y el aumento de las necesidades por el estado catabólico del postoperatorio (Jensen GL, et al. 2013; Abdel-lah Mohamed A, et al. 2009).

La malnutrición energético-proteica que se produce en este tipo de pacientes también afecta a su inmunocompetencia, viéndose afectada principalmente la inmunidad celular y por tanto, aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, que es una importante fuente de morbilidad en este grupo de pacientes. Esta malnutrición conlleva la alteración de los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la deshiscencia de suturas. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la

estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes sanitarios en estos pacientes (Braga M, et al. 2013; Maung AA, et al. 2012; Mizock BA, 2010). Aunque no es práctica habitual en los pacientes normonutridos, algunos autores defienden que la inmunonutrición se debería dar a todos los pacientes operados de un cáncer digestivo 5 a 7 días antes de la cirugía independientemente cual sea el estado nutricional del paciente. La inmunonutrición deberá continuarse en la fase postoperatoria en pacientes desnutridos durante 5 a 7 días o hasta que los pacientes son capaces de recuperarse de cobertura alimentación oral al menos el 60% de sus necesidades (Mariette C. 2015; Xu J, et al. 2009).

Por tanto, la realización de cirugía laparoscópica de CCR en régimen de RHM con una preparación preoperatoria nutricional con inmunonutrientes que corrija ese estado de inmunocompetencia podría influir positivamente en la morbimortalidad de esta cirugía.

UNIV. HIPÓTESIS



V. HIPOTESIS

El uso de fórmulas inmunomoduladoras en pacientes normonutridos sometidos a cirugía colorrectal con abordaje laparoscópico de forma programada dentro de un PRM tendría un efecto positivo sobre la infección del sitio quirúrgico en comparación con aquellos paciente que unicamente reciban una dieta oral habitual no suplementada.



VI. OBJETIVOS



VI. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Evaluar si el uso de fórmulas nutricionales suplementadas con inmunonutrientes perioperatorios en pacientes normonutridos con CCR sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica en régimen de RHM disminuye la ISQ.

Objetivos secundarios

1. Estudiar el efecto de una dieta inmunomoduladora sobre la morbimortalidad en comparación con el aporte de nutrición oral habitual no suplementada.
2. Valorar el efecto de la inmunonutrición perioperatoria sobre los parámetros analíticos nutricionales.
3. Analizar si la inmunonutrición perioperatoria influye en la tasa de reingreso y estancia hospitalaria.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

*M/H Miguel
Hernández*

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, con dos grupos paralelos de tratamiento, en el que un grupo de pacientes (Grupo 1: control) recibió consejos dietéticos sin suplementos, y el otro grupo de pacientes (Grupo 2: inmunonutrición) recibió un suplemento dietético con inmunonutrientes (ATEMPERO® producido por Vegenat®) durante 7 días antes de la cirugía y durante 5 días después de la intervención quirúrgica. Los pacientes fueron aleatorizados mediante la siguiente página web: <http://www.randomization.com>.

Ámbito de realización y pacientes

Se incluyeron todos los pacientes tratados de manera consecutiva en el Hospital General Universitario de Elche con un diagnóstico preoperatorio de CCR que cumplieran los criterios de inclusión, entre Enero 2014 y Junio 2015.

El Hospital General Universitario de Elche da cobertura, como Hospital General básico del Departamento 20 dependiente de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana, a una población de 163.667 habitantes.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad, sometidos a cirugía por CCR con intención preoperatoria de abordaje laparoscópico según el criterio del cirujano, y normonutridos según screening NRS-2002, que entendían el estudio y habían firmado el consentimiento por escrito.

Criterio de exclusión

Todos los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron excluidos. Otros criterios de exclusión incluyeron cirugía de urgencia, neoadyuvancia previa, decisión preoperatoria de colostomía o ileostomía, CR de tercio medio-bajo, pacientes ASA IV, insuficiencia renal con hemodiálisis, toma de otros suplementos nutricionales, alergia o intolerancia a alguno de los componentes de los suplementos nutricionales, incapacidad de consumir alimentos por vía oral (disfagia, estenosis esofágica y estenosis pilórica) , trastornos psiquiátricos, virus de la inmunodeficiencia humana, embarazo, obstrucción intestinal e infección activa de cualquier origen.

Regímenes dietéticos

Los pacientes que completaron el estudio diagnóstico y estadificación según los protocolos habituales del Hospital para esta patología, fueron considerados candidatos adecuados para la resección colorrectal con un

abordaje laparoscópico y firmaron el consentimiento informado, fueron asignados al azar a cualquiera de los dos grupos.

El suplemento dietético ATEMPERO® es fórmula enteral hiperproteica e hipercalórica enriquecida con L-Arginina, nucleóticos, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes. (Tabla 8)

INFORMACIÓN NUTRICIONAL MEDIA		ATEMPERO®		ATEMPERO® enteral	
		Por 100ml	Por 200ml	Por 100ml	Por 500ml
Valor energético	kcal	151	301	125	626
	kJ	632	1264	525	2627
Proteínas	g	8,3	16,5	7,2	36,0
L-Arginina total	g	1,0	2,1	0,35	1,8
UMP	g	0,15	0,30	0,10	0,50
GMP	g	0,025	0,05	0,016	0,08
AMP	g	0,025	0,05	0,016	0,08
H. de Carbono	g	17,3	34,6	12,2	61
de los cuales azúcares	g	1,0	2,1	0,70	3,5
Grasas, de las cuales:	g	5,0	10,0	4,9	24,5
Saturadas	g	1,2	2,4	1,2	6,0
MCT	g	0,42	0,84	0,44	2,2
Monoinsaturadas	g	2,3	4,5	2,3	11,6
Poliinsaturadas	g	1,6	3,2	1,4	7,1
Omega-6	g	0,80	1,6	0,83	4,2
Omega-3	g	0,77	1,5	0,56	2,8
EPA	mg	266	532	179	895
DHA	mg	133	266	90	450
Fibra alimentaria	g	1,7	3,3	1,7	8,5
Minerales					
Calcio	mg	120	240	80	400
Fósforo	mg	115	230	99	495
Potasio	mg	250	500	200	1000
Sodio	mg	100	200	100	500
Cloruro	mg	100	200	100	500
Hierro	mg	1,7	3,4	1,4	7,1
Zinc	mg	2,2	4,4	1,4	7,1
Cobre	µg	169	339	141	705
Yodo	µg	18	36	13	64
Selenio	µg	7,1	14	5,9	30
Magnesio	mg	31	62	20	100
Manganeso	mg	0,27	0,54	0,19	0,94
Fluoruro	mg	0,21	0,42	0,15	0,75
Molibdeno	µg	8,1	16	5,5	28
Cromo	µg	3,9	7,9	2,5	13
Vitaminas					
A	µg RE	200	400	133	665
D	µg	3,3	6,6	2,2	11
E	mg TE	4,5	9,0	3,0	15
C	mg	33	66	25	125
B1	mg	0,33	0,66	0,28	1,4
B2	mg	0,33	0,66	0,28	1,4
B3	mg NE	2,2	4,4	1,8	9,1
B6	mg	0,33	0,66	0,28	1,4
B9	µg	41	82	34	169
B12	µg	1,0	2,1	0,70	3,5
Biotina	µg	6,0	12	5,0	25
Ácido pantoténico	mg	1,2	2,4	1,0	5,0
K	µg	7,9	16	6,5	33
Colina	mg	55	110	37	185
Osmolaridad	mOsm/l	366		400	

SIN GLUTEN · SIN LACTOSA

Tabla 8: Información nutricional del suplemento dietético ATEMPERO®

Los pacientes en el grupo de intervención nutricional con inmunonutrientes consumieron 2 bricks (400 ml) del suplemento al día durante los 7 días antes de la cirugía, siendo cuantificada la ingesta diaria y la adherencia al tratamiento dietético en un "diario de cumplimiento". Este suplemento dietético se consumió además de la ingesta de comida normal. Ningún paciente recibió nutrición parenteral total durante el período preoperatorio. Tras la cirugía, los paciente consumieron 2 bricks (400 ml) de suplemento al día durante los 5 primeros días, y su consumo diario también fue reflejado en un "diario de cumplimiento".

Los pacientes del grupo sin inmunonutrientes o grupo control recibieron únicamente asesoramiento dietético. Las recomendaciones nutricionales preoperatorias se describen en el Anexo I.

Protocolo Rehabilitación multimodal

Todos los pacientes fueron tratados según el protocolo de enhanced recovery after surgery (ERAS) que se detalla en el Anexo II (Tomado de: www.grupogerm.com).

Valoración nutricional

Se seleccionaron pacientes normonutridos siguiendo la valoración nutricional NRS-2002 (ANEXO III), por ser práctica habitual en nuestro centro.

La guía RICA recomienda una valoración nutricional preoperatoria, dejando la elección del método al usualmente utilizado en cada centro.

Protocolo para la prevención de la infección del sitio quirúrgico

Todos los pacientes fueron tratados según este protocolo y se basan en los publicados en la guía Infección Herida Quirúrgica Zero del Hospital. El protocolo incluye una ducha con jabón con clorhexidina el mismo día de la intervención, la preparación preoperatoria de la piel con una solución de clorhexidina alcohólica, profilaxis intravenosa antimicrobiana (metronidazol 1,5g y tobramicina 300mg) administrada 30 min antes de la incisión, niveles de glucosa perioperatorias inferiores a 200 mg/dl, cambio de guantes cada 90 minutos, mantenimiento de la normotermia perioperatoria del paciente y no realización de preparación intestinal. Se utilizaron suturas de polidioxanona con triclosan con acción antibacteriana (PDS® Plus Antibacterial de sutura; Ethicon, Inc., Somerville, Nueva Jersey, EE.UU.), y las heridas fueron irrigadas con una solución de clorhexidina al 2%. La incisión se recubrió con adhesivo tisular de cianoacrilato (Dermabond®; Ethicon, Inc., Somerville, Nueva Jersey, EE.UU.).

Variables analizadas

Se registraron en un protocolo específico para este estudio:

1. Características iniciales de los pacientes en el momento de la cirugía (edad, sexo, ASA y las principales comorbilidades).
2. Datos de cumplimiento diario del protocolo ERAS.
3. Complicaciones postoperatorias de los primeros 30 días. Las complicaciones se definieron como cualquier desviación del curso postoperatorio normal. En cuanto a las complicaciones infecciosas se utilizaron los criterios del *Centers for Disease Control and Prevention* para definir la ISQ, que se definió como la infección relacionada con la intervención quirúrgica que ocurre en la incisión quirúrgica, o cerca de ella, durante los primeros 30 de la operación. La ISQ incluye las categorías de: incisional superficial (IIS, afecta a piel y tejido subcutáneo), incisional profunda (IIP, afecta a tejidos blandos profundos) y de órgano-espacio u órgano-cavitaria (IOE, afecta a cualquier estructura anatómica distinta de la incisión manipulada durante la intervención) (ANEXO IV). Las complicaciones se dividieron en complicaciones menores y mayores. Las complicaciones menores incluyeron eventos de riesgo menores, tales como infección de sitio quirúrgico incisional, infección del tracto urinario, y el íleo postoperatorio (Clavien-Dindo I-II). Las complicaciones mayores incluyeron las complicaciones que requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica, o incluso ingreso en la unidad de cuidados críticos (Clavien-Dindo III-IV) (Tabla 9).

Complicación	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal.
Menor	
Grado I	Cualquier complicación sin necesidad de tratamiento farmacológico u otra intervención.
Grado II	Cualquier complicación que necesite tratamiento farmacológico u otra intervención menor.
Mayor	
Grado III	Cualquier intervención que necesita intervención quirúrgica, radiológica, endoscópica o multiterapia.
Grado IIIa	Intervención que no requiere anestesia general.
Grado IIIb	Intervención que requiere anestesia general.
Grado IV	Cualquier complicación que requiere de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y soporte vital.
Grado Iva	Disfunción de un solo órgano.
Grado Ivb	Disfunción multiorgánica.
Mortalidad	
Grado V	Complicación que determina el fallecimiento del paciente.

Tabla 9: Clasificación de Clavien-Dindo (Dindo D et al. 2004).

4. Estancia media.
5. Tasas/causas de reingresos.
6. Variables analíticas nutricionales (expuestas en la Tabla 10) se evaluaron:
 - Antes (preoperatorio 1 mes antes cirugía).
 - Después de la intervención nutricional (día previo cirugía).
 - Después de la intervención quirúrgica días 1, 2, y 3 postoperatorio.

	Preoperatorio	Dia -1	Dia 1	Dia 2	Dia 3
Glucosa					
Urea					
Creatinina					
Proteinas totales					
Albumina					
Prealbumina					
Hemoglobina					
Hemoglobina gl					
Transferrina					
Zinc					
Leucocitos					
% neutrofilos					
Linfocitos					
Plaquetas					
Fibrinógeno.					
PCR.					
Procalcitonina					

Tabla 10: Variables analíticas evaluadas.

Ética

El estudio fue presentado al Comité Ético del Hospital y fue aceptado como un estudio de intervención y aleatorizado. La investigación se llevó a cabo en conformidad con la Declaración de Helsinki y las leyes locales. Los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Este estudio fue inscrito en el registro NCT como NCT0239396.

Cálculo del tamaño muestral

La hipótesis fue que la inmunonutrición reduciría la tasa de ISQi. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la detección de diferencias significativas en el parámetro de criterio de valoración principal del ensayo. Asumimos una tasa de ISQi postoperatoria del 25% en el grupo sin intervención, acuerdo con las cifras que se encuentran en la literatura (Mallol M et al. 2012). Con una tasa de ISQi esperada del 5% en el grupo de intervención nutricional con inmunonutrientes, el tamaño de la muestra de prueba necesaria para una potencia del 80% y un nivel de significación de un solo lado de 0,05, se calculó en 58 pacientes por grupo. Una supuesta tasa de abandono del 10% en este ensayo (debido a la falta de cumplimiento y la intolerancia) aumentó el tamaño de la muestra a 64 pacientes por grupo. Por lo tanto, 128 pacientes fueron incluidos en el ensayo.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos de las diferencias entre los 2 grupos se realizaron con SPSS versión 22 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos se presentan como la media \pm desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico en su caso. Para los resultados dicotómicos, los grupos de tratamiento se compararon mediante la prueba de χ^2 . Las pruebas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis se utilizaron para los resultados continuos, no distribuidos normalmente. Para los datos continuos, distribuidos normalmente, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA).

VIII. RESULTADOS



VIII. RESULTADOS

Características de los pacientes y del procedimiento quirúrgico

La Figura 8 muestra el diagrama de flujo CONSORT para el estudio. De los 128 pacientes que fueron asignados inicialmente de forma aleatoria, 2 no recibieron intervención dietética, 1 eligió no participar después de que el estudio hubiera empezado y 3 se sometieron finalmente a cirugía abierta. Por lo tanto, finalmente 122 pacientes fueron analizados durante el período de inclusión de pacientes de 18 meses (Grupo consejo dietético, n = 61; Grupo Inmunonutrientes, n = 61).

La media de edad de los pacientes incluidos fue de 68 años (45-92); el 53,25 % de los pacientes pertenecían al sexo femenino. Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayoritariamente ASA II. La morbilidad asociada y las características de los pacientes según el grupo de tratamiento se presentan en la Tabla 11. Al inicio del estudio, los dos grupos fueron comparables en cuanto a edad, sexo, riesgo quirúrgico, comorbilidad y diagnóstico.

La Tabla 11 muestra los procedimientos quirúrgicos realizados en ambos grupos. La sigmoidectomía y la hemicolectomía derecha fueron los procedimientos más frecuentemente realizados en ambos grupos. No encontramos diferencias entre los grupos en cuanto al procedimiento realizado.

La duración media de la intervención quirúrgica fue de 161.72 minutos (60-380 minutos). La estancia media en la URPA fue de 208 minutos (60-540 minutos). El tiempo quirúrgico y la estimación de pérdida sanguínea fue similar en ambos grupos (sin diferencias estadísticamente significativas).

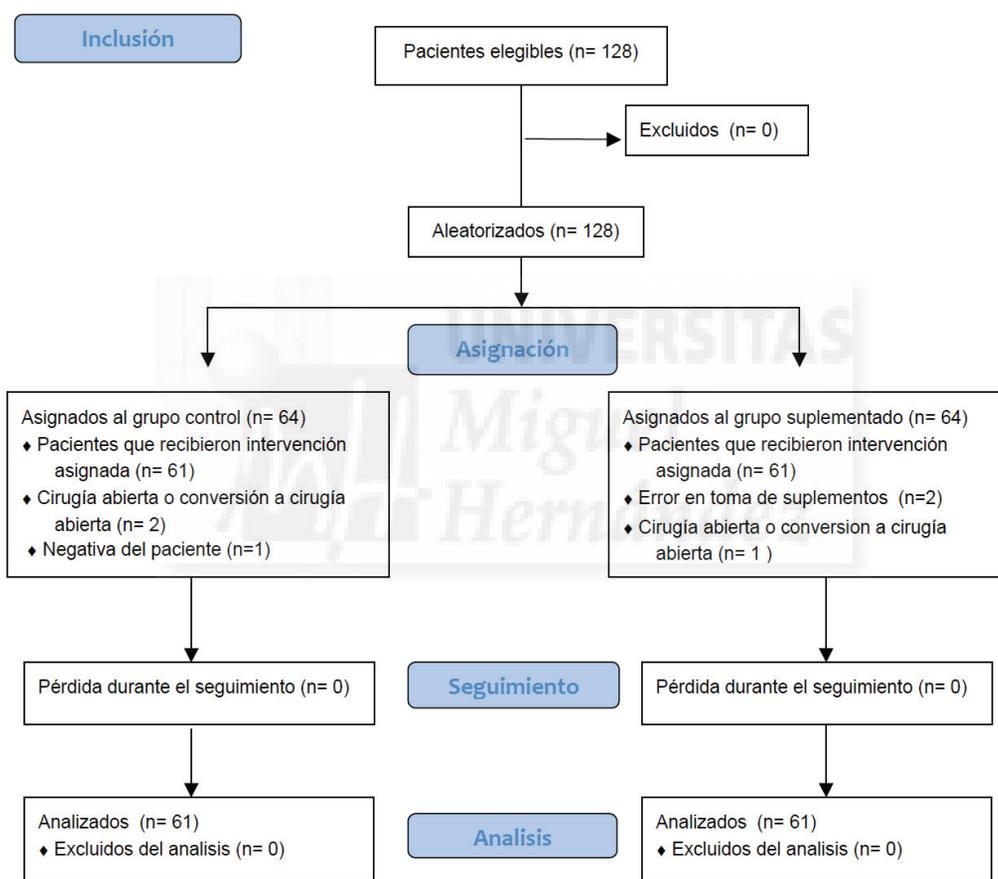


Figura 8: Diagrama de flujo CONSORT

Características de los pacientes	Sin inmunonutrición perioperatoria N=61	Con inmunonutrición perioperatoria N=61	Valor p	
Edad (años)	68 (45-92)	69 (51-85)	0,469	
Sexo			0,586	
	<i>Mujer</i>	34 (55,7%)	31 (50,8%)	
	<i>Hombre</i>	27 (44,3%)	30 (49,2%)	
Riesgo anestésico: ASA			1,000	
	<i>ASA I</i>	21 (34,4,9%)	21 (34,4,9%)	
	<i>ASA II</i>	32 (52,2%)	32 (52,2%)	
	<i>ASA III</i>	8 (13,1%)	8 (13,1%)	
Morbilidad				
	<i>Diabetes</i>	8 (13,1%)	8 (13,1%)	1,000
	<i>Hipertensión</i>	27 (44,3%)	19 (31,1%)	0,135
	<i>Enfermedad cardíaca</i>	7 (11,5%)	10 (16,4%)	0,433
	<i>Enfermedad respiratoria</i>	6 (9,8%)	6 (9,8%)	1,000
Procedimiento quirúrgico			0,984	
	<i>Hemicolectomía derecha</i>	19 (31,1%)	19 (31,1%)	
	<i>Hemicolectomía izquierda</i>	4 (6,6%)	3 (4,9%)	
	<i>Sigmoidectomía</i>	20 (32,8%)	21 (34,4%)	
	<i>Resección anterior alta</i>	12 (19,7%)	10 (16,4%)	
	<i>Resección anterior baja</i>	5 (8,2%)	7 (11,5%)	
	<i>Colectomía subtotal</i>	1 (1,6%)	1 (1,6%)	

Tabla 11: Características y procedimiento quirúrgico realizado en ambos grupos.

Cumplimiento de la suplementación preoperatoria

Todos los pacientes del grupo inmunonutrientes completaron el tratamiento nutricional preoperatorio con un consumo de 400 ml por día (2 bricks al día). Antes de la intervención quirúrgica, los suplementos nutricionales no redujeron el porcentaje de la ingesta normal de dieta de los pacientes. Los pacientes del grupo consejo dietético siguieron las recomendaciones nutricionales dadas por los especialistas en nutrición.

Valores analíticas nutricionales

Los resultados analíticos antes y después de la suplementación vs consejo dietético se muestran en la Tabla 12. Ambos grupos eran comparables en los resultados analíticos de los valores nutricionales al inicio del estudio, sin existir diferencias en los niveles de proteínas totales, albumina, prealbumina, transferrina y zinc.

En ambos grupos, se produjo una mejoría similar en los niveles de proteínas totales, albumina, prealbumina, transferrina y zinc tras la suplementación/consejo dietético (no existieron diferencias estadísticamente significativas).

En ambos grupos, los niveles postoperatorios de proteínas totales, albumina, prealbumina, transferrina y zinc disminuyeron de forma substancial respecto a los valores preoperatorios, descenso que fue similar entre ambos grupos.

		Sin inmunonutrición perioperatoria N=61	Con inmunonutrición perioperatoria N=61	No IMN vs. IMN valor p
Parámetros Nutricionales				
Medición				
<i>Proteína sérica</i>	Día - 7	6,244 ± 0,8460	6,190 ± 0,9137	p= ,863
	Día 0	6,609 ± 0,9011	6,5231 ± 0,9856	p= ,950
	Día -7 vs. Día 0	p= ,000[†]	p= ,000[†]	
	Día + 3	5,417 ± 0,7858	5,425 ± 0,7325	p= ,747
Día 0 vs. Día + 3	p= ,000[†]	p= ,217 [†]		
<i>Albúmina</i>	Día - 7	3,637 ± 0,5925	3,699 ± 0,7709	p= ,492
	Día 0	3,804 ± 0,6887	3,759 ± 0,664	p= ,631
	Día -7 vs. Día 0	p= ,044[†]	p= ,002[†]	
	Día + 3	3,038 ± 0,6306	3,173 ± 0,6830	p= ,890
Día 0 vs. Día + 3	p= ,000[†]	p= ,217 [†]		
<i>Prealbúmina</i>	Día - 7	29,846 ± 13,5532	28,443 ± 9,1997	p= ,398
	Día 0	30,114 ± 12,8996	28,957 ± 11,4450	p= ,789
	Día -7 vs. Día 0	p= ,691 [†]	p= ,000[†]	
	Día + 3	25,084 ± 15,7436	22,970 ± 12,2523	p= ,993
Día 0 vs. Día + 3	p= ,000[†]	p= ,000[†]		
<i>Transferrina</i>	Día - 7	308,02 ± 70,576	282,71 ± 50,366	p= ,439
	Día 0	309,89 ± 67,338	286,82 ± 54,407	p= ,300
	Día -7 vs. Día 0	p= ,720 [†]	p= ,000[†]	
	Día + 3	275,83 ± 90,405	247,93 ± 66,531	p= ,691
Día 0 vs. Día + 3	p= ,007[†]	p= ,024[†]		
<i>Zinc</i>	Día - 7	69,129 ± 16,2633	68,641 ± 15,0165	p= ,420
	Día 0	74,540 ± 14,5903	75,749 ± 12,2400	p= ,094
	Día -7 vs. Día 0	p= ,000[†]	p= ,000[†]	
	Día + 3	64,225 ± 22,9846	66,696 ± 21,0157	p= ,348
Día 0 vs. Día + 3	p= ,000[†]	p= ,019[†]		

Datos expresados como media ± DE

* t-test pareado antes y después de la intervención nutricional preoperatoria

+ t-test pareado día 0 vs. día +3.

Tabla 12: Variación en los parámetros nutricionales.

Cumplimiento programa de rehabilitación multimodal

En la Tabla 13 se muestra el grado de adherencia al protocolo fast-track. Globalmente el grado de cumplimiento fue aproximadamente del 80 %, con variabilidad en sus distintos componentes, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio.

Cumplimiento protocolo ERAS	Sin inmunonutrición perioperatoria N=61	Con inmunonutrición perioperatoria N=61	valor p
Preoperatorio			
<i>Información preoperatoria</i>	122 (100%)	122 (100%)	p= 1,000
<i>No preparación colon</i>	106 (86,9%) ¹	109 (89,3%) ¹	p= ,553
<i>Bebida carbohidratos antes de la cirugía</i>	78 (63,9%)	79 (64,8%)	p= ,894
<i>Bebida carbohidratos después de la cirugía</i>	78 (63,9%)	78 (63,9%)	p= 1,000
Cirugía			
<i>Fluidoterapia guiada por objetivos</i>	87 (71,3%)	85 (69,7%)	p= ,779
<i>No hipotermia</i>	114 (93,4%)	109 (90,1%)	p= ,341
<i>No drenaje</i>	81 (66,4%)	88 (72,1%)	p= ,634
<i>Anestesia epidural</i>	90 (73,8%)	96 (78,7%)	p= ,367
Postoperatorio			
<i>No sonda nasogástrica</i>	117 (95,9%)	114 (93,4%)	p= ,392
<i>Movilización precoz</i>	89 (73,0%)	99 (81,1%)	p= ,128
<i>Inicio precoz tolerancia a líquidos</i>	100 (82%)	108 (88,5%)	p= ,149
<i>No mórficos</i>	88 (72,1%)	85 (69,7%)	p= ,672
<i>Medicación anti-emética</i>	105 (86,1%)	99 (81,1%)	p= ,299

Tabla 13: Grado de adherencia al protocolo en ambos grupos.

Tolerancia postoperatoria de la suplementación

La tolerancia postoperatoria del suplemento se resume en la tabla 14. En el 62 % de los pacientes, la tolerancia se consideró como buena / muy buena en el postoperatorio temprano. En el 16 % de los pacientes, el consumo se consideró pobre y 13 pacientes (21 %) no consumieron el preparado durante el postoperatorio temprano debido a náuseas y vómitos. Entre los pacientes con tolerancia pobre, 5 pacientes presentaron náuseas, 3 pacientes reflujo o pesadez postprandial y 2 pacientes presentaron vómitos. Casi el 90% de los pacientes completaron el protocolo de ingesta postoperatoria del suplemento.

Número de bricks	Día postQ 0	Día postQ 1	Día postQ 2	Día postQ 3	Día postQ 4	Día postQ 5
0	13	4	4	6	7	7
0.5	10	12	14	6	6	0
1	22	25	22	14	9	0
1.5	7	9	11	15	11	0
2	9	11	10	20	28	54

Tabla 14: Tolerancia postoperatoria del suplemento.

En el grupo control o no suplementado, la tolerancia hídrica fue similar al grupo suplementado, con una intolerancia oral temprana en 12 pacientes (20%).

Estancia postoperatoria y tasa de reingreso

La mediana de estancia postoperatoria fue de 5 días (3-22 días). Cuando analizamos esta según los grupos de tratamiento, no existen diferencias, 5 días (3-22 días) para el grupo control y 5 días (3-19 días) para el grupo suplementado ($p=0,999$). De los pacientes incluidos en el estudio, el 2,46% reingresó tras el alta por razones médicas o quirúrgicas (3 pacientes, 2 en el grupo consejo dietético y 1 en el grupo inmunonutrición). Un paciente presentó síndrome febril tras el alta, otro paciente presentó ISQi y el último paciente presentó vómitos.

Morbilidad / mortalidad postoperatoria

La Tabla 15 resume las principales complicaciones presentadas por los pacientes incluidos en el estudio. Aproximadamente el 80 % de los pacientes presentó un curso postoperatorio sin incidencias o complicaciones.

Las complicaciones más frecuentemente experimentadas por los pacientes estudiados fueron las directamente derivadas de la intervención quirúrgica (12,30%; 15 pacientes), seguido de las complicaciones infecciosas (17,70%; 13 pacientes). Dentro de las complicaciones quirúrgicas, las más frecuentes fueron íleo paralítico (7,20%; 9 pacientes) y la fuga anastomótica (4,10%; 5 pacientes). La infección de la herida fue la complicación infecciosa más común (5,25%; 7 pacientes), seguida de la infección de vías respiratorias

(3,30%; 4 pacientes) y la infección por catéter venoso (2,45%; 3 pacientes). Requirieron reintervención 5 pacientes (4,10%), en todos los casos por fuga de la anastomosis. Ninguno de los pacientes murió durante la estancia en el hospital o después del alta, durante el seguimiento.

La Tabla 15 muestra las diferencias entre los grupos. Hubo menos complicaciones infecciosas en el grupo suplementado que en el grupo consejo dietético, debido principalmente a una disminución significativa en la tasa de la ISQi (11,50% vs 0,00%, $p = 0,006$). La ISQi según el procedimiento realizado se muestran en la Tabla 16.



Variables	Sin inmunonutrición perioperatoria N=61	Con inmunonutrición perioperatoria N=61	RR (95% CI)	Valor p
Complicaciones ^a	21,30%	18,00%	1,231 (0,503-3,014)	0,649
Complicaciones quirúrgicas ^a	11,50%	13,10%	0,859 (0,291-2,536)	0,783
<i>Fuga anastomótica</i>	3,30%	4,90%	0,655 (0,106-4,067)	0,648
<i>Ileo</i>	6,20%	8,20%	0,786 (0,201-3,079)	0,729
<i>Otros</i>	1,60%	1,60%	1,000 (0,061-16,360)	1,000
Complicaciones infecciosas ^a	14,80%	6,60%	2,466 (0,716-8,491)	0,142
<i>Infección herida</i>	11,50%	0,00%	0,470 (0,387-0,570)	0,006
<i>Neumonía</i>	3,30%	3,30%	1,000 (0,136-7,337)	1,000
<i>Infección catéter venoso</i>	1,60%	3,30%	0,492 (0,043-5,569)	0,559
Mortalidad	0%	0%		
Tasa reintervención	3,30%	4,90%	0,655 (0,106-4,067)	0,648

Abreviaturas: RR riesgo relativo con 95% intervalo de confianza en ().

^aLos pacientes pueden sufrir más de una complicación.

Tabla 15: Complicaciones.

<i>Infección herida</i>	Sin inmunonutrición perioperatoria	Con inmunonutrición perioperatoria	Valor p
<i>Hemicolectomía derecha</i>	3 (15,8%)	0 (0%)	0,071
<i>Hemicolectomía izquierda</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Sigmoidectomía</i>	2 (10%)	0 (0%)	0,137
<i>Resección anterior alta</i>	2 (16,7%)	0 (0%)	0,176
<i>Resección anterior baja</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Colectomía subtotal</i>	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 16: Infección del sitio quirúrgico incisional según tipo de procedimiento quirúrgico.

IX. DISCUSIÓN



IX. DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el uso de complementos nutricionales suplementados con inmunonutrientes reduce la ISQ en cirugía colorrectal realizada por abordaje laparoscópico en pacientes normonutridos. Los pacientes que reciben inmunonutrientes pre y postoperatorios tuvieron una menor tasa de ISQ que los que recibieron asesoramiento dietético. Además, este es el primer estudio que demuestra las ventajas del uso de inmunonutrientes dentro de un PRM.

Actualmente, existe una tendencia a recomendar el uso de estos suplementos en algunas guías de RHM (Alfonsini P et al, 2014; Guía RICA, 2015), sin embargo, estas recomendaciones no están basadas en estudios que demuestren las ventajas reales de estos. Este estudio, puede resultar una base sólida para establecer estas recomendaciones.

En primer lugar, se ha de discutir si la evaluación nutricional preoperatoria es obligada dentro de un programa de RHM tal y como recomiendan la mayor parte de las guías tanto de RHM (Alfonsini P et al, 2014; Gustafsson UO et al, 2015; Guía RICA, 2015), como de las principales sociedades científicas de nutrición (Huhmann MB; 2012; Arends J, et al, 2016). En el paciente que va a ser intervenido de cirugía abdominal, el estudio de la situación del estado nutricional debería disminuir las complicaciones postoperatorias (morbimortalidad). Sin embargo, con la excepción del estudio de Jie (Jie B et al, 2012), no se han encontrado estudios con un diseño

metodológico robusto que comparen las diferencias, en términos de morbilidad y mortalidad, entre pacientes quirúrgicos cuyo riesgo de desnutrición se ha analizado sistemáticamente y otros en los que dicho análisis o cribado no se ha llevado a cabo.

El estudio de Jie (Jie B et al, 2012) de cohortes prospectivo realizado en China evalúa el resultado de la instauración de un tratamiento nutricional sobre la aparición de complicaciones postoperatorias a corto plazo (alta hospitalaria), en 512 pacientes programados para cirugía abdominal, y en riesgo nutricional según el test NRS-2002. Los pacientes recibieron tratamiento nutricional antes de la intervención (nutrición parenteral o enteral durante 7 días como mínimo), a criterio del clínico que ignoraba la puntuación obtenida en el NRS-2002. En el grupo de pacientes con una puntuación ≥ 5 , el 35,8% (43/120) recibió tratamiento nutricional; en el grupo con una puntuación de 3 ó 4 la proporción fue del 5,3% (21/392). En el primer grupo, la tasa de complicaciones totales (25,6% frente a 50,6%, $p=0,008$), de complicaciones infecciosas (16,3% frente a 33,8%, $p=0,04$), y de complicaciones no infecciosas (18,6% frente a 36,4%, $p=0,042$) fueron significativamente inferiores en el grupo que recibió soporte nutricional. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las tasas de complicaciones graves (7,0% frente a 9,0%, $p=0,53$) y mortalidad (0% frente a 2,6%, $p=0,536$). En el grupo de pacientes con una puntuación de 3 ó 4 en el test NRS 2002, no hubo diferencias significativas ni en la tasa de complicaciones totales ni en la estancia hospitalaria entre los pacientes que recibieron nutrición preoperatoria y los que no la recibieron ($p = 1.0$ y 0.770 , respectivamente).

En segundo lugar, una vez evaluado el estado nutricional previo se debe valorar el aporte nutricional enteral preoperatorio adicional a las recomendaciones habituales. Las ventajas en el uso de suplementos nutricionales de forma preoperatoria en pacientes malnutridos son obvias y es recomendación con grado de evidencia fuerte en todas las guías (ASPEN, ESPEN,...). En el estudio previamente comentado, en los pacientes intervenidos de cirugía abdominal mayor en riesgo de desnutrición moderado o grave (NRS 2002 > 5), no administrar tratamiento nutricional preoperatorio se asoció con un incremento estadísticamente significativo en la tasa de complicaciones postoperatorias totales (25,6% frente a 50,6%, $p=0,008$), infecciosas (16,3% frente a 33,8%, $p=0,04$) y no infecciosas (18,6% frente a 36,4%, $p=0,042$). En pacientes intervenidos de cirugía colorrectal, la pérdida de peso > 25% en 3 meses y un test NRS 2002 > 3 se asociaron con un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias.

A pesar de que su uso en pacientes normonutridos es controvertido, cada vez más autores empiezan a recomendar su uso sistemático. En el estudio de Jie B (Jie B et al, 2012) en los pacientes con menos riesgo de denutrición (NRS 2002 = 3 ó 4) no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Las guías de la ASPEN (Huhmann MB; 2012) recomiendan que la suplementación nutricional perioperatoria en pacientes con cáncer debe reservarse para pacientes con desnutrición moderada-severa o que están en riesgo de no recibir una nutrición adecuada por lo menos 7-14 días después de

la cirugía. No está indicado en pacientes bien nutridos o con malnutrición leve que llevan a cabo un curso perioperatorio sin complicaciones y que se espera que coman adecuadamente en un plazo de 7-14 días.

Las guías de la ESPEN del año 2006 (Weimann et al. 2006) recomiendan la nutrición enteral preoperatoria incluso en pacientes sin desnutrición evidente si se prevé que el paciente no podrá comer en 7 días y en pacientes que no pueden mantener la ingesta oral por encima del 60% de la ingesta recomendada más de 10 días. Sin embargo, en el congreso de la ESPEN del año 2016 celebrado en Copenhague se ha realizado una actualización de esta guía que será publicada próximamente, donde los 7 días se bajan a 5 días, incluyendo el periodo preoperatorio y el día de la intervención quirúrgica (perioperatorio), y el 60% en 10 días se rebaja a 50% en 7 días, para la indicación de nutricional enteral preoperatoria.

De estos dos primeros puntos podemos entonces resaltar que, dado que alrededor de un tercio de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal de forma programada por cáncer van a presentar malnutrición postoperatoria, sería muy aconsejable la aplicación de técnicas de cribado de forma preoperatoria, con el fin de localizar aquellos pacientes con riesgo de desnutrición y tomar las medidas necesarias para su corrección con el objeto de minimizar las complicaciones postoperatorias y conseguir una recuperación más temprana de estos pacientes (Barbosa LR et al, 2014). Una apropiada intervención nutricional puede producir un curso postoperatorio más benigno en pacientes intervenidos de CCR (Yen Y et al, 2011), principalmente cuando, la

malnutrición se ha asociado a un aumento de la mortalidad, morbilidad y estancia postoperatoria (Hu WH et al, 2015; Kwag SJ, 2014). El papel de los suplementos nutricionales en pacientes normonutridos que se someten a cirugía colorrectal sigue actualmente en debate. Tradicionalmente, a estos pacientes no se les recomendaba ningún suplemento, aún cuando es sabido los posibles beneficios en el estado nutricional que estos suplementos pueden conseguir en los pacientes quirúrgicos. De modo que actualmente, y basándose en los estudios publicados, el consejo nutricional temprano y prolongado en pacientes con CCR es la única intervención nutricional recomendada en pacientes normonutridos (Ravasco P et al, 2012).

Sin embargo, el uso de los preparados nutricionales enterales utilizados en nuestro estudio (“inmunonutrientes”), no tiene como objeto solamente la suplementación mediante calorías y proteínas, y sí la modulación de la respuesta a los cambios metabólicos inducidos por el estrés quirúrgico y su relación con las complicaciones infecciosas.

Las complicaciones infecciosas siguen siendo una de las principales complicaciones que aparecen en la cirugía colorrectal a pesar de la profilaxis antibiótica sistémica y otras medidas perioperatorias. Es difícil anticipar cuando se presenta esta complicación, debido a que sus causas son variadas. Sin embargo, la inmunosupresión causada por el estrés quirúrgico es uno de los factores más importantes para su desarrollo (Faist E et al, 1986; Piessen G et al, 2011).

La ISQ representa una de las más importantes complicaciones quirúrgicas y se asocia a un aumento de la estancia hospitalaria, que resulta en un aumento de los costes (Mahmoud et al, 2009). Actualmente representa la segunda infección nosocomial más frecuente, sólo superada en incidencia por la infección urinaria (20% vs. 36 %) (Klevens RM et al, 2007).

Dentro de los factores de riesgo de padecer esta complicación, la edad avanzada, pacientes inmunodeprimidos o inmunocomprometidos y la presencia de comorbilidades tales como la cirrosis, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer, son considerados los factores más importantes (Dominioni L et al, 2006).

A pesar de los avances y mejoras surgidos en los últimos años en el tratamiento de los pacientes quirúrgicos, las ISQ son frecuentes. La cirugía colorrectal tiene las tasas más altas, aunque en la literatura existe una gran variabilidad, con valores entre 10 y 40%, dependiendo de la serie estudiada (Yamamoto T et al, 2015).

Hay varias medidas que se han implementado para tratar de mejorar estos resultados. Una profilaxis antibiótica apropiada, la normotermia del paciente, el control estricto de la glucemia, la preparación del campo quirúrgico con solución alcohólica, la hiperoxigenación postoperatoria, el rasurado adecuado del vello, entre otras medidas, han obtenido buenos resultados cuando la aplicación se realiza en conjunto (Tanner J et al, 2015; Yamamoto T et al, 2015; Mangram AJ et al, 1999; Pérez-Blanco V et al, 2015).

Recientemente, el uso de suturas con componentes antibacterianos también han sido utilizadas con buenos resultados tal y como reflejan dos metaanálisis publicados (Apisarntharak A et al, 2015; ZX et al, 2013). Sin embargo, la ISQ es todavía común en nuestro medio. Por lo tanto, nuevas líneas de investigación deben ser valorados. Y una de esas líneas debe ser la nutrición de los pacientes, específicamente con complementos suplementados con inmunonutrientes.

En nuestro estudio, en el que se incluyeron pacientes con características basales similares en ambos grupos, se encontró una disminución de la ISQ en los pacientes del grupo inmunonutrientes. Podemos, por lo tanto, concluir que la inmunonutrición se debe incluir con las otras estrategias que se utilizan actualmente para la reducción de la infección postquirúrgica. Mucho más cuando es sabido que la cirugía es un factor de estrés para el paciente e induce cambios en la actividad del sistema inmunitario, tanto para la inmunidad innata como para la adaptativa (Maung AA et al, 2012). Tras los procedimientos quirúrgicos mayores, los pacientes sufren un estado catabólico caracterizado por proteolisis, consumo de aminoácidos ramificados y un estado de inmunosupresión de origen multifactorial. La nutrición enteral perioperatoria tiene un importante papel en la recuperación de los pacientes tras el trauma quirúrgico, presenta un efecto positivo en la función intestinal, el estado metabólico, nutricional y psicológico de los pacientes. Así mismo, las respuestas del sistema inmune después de la cirugía pueden ser inapropiadas en algunos casos (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). La cirugía abdominal mayor y la realización de laparotomía provocan una liberación de

citocinas locales y sistémicas, pudiendo inducir un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Tsukada K et al, 1993; Riese J et al, 2000). La cirugía laparoscópica ha demostrado atenuar tanto la respuesta inflamatoria local como la sistémica (Wang G et al, 2012; Veenhof AA et al, 2012; Gracia M et al, 2014; Sammour T et al 2010) , aunque, como es sabido, las complicaciones todavía son frecuentes.

En este sentido, para modular esta respuesta, los pacientes han recibido recientemente fórmulas nutricionales tradicionales suplementadas con ciertos inmunonutrientes, glutamina, arginina, principalmente ácidos grasos omega-3 y los nucleótidos, entre otros. Estos componentes parecen influir en la capacidad para mejorar la respuesta inmune, controlar la respuesta inflamatoria y modular la síntesis de proteínas durante la fase aguda causada por el estrés quirúrgico. Estudios en animales han demostrado que la arginina incrementa la actividad citotóxica y bactericida de los macrófagos, estimula la proliferación de linfocitos T y células natural killer y modulan el balance de proteínas (Daly JM et al, 1992; Gianotti L et al, 1993; Gianotti L et al, 2002). Los ácidos grasos omega-3 modulan la síntesis de eicosanoides, ejerciendo un potente efecto antiinflamatorio y, así mismo, están involucrados en la cascada de la coagulación (Gianotti L et al, 1997). La glutamina influye en el transporte de nitrógeno y reduce el catabolismo proteico (Gianotti L et al, 1995). El ácido ribonucleico es un sustrato esencial en la maduración de los linfocitos, aumentando la síntesis y niveles de interleukina-2 y el ratio CD4/CD8 tras la cirugía (Fronzo LA et al, 1999). Recientemente se ha publicado un estudio (Alazawi W et al. 2016) donde, en pacientes sometidos a cirugía abdominal

mayor, se ha visto que las respuestas inmunes locales a la cirugía conducen a fases sistémicas pro-inflamatorias e inmunosupresoras, que están temporalmente relacionadas y proporcionadas en magnitud a las complicaciones.

La evidencia científica sobre la efectividad de esta suplementación es limitada. Gracias a nuestros resultados podemos mejorar el conocimiento sobre los beneficios del uso de estas sustancias en los pacientes quirúrgicos.

Pocos estudios se han centrado en los pacientes sometidos a cirugía para la resección colorrectal, incluyendo la mayoría una variedad de cirugías gastrointestinales y distintos enfoques. Además, los resultados publicados son contradictorios en algunos casos.

Por ejemplo, Braga et al (Braga M et al, 1999) demostraron que la administración perioperatoria de suplementos enterales enriquecidas con arginina, ácido ribonucleico y ácidos grasos omega-3 disminuye la tasa de infecciones postoperatorias. Ese estudio incluyó a 171 pacientes con neoplasia de colon y recto, estómago o páncreas (85 en el grupo de inmunonutrición y 86 en el grupo control, incluyendo 27 y 21 pacientes respectivamente con CC). Este autor describió una tasa de infección del 24% en el grupo de control y 11% en el grupo suplementado ($p=0,02$). El mismo grupo de la Universidad de San Rafael en Milán, realizó otro estudio interesante en el que se compararon 4 grupos: un grupo recibió suplementos de arginina y ácidos grasos omega-3 durante 5 días antes de la operación, otro grupo recibió suplementos

inmunonutritivos pre y postoperatorios, a un tercer grupo le dieron los suplementos isoenergéticos y isonitrogenados estándar y un cuarto grupo no recibió ningún tipo de suplemento. En total más de 200 pacientes sometidos a cirugía de CCR, pero no por abordaje laparoscópico. Braga reportó una tasa global de infección del 12% en el grupo preoperatorio, del 10% en el grupo perioperatorio, del 32% en el grupo control y del 30% en el grupo convencional, con un nivel de significación estadística de $p < 0,04$, tras realizar el análisis de forma conjunta entre los grupos que recibieron inmunonutrición con respecto a las que no lo hicieron. La suplementación con inmunonutrición mejoró la respuesta inmunitaria y el aumento de microperfusión intestinal y la oxigenación. Hay beneficios adicionales para la extensión postoperatoria de inmunonutrición (Braga M et al, 2002).

Horie et al (Horie H et al, 2006) demostró igualmente que la inmunonutrición preoperatoria puede reducir la tasa de ISQ. En su estudio incluyó a 67 pacientes normonutridos con CCR. De estos, 33 pacientes recibieron una ingesta nutricional complementaria con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 durante 5 días antes de la cirugía. Un grupo control de 34 pacientes no recibió ningún tipo de aporte. Se describió una tasa de ISQ del 0% en el grupo de estudio y una tasa de 11,8% en el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, no todos los resultados publicados demuestran beneficios derivados de la inmunonutrición en términos de infección postoperatoria. Helminen et al (Helminen H et al, 2007) estudiaron a 50 pacientes que se

sometieron a cirugía electiva gastrointestinal para enfermedades gastrointestinales benignas o malignas y recibieron suplementación nutricional con arginina, ácidos grasos omega-3 y ácido ribonucleico, así como 50 pacientes que sirvieron como grupo de control (26 y 25 pacientes con CC en cada grupo respectivamente). Observaron una tasa de complicaciones infecciosas del 28% en el grupo con inmunonutrición y una tasa de complicaciones infecciosas del 24% en el grupo control, de modo que no observaron ningún beneficio para la inmunonutrición prescrita rutinariamente ($p>0,05$). Sorensen LS et al (Sorensen LS et al, 2014) estudió 148 pacientes que se sometieron a cirugía electiva de cáncer colorrectal y obtuvo resultados similares.

De lo que se ha publicado hasta la fecha, por su similitud con nuestro estudio, debemos mencionar el artículo publicado por Finco C et al (Finco C et al, 2007). En este estudio, en el que se incluyeron solo 28 pacientes sometidos a cirugía colorrectal tanto benigna como maligna por vía laparoscópica (14 vs 14 pacientes), no se describen disminución de complicaciones con el uso de suplementos enriquecidos con inmunonutrientes, aunque sí se observó un aumento de la respuesta de las células inmunológicas CD4 perioperatorias en el grupo de inmunonutrición. Es importante tener en cuenta que el número de pacientes incluidos en este estudio, es mucho más bajo que el nuestro e incluyen también pacientes con patología benigna.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el número de casos era insuficiente para sacar conclusiones sólidas y definitivas siendo por tanto necesario más estudios en esta línea de trabajo. En segundo lugar,

nuestro estudio se realizó en un centro con equipos multidisciplinarios que fueron totalmente dedicados a la cirugía colorrectal y con experiencia en laparoscopia colorrectal probada. Por lo tanto, puede ser difícil de reproducir nuestros resultados en grupos no experimentados. En tercer lugar, el estudio compara suplementos con inmunonutrición vs dieta habitual, lo que implica no sólo suplementación con inmunonutrientes, sino también una suplementación calórica y protéica, lo que puede determinar un sesgo a la hora de evaluar el efecto real de los inmunonutrientes. En el futuro se deben realizar otros estudios comparando inmunonutrición vs suplementos hipercalóricos hiperprotéicos sin inmunonutrientes.

En conclusión, aunque el abordaje laparoscópico ha disminuido las complicaciones y ha logrado una pronta recuperación de la senda tradicional, tenemos que seguir trabajando en las herramientas de búsqueda que nos permitan mejorar nuestros resultados. Con base en los datos del presente estudio aleatorizado, la toma de suplementos enriquecidos con inmunonutrientes, permite observar una reducción de la ISQi en pacientes sometidos a resección colorrectal. La inmunonutrición enteral perioperatoria debe formar parte del abordaje multimodal en pacientes con CCR, al demostrarse una disminución de las complicaciones que puede revertir en una recuperación más temprana de nuestros pacientes.

X. CONCLUSIONES

Miguel
Hernández



X. CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados podemos concluir que:

1. Los pacientes con suplementación con inmunonutrientes presentan una incidencia inferior de ISQi estadísticamente significativa respecto a los pacientes con nutrición oral habitual no suplementada.
2. El aporte de fórmulas nutricionales enriquecidas con inmunonutrientes de forma perioperatoria en pacientes normonutridos con CCR sometidos a cirugía laparoscópica dentro de un PRM no disminuye la morbimortalidad global en comparación con el aporte de nutrición oral habitual no suplementada.
3. El aporte de preparados nutricionales suplementados con inmunonutrientes de forma preoperatoria producen una mejoría de los valores analíticos nutricionales (proteínas totales, albúmina, prealbúmina, transferrina y zinc) de los pacientes.
4. La suplementación con fórmulas nutricionales enriquecidas con inmunonutrientes no influye en la estancia hospitalaria total y en la tasa de reingreso de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica dentro de un PRM.



XI. BIBLIOGRAFÍA

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-lah Mohamed A, Álvarez Hernández J. Guía de actuación: Soporte nutricional en el paciente quirúrgico. Barcelona: Glosa; 2009.
2. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg.* 2016; 264:73-80.
3. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:276-287.
4. Álvarez Hernández J, Planas Vilà M, León Sanz M, et al; on behalf of the PREDICESR researchers. Prevalence and cost of malnutrition in hospitalized patients; the PREDICESR Study. *Nutr Hosp.* 2012; 27:1049-1059.
5. Andreu García M, Marzo M, Mascort J, et al. Prevención del cáncer colorectal. 2009. *Aten Primaria.* 41: 127-128.
6. Apisarnthanarak A, Singh N, Bandong AN, Madriaga G. Triclosan-coated sutures reduce the risk of surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 36:169–179.
7. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology.* 2012; 117:475–486.
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36:11-48.

9. August DA, Huhmann MB and ASPEN Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN. 2009; 33: 472-500.
10. Barbosa LR, Lacerda-Filho A, Barbosa LC. Immediate preoperative nutritional status of patients with colorectal cancer: a warning. Arq Gastroenterol. 2014; 51:331-336.
11. Bastian L, Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma. Br J Nutr. 2002 ; 87 Suppl 1:S133-134.
12. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD004423.
13. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. Arch Surg. 1999; 134:428-433.
14. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. Surgery. 2002; 132:805-814.
15. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN guidelines on PN: Surgery. Clin Nutr. 2009; 28:378-386.
16. Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis. JPEN. 2005; 29:S57-61.
17. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. JPEN. 2013; 37:66S-72S.
18. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013; 132:1133-1145.

19. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9:CD007315.
20. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4:CD005199.
21. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, N. Demartines and M. Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2011; 98: 37–48.
22. Chen Y, Liu BL, Shang B, et al. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2011; 17:1779-1786.
23. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Group (COST). A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for cancer. *N Eng J Med.* 2004; 350:2050-2059.
24. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR I), Buunen M, Veldkamp R, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10:44-52.
25. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012; 115:934-943.
26. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weitraub F, Rosato EF, Lavin P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega 3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery.* 1992; 112: 56–67.

27. Darouiche RO, Wall Jr MJ, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med.* 2010; 362:18–26.
28. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al.; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15:23-34.
29. Deijen CL, van den Broek JJ, Poelman MM, et al. State of the art in rectal cancer surgery: Historical overview and new perspectives after the COLOR II trial. *Cir Esp.* 2016; 94: 1-3.
30. Destky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN.* 1987; 11:8-13.
31. Devon KM, McLeod RS. Pre and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD007148.
32. Díaz Espallardo C, Laso Morales MJ, Colilles Calvet C, Mora López L, Roig Martínez I, Martínez Marín MT. El abordaje multidisciplinar es útil para la optimización de la hemoglobina preoperatoria en cirugía neoplásica colorrectal. *Cir Esp.* 2011; 89:392–399.
33. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205–213.
34. Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3:CD003949174.

35. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353:1476-1480.
36. Escortell R, Reig M. Enteral nutrition on the nutritional status of cancer. *Nutr Hosp*. 2015; 32:1408-1416.
37. Esteban F, Cerdan FL, Garcia-Alonso M et al. A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2014; 16:134 - 174.
38. Fassoulaki A, Melemini A, Tsaroucha A, Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2012; 29:531–536.
39. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal directed haemodynamic management in noncardiac surgery. *J Int Med Res*. 2012; 40:1227–1241.
40. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: 33 IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
41. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011; 22:1958-1972.

42. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al.. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49:1374-403.
43. Finco C, Magnanini P, Sarzo G, et al. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2017; 21:1175-1179.
44. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/ AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007; 116:1971-1996.
45. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007; 369:1603-1613.
46. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E. Cancer Incidence in Five Continents, 2013, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> last accessed on [date]. (printed version: IARC Scientific Publication No. 164, 2014.)
47. Fronzo LA, Cymerman J, O'Connell TX. Factors affecting early postoperative feeding following elective open colon resection. *Arch Surg*. 1999; 134:941–946.
48. Genton L, Cani PD, Schrenzel J. Alterations of gut barrier and gut microbiota in food restriction, food deprivation and protein-energy wasting. *Clin Nutr*. 2015; 34:341-349.

49. Gianotti L, Alexander JW, Pyles T, Fukushima R. Arginine-supplemented diets improve survival in gut-derived sepsis and peritonitis by modulating bacterial clearance: the role of nitric oxide. *Ann Surg.* 1993; 217: 644–654.
50. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology.* 2002; 122:1763–1770.
51. Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, Di Carlo V. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasm. *Arch Surg.* 1997; 132: 1222–1230.
52. Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, Pyles T, Babcock GF. Oral glutamine decrease bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *JPEN.* 1995; 19: 69–74.
53. Gianotti L, Braga M. Revising concepts of artificial nutrition in contemporary surgery: from energy and nitrogen to immuno-metabolic support. *Nutr Hosp.* 2011; 26:56-67.
54. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011; 106:13-22.
55. Gracia M, Sisó C, Martínez-Zamora MA, et al. Immune and stress mediators in response to bilateral adnexectomy: comparison of single-port access and conventional laparoscopy in a porcine model. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21:837–843.

56. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996; 54:S59-S65.
57. Grupo de trabajo. Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA). Ed: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2015.
58. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013; 37:259-284.
59. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011; 112:1392–1402.
60. Hegazi RA, Hustead D, Evans D. Preoperative Standard Oral Nutrition Supplements vs Immunonutrition: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg.* 2014; 5: 1078-1087.
61. Helminen H, Raitanen M, Kelloso J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scand J Surg.* 2007; 96:46-50.
62. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp.* 2004; 19:325-332.
63. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009; 11: 354-365.

64. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today*. 2006; 36:1063-1068.
65. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N et al. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function. *Anesthesiology*. 2013; 119:303-316.
66. Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J*. 2015; 14:91.
67. Huhmann MB, August D. Perioperative Nutrition Support in Cancer Patients. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27: 586-592.
68. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN*. 2013; 37:802-807.
69. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*. 2012; 28:1022-1027.
70. Jose B, Dignon A. Is there a relationship between preoperative shaving (hair removal) and surgical site infection? *J Perioper Pract*. 2013; 23:22-25.
71. Joshi GP, Bonnet F, Kehlet H, PROSPECT collaboration. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2013; 15:146-155.

72. Kamel C, McGahan L, Polisena J, Mierzwinski-Urban M, Embil JM. Preoperative skin antiseptic preparations for preventing surgical site infections: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33:608-617.
73. Kaiser AM, Kang JC, Chan LS, Vukasin P, Beart RW Jr. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2004; 14:329-334.
74. Mallol M, Sabaté A, Kreisler E et al. Incidencia de la infección de la herida quirúrgica en cirugía colorrectal electiva y su relación con factores perioperatorios. *Cir Esp.* 2012; 90:371-381.
75. Neu J, DeMarco V, Li N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5:69-75.
76. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122:160–166.
77. Kirton OC, Calabrese RC, Staff I. Increasing Use of Less-Invasive Hemodynamic Monitoring in 3 Specialty Surgical Intensive Care Units: A 5-Year Experience at a Tertiary Medical Center. *J Intensive Care Med.* 2015; 30:30-36.
78. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr.* 2003; 22:415-421.
79. Kreymann KG, Berger MM, Deutz Neet al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006; 25: 210-223.
80. Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HCW, Wierdsma HJ, Van Bokhorst-De van der Schueren MAE. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: The short nutritional assessment questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr.* 2005; 24:75-82.

81. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 16:CD003432.
82. Kwag SJ, Kim JG, Kang WK, Lee JK, Oh ST. The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. Ann Surg Treat Res. 2014; 86:206-211.
83. Lacy AM, Garcia Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, Visa J. Laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon-cancer: a randomised clinical trial. Lancet. 2002; 359:2224-2229.
84. Larson DW, Lovely JK, Cima RR et al. Outcomes after implementation of a multimodal standard care pathway for laparoscopic colorectal surgery. Br J Surg. 2014; 101: 1023-1030.
85. Levy BF, Tilney HS, Dowson HMP, Rockall TA. A systematic review of postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery. Colorectal Dis. 2010; 12:5-15.
86. Li C, Carli F, Lee L, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. Surg Endosc. 2013; 27:1072-1082.
87. Li R, Dexiang Z, Ye W, Xiangou P, et al. 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. 2012; 36:407-417.
88. Lipshutz AKM, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. Anesthesiology. 2009; 110:408–421.

89. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz D, Chirlaque MD for the Colorectal Cancer Working Group. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Annals Oncol.* 2010; 21(Suppl 3):iii76-iii82.
90. López de Sa Fernández A, Robledo de Dios T, Dal Re Saavedra MA. Estrategia de la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad (NAOS). En: Gregorio Varela Moreiras, editor. Libro blanco de la nutrición en España. Fundación Española de la Nutrición (FEN); 2013. p. 599-605.
91. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective study. *BJOG.* 2000; 107:855-862.
92. Ljungqvist O, Man F. Under nutrition – a major health problem in Europe. *Nutr Hosp.* 2009; 324: 368-370.
93. Maessen J, Dejong CH, Hausel J, et al. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg.* 2007; 94:224-231.
94. Mahmoud NN, Turpin RS, Yang G, Saunders WB. Impact of surgical site infections on length of stay and costs in selected colorectal procedures. *Surg Infect.* 2009; 10:539–544.
95. Malone A, Hamilton C. The Academy of Nutrition and Dietetics/ The American Society for parenteral and Enteral Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Application in practice. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28:639-650.
96. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and

Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999; 27:97–132.

97. Mariette C. Immunonutrition. *J Visc Surg*. 2015; 152 Suppl 1:S14-7.

98. Maung AA, Davis KA. Perioperative nutritional support: immunonutrition, probiotics, and anabolic steroids. *Surg Clin North Am*. 2012; 92:273-283.

99. Martini CH, Boon M, Bevers RF, Aarts LP, Dahan A. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2014; 112:498-505.

100. Mathur S, Plank LD, McCall JL, et al. Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *Br J Surg*. 2010; 97:485-494.

101. Maung AA, Davis KA. Preoperative nutritional support: immunonutrition, probiotics, and anabolic steroids. *Surg Clin North Am*. 2012; 92:273-283.

102. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, et al. Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial Investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, doubleblind trial. *Ann Surg*. 2001; 233:438-44.

103. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16:CD006332.

104. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio Z, Steiger E, Elson P. A prospective randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg*. 1998; 187:46-54.

105. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition*. 2010; 26:701-707.
106. Mizock BA, Sriram K. Perioperative immunonutrition. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7:1-3.
107. Morán López JM, Piedra León M, García Unzueta MT, et al. Perioperative nutritional support. *Cir Esp*. 2014; 92:379-386.
108. Morris E, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying Stage III Colorectal Cancer Patients: The Influence of the Patient, Surgeon, and Pathologist. *J Clin oncol*. 2007; 25: 2573-2579.
109. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*. 2008; 109:389-398.
110. Mutter D, Panis Y, Escat J. Drainage in digestive surgery. *French Society of Digestive Surgery. JChir*. 1999; 136:117-123.
111. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378:1396–1407.
112. National Institute for Health, Clinical and Excellence. Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection Guidance. London: NICE; 2008. Available from: www.nice.org.uk/Guidance/CG74
113. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr*. 1998; 17:65-71.

114. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 1269-1284.
115. Partecke L, Goerdts A, Langner I, Jaeger B, Assadian O, Heidecke CD. Incidence of microperforation for surgical gloves depends on duration of wear. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30:409–414.
116. Pérez-Blanco V, García-Olmo D, Maseda-Garrido E, Nájera-Santos MC, García-Caballero J. Evaluation of a preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery. *Cir Esp*. 2015; 93:222-228.
117. Pérez de la Cruz AJ, Abilés J, Pérez Abud R. Perspectives in the design and development of new products for enteral nutrition. *Nutr Hosp*. 2006; 21 Suppl 2:98-108.
118. Piessen G, Muscari F, Rivkine E, et al. Prevalence of and risk factors for morbidity after elective left colectomy: cancer vs noncomplicated diverticular disease. *Arch Surg*. 2011; 146:1149-1155.
119. Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Boussard T, et al. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:2037-2044.
120. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 579-588.
121. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: A survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): A database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*. 2008; 101:832-840.

122. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst.* 2007; Rev4:CD003843151.
123. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD003408172.
124. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96:1346-1353.
125. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Situación de los Programas de Cribado de Cáncer Colorrectal en España. Red de Programas de Cribado de Cáncer. XV Reunión anual. Pamplona, junio 2012. <http://www.programascancerdemama.org/images/archivos/SituacionColon%202012.pdf>
126. Riese J, Schoolmann S, Beyer A, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W. Production of IL-6 and MCP-1 by the human peritoneum in vivo during major abdominal surgery. *Shock.* 2000; 14:91–94.
127. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose related manner. *Anesth Analg.* 2005; 101: 1343–1348.
128. Ronco M, Iona L, Fabbro C, Bulfone G, Palese P. A Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010. *Int J Evid Based Healthc.* 2010; 10: 309-323.

129. Sajid MS, Shakir AJ, Khatri K, Baig MK. The role of perioperative warming in surgery: a Systematic Review. Sao Paulo Med J. 2009; 127:231-237.
130. Salas-Salvadó J, Bonada i Sanjaume A, Trallero Casañas R, Saló i Solà ME. Evaluación clínica del estado nutricional. En: Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Editorial Doyma; 2000.
131. Sammour T. The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. J Surg Res. 2010; 164:28-37.
132. Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. Clin Nutr. 2008; 27:565-570.
133. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD003145.
134. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008. Available from: www.sign.ac.uk/
135. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. Eur J Surg. 1995; 161:115-122.
136. Shatton RJ, King CL, Stroud MA, Jackson A, Elia M. Malnutrition Universal Screening Tool predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill/elderly. Br J Nutrition. 2006; 95:325-330.

137. Smith A, Kranke P, Murat I et al.. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28:556-569.
138. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg.* 2009; 250:10-16.
139. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, Castellanos V, Porcari J. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *JPEN.* 2012; 36:292-298.
140. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28:556-569.
141. Sociedad española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras de Cancer en España. Informe Annual 2016. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
142. Song GM, Tian X, Liang H, et al. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine.* 2015; 95:e1311.
143. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, et al. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2014; 101:33-42.
144. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59:553-563.
145. Tanner J, Padley W, Assadian O, Leaper D, Kiernan M, Edmiston C. Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients

undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery*. 2015; 158:66-77.

146. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology*. 2012; 117:964-972.

147. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 1997; 87:1277- 1289.

148. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Nagamachi Y. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg*. 1993; 159:475–479.

149. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N et al. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. *Thromb Haemost*. 2005; 94:1181-1185.

150. Vaughan-Shaw PG, Fecher IC, Harris S, Knight JS. A meta-analysis of the effectiveness of the opioid receptor antagonist alvimopan in reducing hospital length of stay and time to GI recovery in patients enrolled in a standardized accelerated recovery program after abdominal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55:611-620.

151. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg*. 2012; 255:216–221.

152. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg*. 2013; 100:1280-1289.
153. Walter CJ, Maxwell-Armstrong C, Pinkney TD, et al. A randomised controlled trial of the efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc Interv Tech*. 2013; 27:2366–2372.
154. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2000; 91:1404-1407.
155. Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16:1379–1388.
156. Wang ZX, Jiang CP, Cao Y, Ding YT. Systematic review and meta-analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg*. 2013; 100:465–473.
157. Wattchow DA, De Fontgalland D, Bampton PA, Leach PL, McLaughlin K, Costa M. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery- a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30:987–998.
158. Weimann A, Bragab M, Harsanyic L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224–244

159. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 1: CD004088.
160. Winawer SJ. Natural history of colorectal cancer. *Am J Med.* 1999; 106:3S-6S.
161. Winslow ER, Fleshman JW, Birnbaum EH, Brunt LM. Wound complications of laparoscopic vs open colectomy. *Surg Endosc.* 2002; 16:1420-1425.
162. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2012; 59:268-279.
163. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016; 29:137-150.
164. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research (AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
165. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous update project. Colorectal cancer report 2010 summary. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer [Internet]. AICR; 2011. Disponible en:
http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/CUP_CRC_summary_2011.pdf.
166. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care.* 2001; 7:128-132.

167. Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr Drug Targets*. 2009; 10:771-777.
168. Yamamoto T, Morimoto T, Kita R, et al. The preventive surgical site infection bundle in patients with colorectal perforation. *BMC Surg*. 2015; 15:128.
169. Zhou ZG, Hu M, Lei WZ, Yu YY, Cheng Z, Li L, Shu Y, Wang TC. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc*. 2004; 18:1211-1215.



XII. ANEXOS



A. ANEXO I

GENERALITAT VALENCIANA
CONSSELLERIA DE SANITAT

AGÈNCIA
VALENCIANA
DE SALUT

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE
Y CENTRO DE ESPECIALIDADES SAN FERMIN

FARMACIA
elix
Àrea de nutrició

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PREOPERATORIAS

Usted va a someterse a una intervención quirúrgica. Es muy importante que esté bien alimentado, porque un buen estado nutricional ayuda a evitar complicaciones post-operatorias.

Por tanto, es muy recomendable que siga las **normas de alimentación equilibrada** que se indican a continuación: diariamente debe tomar el número de raciones indicado de cada uno de los grupos de alimentos.

Grupo de alimentos	Raciones al día	Cantidad de alimento que constituye una ración
Lácteos y derivados	2-3 raciones al día	2 yogures naturales 200 cc de leche (1 vaso) 40-50 g de queso tierno, tipo bola o manchego 100-125 g de requesón
Fárinaceos	4 ó 5 raciones al día	60-80 g de arroz, pasta 60g de pan 6 a 8 galletas tipo "maria" 40g de cereales en desayuno 60-80g de legumbres 180-200g de patata
Verduras y hortalizas	2 raciones al día	Un plato de cualquier verdura fresca, congelada o en conserva 1 tomate grande 150g de champiñones
Frutas	2-3 raciones al día	1 pieza de fruta mediana 2-3 piezas de mandarinas o ciruelas 3-4 albaricoques 1 rodaja de melón o sandía
Carne, pescado y huevos	2-2 ½ raciones al día	90-120g de carnes 110-140g de pescado 2 huevos medianos 80g de jamón cocido 40g de jamón curado
Grasas	3-5 raciones al día	1 cucharada sopera de aceite 1 cucharada de mahonesa 10 g de mantequilla

Consideraciones especiales

- No consuma más de 3 huevos a la semana
- Es preferible que una de las dos raciones de verdura sea cruda, en forma de ensalada, y la otra guisada, hervida o al horno.
- Las frutas deben tomarse crudas, aunque de vez en cuando pueden tomarse hervidas o al horno.
- Procure variar el tipo de carnes:
 - Carnes magras (pollo, conejo, ternera, etc.): 4 a 5 veces por semana.
 - Carnes grasas (cordero y cerdo): 2 a 3 veces por semana.
- Procure variar el tipo de pescado:
 - Pescados blancos (merluza, rape, bacalao, lenguado, etc.): 2 a 3 veces por semana.
 - Pescados azules (sardina, emperador, salmón, caballa, etc.): 1 a 2 veces por semana.
- Se recomienda usar siempre aceite de oliva
- La forma de cocinar los alimentos ha de ser variada.
- No tome alimentos fritos más de 3 veces por semana.
- Evite el consumo de bebidas alcohólicas.
- Reparta las comidas a lo largo del día. Se recomienda hacer un mínimo de 4 comidas al día.
- Mantenga horarios regulares en las comidas.
- Si el médico no le indica lo contrario, beba de 1 a 1,5 l de agua al día como mínimo.
- Coma despacio y mastique bien los alimentos para facilitar su digestión.

B. ANEXO II

MATRIZ TEMPORAL CIRUGIA DE COLON: HEMICOLECTOMIA IZQUIERDA Y SIGMA

(Códigos CIE 9: 45.75; 45.76, 17.35, 17.36)

PERIODO	PROTOCOLO	ESPECIALISTA
Previo al Ingreso	<p>-Información oral y escrita completa al paciente</p> <p>-VALORACIÓN DEL RIESGO ANESTÉSICO-QUIRÚRGICO. Optimización nutricional, cardiológica, de anemia y comorbilidad</p> <p><u>Evaluación por cardiólogo</u> si patología cardiaca activa de reciente aparición o descompensada</p> <p><u>Evaluación nutricional:</u></p> <p>-Test de Cribado nutricional (MUST)</p> <p><u>Evaluación de la Diabetes Mellitus:</u></p> <p>-glucemia y HbA1c</p> <p>- si diabetes mal controlada o no diagnosticada previamente remitir a Atención Primaria y/o Endocrinología</p> <p><u>Evaluación de la anemia</u> (algoritmo manejo preoperatorio anemia)</p> <p>-Suplemento nutricional, preferentemente inmunonutrición 7 días antes y 5 días después de la intervención</p> <p>-Abandonar consumo de tabaco y alcohol al menos UN mes previo a la cirugía</p> <p>-Suministrar incentivo respiratorio</p> <p>-Recomendar dieta pobre en residuos (al menos 5 días previos a la cirugía)</p> <p>*Valorar la realización de ejercicios de rehabilitación trimodal</p> <p>-Incluir PROTEINA C REACTIVA (PCR), en la analítica preoperatoria</p> <p>-Firma de Consentimientos Informados</p>	<p>ENFERMERÍA</p> <p>CIRUGÍA</p> <p>ANESTESIA NUTRICIONISTA (Si procede)</p>
Peroperatorio	<p>Preoperatorio Inmediato (si es posible programar el ingreso el mismo día de la cirugía)</p> <p>-Dieta baja en residuos al menos 48 horas antes de la cirugía.</p> <p>-Continuar con tratamiento nutricional previo si desnutrición</p> <p>-Ayuno de 6 horas para sólidos y 2 horas para líquidos claros</p> <p>-Suplemento de bebida carbohidratada 12,5% de maltodextrinas 400 cc / 12 horas (en caso de diabetes administrar junto con medicación antidiabética)</p> <p>-Iniciar profilaxis tromboembólica según protocolo del hospital</p> <p>-No se recomienda preparación intestinal</p> <p>-Enema de Limpieza: 2 enemas de limpieza (500 cc SF) la tarde previa a la Cirugía</p> <p>-Baño completo</p> <p>-Rasurado con maquinilla eléctrica si éste es necesario)</p> <p>-Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente</p> <p>-Administración profiláctica de antibiótico 30-60 min antes de la incisión quirúrgica. En procedimientos prolongados repetir dosis de acuerdo a la vida media de los fármacos</p>	<p>ENFERMERÍA</p> <p>CIRUGÍA</p> <p>ANESTESIA</p>
	<p>Intraoperatorio</p> <p>-Monitorización rutinaria:</p> <p>-EKG, Presión Arterial no Invasiva (PANI), Pulsioximetría (%Sat O2), FIO2, Capnografía, Temperatura, Glucemia intraoperatoria., Profundidad anestésica (BIS), Bloqueo neuromuscular</p> <p>- Valorar relajación muscular profunda. Valorar uso de relajantes aminoesteroides como primera opción (si se dispone de Sugammadex).</p> <p>-Sondaje vesical</p> <p>-Monitorización invasiva:</p> <p>-Canalización arterial invasiva NO de forma rutinaria (potencialmente en pacientes con alteraciones cardiorrespiratorias graves)</p> <p>-Catéter venoso central NO de forma rutinaria</p> <p>-Inducción y mantenimiento anestésico con agentes de acción corta</p> <p>-Oxigenación FIO2 >50%</p> <p>Fluidoterapia: Se recomienda optimización hemodinámica mediante fluidoterapia guiada por objetivos con dispositivos validados. En caso de no disponer de éstos, se recomienda fluidoterapia basada en peso ideal en perfusión continua solución balanceada (3-5ml/kg/h para laparoscopia; 5-7ml/kg/h para laparotomía).</p> <p>-No sonda nasogástrica de manera rutinaria.</p> <p>-Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos</p> <p>-Profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios según escala Apfel (según anexo RICA)</p> <p>-Analgésia epidural torácica a todos los pacientes sometidos a cirugía abierta. En cirugía laparoscópica no se recomienda de rutina. Pacientes con contraindicación para analgesia epidural podrían beneficiarse de TAP bilateral y/o infiltrar trócares con anestésico local</p>	<p>ENFERMERÍA</p> <p>ANESTESIA</p> <p>CIRUGÍA</p>

	<p>mmHg</p> <p>Coadyuvantes analgésicos endovenosos:</p> <p>AINEs</p> <p>Lidocaína durante la intervención quirúrgica</p> <p>Ketamina (si tratamiento con opiáceos mayores)</p> <p>Evitar niveles de glucemia > 180 mg/dl en paciente de riesgo de desarrollar insulinoresistencia (obesos, ancianos, larga duración quirúrgica)</p> <p>Desinfección de la piel en círculo de limpio a sucio con clorhexidina en solución alcohólica al 1%</p> <p>Cirugía mínimamente invasiva (siempre que sea posible)</p> <p>En cirugía abierta, incisiones transversas bajas si es posible</p> <p>Evitar drenajes</p>	
	<p>Postoperatorio inmediato (Unidad de Reanimación-sala de hospitalización)</p> <p>Mantenimiento activo de temperatura</p> <p>Mantenimiento de FIO2 0.5 2 horas tras fin intervención</p> <p>Valoración del dolor: EVA (conseguir nivel de dolor 0-4)</p> <p>Analgesia pautada según intervención.</p> <p>Mínima administración de mórficos. AINEs como terapia coadyuvante.</p> <p>Fluidoterapia restrictiva</p> <p>Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía</p> <p>Inicio de movilización a las 8 horas tras cirugía</p> <p>Fisioterapia respiratoria</p> <p>Profilaxis del tromboembolismo</p> <p>Control estricto de glucemia manteniendo niveles < 110 mg/dl en no diabéticos, y entre 110-150 mg/dl en diabéticos</p>	<p>ENFERMERÍA</p> <p>ANESTESIA</p>

<p>1º día postoperatorio</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Suplementación nutricional en casos seleccionados -Dieta líquida / semilíquida según tolerancia -Fisioterapia respiratoria -Valorar retirada de drenajes, si existen -Analgesia endovenosa. Evitar la administración de mórficos. -Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulación) -Si tolerancia oral correcta retirada de líquidos endovenosos. -Valorar la retirada de Sondaje vesical -Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulcerosa -Profilaxis tromboembólica -Control estricto de glucemia manteniendo niveles < 110 mg/dl en no diabéticos, y entre 110-150 mg/dl en diabéticos <p>Analítica con PCR.</p>	<p>ENFERMERÍA</p> <p>CIRUGÍA</p>
<p>2º día postoperatorio</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Valorar retirada de sondaje vesical (si presenta) -Dieta semiblanda/blanda -Fisioterapia respiratoria -Movilización activa (deambulación) -Analgesia endovenosa. Valorar analgesia oral -Retirada de líquidos endovenosos (si no se han retirado previamente) -Profilaxis del tromboembolismo -Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulcerosa -Control estricto de glucemia -Laxante 	<p>ENFERMERÍA</p> <p>CIRUGÍA</p>
<p>3º día postoperatorio (y resto de hospitalización)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Analgesia oral -Fisioterapia respiratoria -Retirada de la vía venosa -Movilización activa (deambulación) -Profilaxis del tromboembolismo -Valorar alta a domicilio a partir de 3º día -Control estricto de glucemia -Control analítico de PCR <p>VALORAR CRITERIOS DE ALTA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valoración de posible alta si cumple los siguientes criterios: No complicaciones quirúrgicas, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulación completa, tolerancia oral correcta . 	<p>ENFERMERÍA</p> <p>CIRUGÍA</p>

<p>AL ALTA</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Información personalizada, comprensible y completa -Mantenimiento de tromboprofilaxis 28 días tras cirugía -Control telefónico tras alta -Seguimiento al alta/continuidad asistencial: 1, 3 y 6 meses tras el alta *Apoyo domiciliario-Coordinación con Atención Primaria 	<p>ENFERMERÍA</p> <p>CIRUGÍA</p> <p>MAP</p>
-----------------------	--	---

C. ANEXO III

Screening inicial		sí	no
1	IMC <20,5		
2	El paciente ha perdido peso en los últimos 3 meses		
3	El paciente ha disminuido su ingesta en la última semana		
4	Está el paciente gravemente enfermo		

Si la respuesta es afirmativa en alguno de los 4 apartados, realice el screening final (tabla 2).
Si la respuesta es negativa en los 4 apartados, reevalúe al paciente semanalmente. En caso de que el paciente vaya a ser sometido a una intervención de cirugía mayor, valorar la posibilidad de soporte nutricional perioperatorio para evitar el riesgo de malnutrición

ESTADO NUTRICIONAL		SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD (incrementa requerimientos)	
NORMAL Puntuación: 0	Normal	Ausente Puntuación: 0	Requerimientos nutricionales normales
DESNUTRICIÓN LEVE Puntuación: 1	Pérdida de peso >5% en los últimos 3 meses o ingesta inferior al 50-75% en la última semana	Leve Puntuación: 1	Fractura de cadera, pacientes crónicos, complicaciones agudas de cirrosis, EPOC, hemodiálisis, diabetes, enfermos oncológicos
DESNUTRICIÓN MODERADO Puntuación: 2	Pérdida de peso >5% en los últimos 2 meses o IMC 18,5-20,5 + estado general deteriorado o ingesta entre el 25%-60% de los requerimientos en la última semana	Moderada Puntuación: 2	Cirugía mayor abdominal AVC, neumonía severa y tumores hematológicos
DESNUTRICIÓN GRAVE Puntuación: 3	Pérdida de peso mayor del 5% en un mes (>15% en 3 meses) o IMC <18-5 + estado general deteriorado o ingesta de 0-25% de los requerimientos normales la semana previa	Grave Puntuación: 3	Traumatismo craneoencefálico, trasplante medular. Pacientes en cuidados intensivos (APACHE>10).
Puntuación: +		Puntuación: = Puntuación total:	
Edad si el paciente es > 70 años sumar 1 a la puntuación obtenida = puntuación ajustada por la edad			
<p>Si la puntuación es ≥3 el paciente está en riesgo de malnutrición y es necesario iniciar soporte nutricional.</p> <p>Si la puntuación es <3 es necesario reevaluar semanalmente. Si el paciente va a ser sometido a cirugía mayor, iniciar soporte nutricional perioperatorio.</p>			

NOTA: Prototipos para clasificar la severidad de la enfermedad:

- Puntuación 1: Paciente con enfermedad crónica ingresado en el hospital debido a complicaciones. El paciente está débil pero no encamado. Los requerimientos proteicos están incrementados, pero pueden ser cubiertos mediante la dieta oral o suplementos.
- Puntuación 2: Paciente encamado debido a la enfermedad, por ejemplo, cirugía mayor abdominal. Los requerimientos proteicos están incrementados notablemente pero pueden ser cubiertos, aunque la nutrición artificial se requiere en muchos casos.
- Puntuación 3: Pacientes en cuidados intensivos, con ventilación mecánica, etc. Los requerimientos proteicos están incrementados y no pueden ser cubiertos a pesar del uso de nutrición artificial. El catabolismo proteico y las pérdidas de nitrógeno pueden ser atenuadas de forma significativa.

Kondrup J et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): Clin Nutr, 2003.

D. ANEXO IV

DEFINICIÓN DE INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO (ISQ) DE LOS CENTROS FOR DISEASE CONTROL DE LOS ESTADOS UNIDOS 5, (MODIFICACIÓN DE 2015)
<i>Infección incisional superficial del sitio quirúrgico</i>
Infección que afecta la piel y el plano subcutáneo (durante los primeros 30 días) Y, (al menos uno de los siguientes criterios): <ul style="list-style-type: none">– Descarga de pus por la incisión superficial– Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica de la incisión superficial o del subcutáneo.– Apertura deliberada de la incisión por el cirujano*, excepto si el cultivo de la incisión es negativo, Y, al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor espontáneo o dolor a la presión, edema localizado, eritema o calor. <ul style="list-style-type: none">– Diagnóstico de ISQ por el cirujano*.
Hay dos tipos de ISQ superficial: <ul style="list-style-type: none">– <i>Primaria</i>: en la incisión principal de un paciente con varias incisiones.– <i>Secundaria</i>: en la incisión secundaria de un paciente con varias incisiones.
No se consideran ISQ: <ul style="list-style-type: none">– Una celulitis (rubor, calor, edema) sin otros criterios acompañantes.– Los abscesos aislados de los puntos (inflamación y supuración mínimas confinadas a los puntos o grapas de sutura).– La infección localizada del orificio de un drenaje.

Infección incisional profunda del sitio quirúrgico

Infección que afecta el plano profundo de la incisión, en general fascia y músculo (durante los primeros 30 o 90 días) Y, (al menos uno de los siguientes criterios)

- Descarga de pus por la incisión profunda pero no desde el órgano o espacio quirúrgico intervenido.
- Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o aspiración/apertura deliberada de la incisión por el cirujano*, sin cultivo o con cultivo positivo.

Y, al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38°C), dolor localizado o dolor a la presión.

- Absceso o infección afectando la incisión profunda diagnosticados por exploración, examen histopatológico o estudio radiológico.

Hay dos tipos de ISQ profunda:

- Primaria: en la incisión principal de un paciente con varias incisiones.
- Secundaria: en la incisión secundaria de un paciente con varias incisiones.

Infección órgano-cavitaria del sitio quirúrgico

Infección más profunda que fascia y músculo, que afecta cualquier espacio intervenido (durante los primeros 30 o 90 días) Y, (al menos uno de los siguientes criterios):

- Descarga de pus a través de un drenaje colocado en el órgano o espacio.
- Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica del órgano o espacio.
- Absceso u otra evidencia de infección afectando el órgano o espacio diagnosticado por exploración física o por estudio radiológico o histológico.

Y, al menos uno de los criterios específicos de infección de órgano/espacio definidos por la CDC (*Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*).

E. ANEXO V



Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection

Pedro Moya^{1,2} · Elena Miranda³ · Leticia Soriano-Irigaray¹ · Antonio Arroyo^{1,2} · Maria-del-Mar Aguilar² · Marta Bellón² · Jose-Luis Muñoz³ · Fernando Candela^{1,2} · Rafael Calpena^{1,2}

Received: 30 December 2015 / Accepted: 15 February 2016
© Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract

Objective To determine whether the joint implementation of immunonutrition and a laparoscopic approach improves morbidity, mortality, and length of stay (LOS) compared with dietary advice.

Background Despite progress in recent years in the surgical management of patients with colorectal cancer, postoperative complications are frequent. Nutritional supplements enriched with immunonutrients have recently been introduced into clinical practice. However, the immunonutrition benefits in patients undergoing colorectal laparoscopic surgery are unknown.

Methods This study was a prospective, randomized trial with two parallel treatment groups receiving an immune-enhancing dietary supplement for 7 days before colorectal resection and 5 days postoperatively or dietary advice.

Results A total of 128 patients were randomized. At baseline, both groups were comparable with respect to age, sex, surgical risk, comorbidities, and analytical and nutritional parameters. The median postoperative LOS was 5 days and was not significantly different between the groups. Wound infection differed significantly between the groups (11.50 vs. 0.00 %, $p = 0.006$). No other differences between the groups were identified.

Conclusions The joint use of laparoscopy and supplementation with immunonutrients reduces surgical wound infection in patients undergoing colorectal surgery.

Trial registration This study is registered with ClinicalTrials.gov: NCT0239396.

Keywords Laparoscopic · Immunonutrition · Surgical complication

Laparoscopic colorectal surgery results in a faster return of gastrointestinal function, less postoperative pain, a shorter hospital length of stay (LOS), lower complication and readmission rates, and lower total health care utilization compared with open surgery [1–6].

Although the minimally invasive approach attenuates the risk of global complications, postoperative infections remain among the major complications that follow colorectal surgery. It is difficult to anticipate when such complications occur because their causes are varied. Furthermore, immunosuppression caused by surgical stress is one of the most important factors in complication development [7].

In recent years, standard nutritional formulas have been modified by the addition of arginine, omega-3 fatty acids, glutamine, and other components, which may increase immune responses by modulating inflammatory responses or enhancing protein synthesis after surgery. The potential effects of these immunonutrients include reducing infections and other postoperative complications [8].

The aim of this study was to examine whether the joint implementation of immunonutrition with a laparoscopic approach improves morbidity, mortality, and LOS compared with the absence of supplementation. To date, few studies have investigated the role of immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery.

✉ Pedro Moya
pedromoyaforcen@gmail.com

¹ Department of Surgery and Pathology, University Miguel Hernandez of Elche, Elche, Spain

² Division of Colorectal Surgery, Department of General Surgery, University General Hospital of Elche, Elche, Spain

³ Department of Anaesthesia, University General Hospital of Elche, Elche, Spain

Materials and methods

Patients treated at the University Hospital of Elche with a preoperative diagnosis of colorectal cancer were included.

Study design

This study was a prospective, randomized trial with two parallel treatment groups that received an immune-enhancing dietary supplement (IEF)-ATEMPERO[®] produced by VegeNat[®] for 7 days prior to colorectal resection and for 5 days postoperatively or received no supplements (WS group). The patients were randomized using the following Web site: <http://www.randomization.com>.

Dietary regimens

Patients who completed a staging workup and were deemed suitable candidates for colorectal resection with a laparoscopic approach were randomized to either the WS group or IEF group. The contents of the dietary supplement are listed in Table 1.

The patients in the IEF group were asked to consume two cartons (400 ml) of their assigned supplement per day for 7 days prior to surgery and to keep daily records of the volume consumed in a dedicated “compliance diary.” This dietary supplement was consumed in addition to normal food intake. No patient received total parenteral nutrition during the preoperative period of the trial. Postoperatively, the patients were asked to consume two cartons (400 ml) of supplement each day for 5 days. The WS patients received only dietary advice.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

All of the patients were required to be at least 18 years of age, to be scheduled for surgery for colorectal cancer with a laparoscopic approach, to be normo-nourished, and to provide written consent.

Exclusion criteria

All of the patients who did not meet the inclusion criteria were excluded. Other exclusion criteria included the need for emergency surgery, an American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status of IV, renal failure defined via hemodialysis, patients on nutritional supplements, the inability to consume food orally (dysphagia, esophageal stricture, and pyloric stenosis), psychiatric disorders, human immunodeficiency virus (HIV), pregnancy, bowel

Table 1 Composition of diet

Constituents (per 100 mL)	ATEMPERO [®]
Energy (kcal)	151
Protein (g), of which	8.3
Arginine	1
RNA	0.2
Carbohydrate (g), of which	13.3
Sugars	1
Fat (g)	5
Omega-3 fatty acids	0.77
Fiber (g)	1.7
Osmolarity (mOsm/l)	366
Sodium (mg)	100
Potassium (mg)	250
Chloride (mg)	100
Calcium (mg)	120
Magnesium (mg)	31
Phosphorus (mg)	115
Iron (mg)	1.7
Zinc (mg)	2.2
Copper (μg)	169
Manganese (mg)	0.27
Iodine (μg)	18
Fluorine (μg)	0.21
Chromium (μg)	3.9
Molybdenum (μg)	8.1
Selenium (μg)	7.1
Vitamin A (μg)	200
Vitamin D (μg)	3.3
Vitamin E (mg)	4.5
Vitamin K (μg)	7.9
Vitamin B ₁ (mg)	0.33
Vitamin B ₂ (μg)	0.33
Niacin (mg)	2.2
Vitamin B ₆ (μg)	0.33
Vitamin B ₁₂ (μg)	1
Pantothenic acid (mg)	1.2
Biotin (μg)	6
Folic acid (μg)	41
Vitamin C (mg)	33
Choline (mg)	55

obstruction, undergoing colostomy or ileostomy, and uncontrolled infection.

Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol All patients were treated according to the ERAS protocol. The ERAS interventions used were based on previously published protocols [9–11], which required that, during the

preoperative period, the patients be given advice and that they receive intravenous iron supplementation in cases of preoperative anemia and no preparation of the colon regardless of the surgery being performed (diet low in fiber and enemas before surgery). It also required that the patients receive four carbohydrate-rich drinks (800 ml) 1 day prior to surgery and two additional drinks (400 ml each) on the morning of surgery. During surgery, goal-directed fluids were administered using esophageal Doppler monitoring, hypothermia and drainages were avoided, and epidural anesthesia was used. After surgery, nasogastric tubes were not used; rather, early mobilization was practiced, opioid-free pain control and prophylactic medication for nausea and vomiting was used, and oral fluids were administered early.

Protocol for the prevention of surgical site infection All patients were treated according to this protocol, and it was based on the previously published study [12]. The protocol included an antiseptic shower with chlorhexidine soap the same day of the intervention, preoperative preparation of the skin with chlorhexidine/alcohol solution, intravenous surgical antimicrobial prophylaxis (metronidazole and tobramycin) administered 30 min before incision, perioperative glucose levels <200 mg/dl, glove change every 90 min, perioperative maintenance of patient normothermia, and no bowel preparation. The incisions were closed using buried triclosan-coated polydioxanone antimicrobial sutures (PDS® Plus Antibacterial Suture; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA) and irrigated with chlorhexidine solution. The incision was coated with cyanoacrylate tissue adhesive (Dermabond®; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA).

Outcome measures

Patient baseline characteristics at the time of surgery (age, gender, ASA status, and major comorbidities) were obtained from each patient.

The 30-day postoperative complications were recorded. Complications were defined as any deviation from the normal postoperative course and were divided into minor and major complications. Minor complications included minor risk events, such as wound infections opened at the bedside, urinary tract infection, and postoperative ileus (Clavien-Dindo I–II) [13]. Major complications included potentially life-threatening complications and complications requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention, such as an anastomotic leakage, an abdominal abscess, or pneumonia (Clavien-Dindo III–IV) [13]. Wound infection was defined as spontaneous drainage of purulent material from the wound or from the surgeon's deliberate revision and a positive culture of drained serous

fluid. LOS and rates and causes of readmissions were also documented.

Nutritional (total protein, albumin, prealbumin, transferrin, and zinc) variables were assessed before nutritional supplementation, and normally nourished patients were enrolled in the study.

Ethics

The study was presented to the Hospital Ethical Board and was accepted as an interventional and randomized study. The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and local legislation. The patients provided informed consent to participate in the study. This study has been registered in the NCT register as NCT0239396.

Sample size calculation

We hypothesized that immunonutrition would reduce the wound infection rate. The sample size calculation was based on the detection of significant differences in the primary endpoint parameter of the trial. We assumed a postoperative wound infection rate of 25 % in the WS group according to the rates found in several studies in the literature. With an expected wound infection rate of 5 % in the IEF group, the trial sample size necessary for a power of 80 % and a one-sided significance level of 0.05 was calculated to be 58 patients per group. An assumed 10 % dropout rate in this trial (due to non-compliance and intolerance) increased the sample size to 64 patients per group. Therefore, at least 128 patients had to be included in the trial.

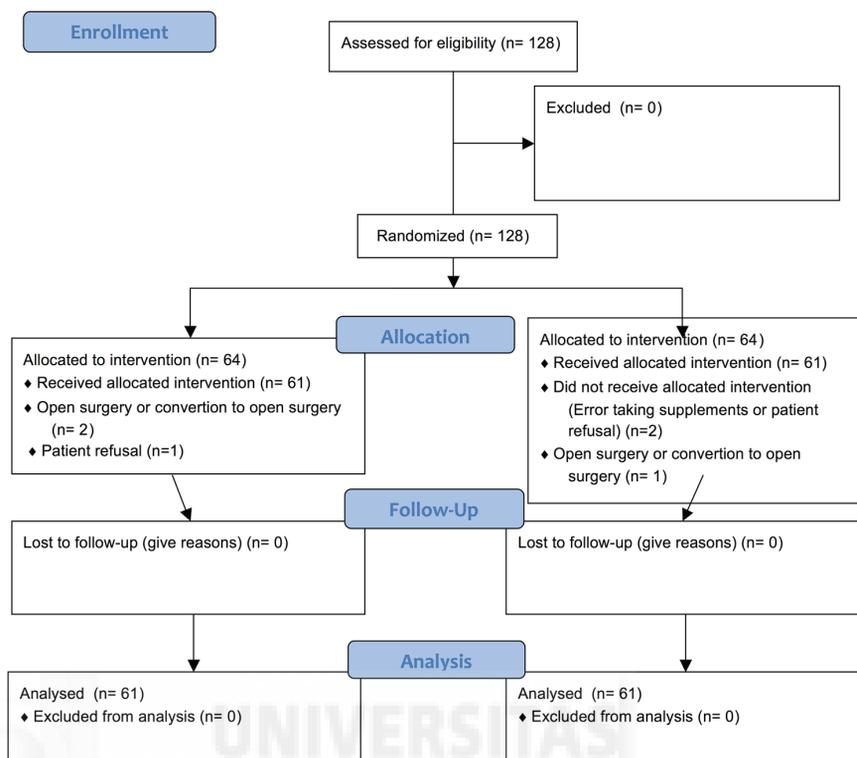
Statistical analyses

Statistical analyses of any differences between the two groups were performed using SPSS version 22 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). The data are presented as the mean \pm standard deviations or as medians and interquartile ranges where appropriate. For dichotomous outcomes, the treatment groups were compared using the χ^2 test. The Mann–Whitney *U* and Kruskal–Wallis tests were used for continuous, non-normally distributed outcomes. For continuous, normally distributed data, analysis of variance (ANOVA) was used.

Results

Patients

Figure 1 shows the CONSORT flowchart for the study. Of the 128 patients who were randomized, two did not receive

Fig. 1 Flow diagram for the trial

the intervention, one chose not to participate after the study started, and three either did not undergo laparoscopy or underwent conversion to open surgery. Thus, 122 patients were recruited to the trial over an 18-month period (WS, $n = 61$; IEF, $n = 61$).

At baseline, the two groups were comparable with respect to age, sex, surgical risk, comorbidity, and diagnosis (Table 2).

Results after seven days of preoperative nutritional supplementation

Patient enteral nutritional supplementation compliance and tolerance

All of the patients completed the preoperative nutritional treatment with a consumption of 400 ml per day. Preoperatively, the nutritional supplement drinks did not reduce the patients' normal dietary intake.

Surgery, postoperative treatment, and postoperative nutritional supplementation

Sigmoidectomy and right hemicolectomy comprised the majority of the procedures performed (64.7%). There were

no significant differences between the two groups with respect to the operative time or estimated intraoperative blood loss. Table 2 shows the surgical procedures that were performed. Postoperative nutritional supplementation tolerance is summarized in Table 3.

Postoperative hospital stay and readmission rate

The median length of the postoperative hospital stay was 5 days (range 3–22 days), 5 days for the WS group (range 3–22 days) and 5 days for the IEF group (range 3–19 days), with no difference between the groups ($p = 1.000$). Of all the patients, 2.46% (three patients, two in the WS group and one in the IEF group) were readmitted following discharge for medical or surgical reasons, with no significant between-group differences. One patient presented with febrile syndrome, one presented with an abdominal wall abscess, and one presented with vomiting.

Postoperative morbidity/mortality

Table 4 summarizes the complications encountered. Approximately 80% of the patients had an uneventful postoperative course without complications.

Table 2 Characteristics and surgical procedures of the two groups

Patient characteristics	Without perioperative immunonutrition (N = 61)	With perioperative immunonutrition (N = 61)	p value
Age (years)	68 (45–92)	69 (51–85)	0.469
Sex			0.586
Female	34 (55.7 %)	31 (50.8 %)	
Male	27 (44.3 %)	30 (49.2 %)	
Surgical risk: ASA			1.000
ASA I	21 (34.9 %)	21 (34.9 %)	
ASA II	32 (52.2 %)	32 (52.2 %)	
ASA III	8 (13.1 %)	8 (13.1 %)	
Morbidity			
Diabetes	8 (13.1 %)	8 (13.1 %)	1.000
Hypertension	27 (44.3 %)	19 (31.1 %)	0.135
Heart disease	7 (11.5 %)	10 (16.4 %)	0.433
Respiratory disease	6 (9.8 %)	6 (9.8 %)	1.000
Surgical procedure			0.984
Right hemicolectomy	19 (31.1 %)	19 (31.1 %)	
Left hemicolectomy	4 (6.6 %)	3 (4.9 %)	
Sigmoidectomy	20 (32.8 %)	21 (34.4 %)	
High anterior resection	12 (19.7 %)	10 (16.4 %)	
Low anterior resection	5 (8.2 %)	7 (11.5 %)	
Subtotal colectomy	1 (1.6 %)	1 (1.6 %)	

Quantitative variables are expressed as medians plus minimum and maximum values; qualitative variables are expressed as absolute numbers and percentages

Table 3 Postoperative nutritional supplementation tolerance

Number of bricks	Postoperative day 0	Postoperative day 1	Postoperative day 2	Postoperative day 3	Postoperative day 4	Postoperative day 5
0	13	4	4	6	7	7
0.5	10	12	14	6	6	0
1	22	25	22	14	9	0
1.5	7	9	11	15	11	0
2	9	11	10	20	28	54

The most common complications were surgical (12.30 %; 15 patients) followed by infectious complications (17.70 %; 13). The most common surgical complications were paralytic ileus (7.20 %; 9) and anastomosis leakage (4.10 %; 5). Finally, the most common infectious complications were wound infections (5.25 %; 7), respiratory infections (3.30 %; 4), and venous catheter infections (2.45 %; 3). Five patients (4.10 %) required repeat surgery, all due to anastomotic leakage. No patient died during the hospital stay or following discharge.

Table 4 shows the differences between the groups. There were fewer infectious complications in the IEF group than in the WS group, primarily due to a significant

decrease in the wound infection rate (11.50 vs. 0.00 %, $p = 0.006$). Wound infection rate according to surgical procedure is summarized in Table 5.

Discussion

Our trial showed that immunonutrient supplements reduce surgical site infection even with the laparoscopic approach. Patients receiving immunonutrients preoperatively and postoperatively had fewer surgical site infections than those who received dietary advice.

Table 4 Complications

Outcome variable	Without perioperative immunonutrition (<i>N</i> = 61, %)	With perioperative immunonutrition (<i>N</i> = 61, %)	RR (95 % CI)	<i>p</i> value
Percentage with any complications ^a	21.30	18.00	1.231 (0.503–3.014)	0.649
Percentage with any surgical complications ^a	11.50	13.10	0.859 (0.291–2.536)	0.783
Anastomotic leak	3.30	4.90	0.655 (0.106–4.067)	0.648
Ileus	6.20	8.20	0.786 (0.201–3.079)	0.729
Others	1.60	1.60	1.000 (0.061–16.360)	1.000
Percentage with any infectious complications ^a	14.80	6.60	2.466 (0.716–8.491)	0.142
Wound infection	11.50	0.00	0.470 (0.387–0.570)	0.006
Pneumonia	3.30	3.30	1.000 (0.136–7.337)	1.000
Venous catheter infection	1.60	3.30	0.492 (0.043–5.569)	0.559
Mortality	0	0		
Reoperation rate	3.30	4.90	0.655 (0.106–4.067)	0.648

RR, relative risk with 95 % confidence interval in ()

Bold values indicate statistical significance ($p = 0.006$)

^a Note that a patient may experience more than one complication

Table 5 Wound infection rate according to the surgical procedure

Wound infection	Without perioperative immunonutrition	With perioperative immunonutrition	<i>p</i> value
Right hemicolectomy	3 (15.8 %)	0 (0 %)	0.071
Left hemicolectomy	0 (0 %)	0 (0 %)	
Sigmoidectomy	2 (10 %)	0 (0 %)	0.137
High anterior resection	2 (16.7 %)	0 (0 %)	0.176
Low anterior resection	0 (0 %)	0 (0 %)	
Subtotal colectomy	0 (0 %)	0 (0 %)	

Infectious complications remain one of the major complications that appear in colorectal surgery despite the development of antibiotics. It is difficult to anticipate when this complication should arise because its causes are varied. However, immunosuppression caused by surgical stress is one of the most important factors associated with its development [7, 14].

Despite the advances and improvements have emerged in recent years in the management of surgical patients, surgical site infections are still prevalent. The colorectal surgery has the highest rates, although in the literature, there is wide variability, with values between 10 and 40 %, depending on the series [15].

There are several measures that have been implemented to try to improve these results. Appropriate antibiotic prophylaxis, patient normothermia, strict glycemic control, preparation of the surgical field with alcoholic solution, postoperative hyperoxygenation, proper shaving of the

hair, inter alia, have performed well when the application is in conjunction [12, 15–21]. However, wound infection is still common in our environment. Therefore, new lines of research should be valued.

In our study, in which patients with similar baseline characteristics in both groups were included, we found a decrease in surgical site infection in patients of the immunonutrients group. We can, therefore, conclude that immunonutrition must be included with other currently used strategies for reducing postsurgical infection. Much more, when we know that, surgery is a stressor for patients and induces changes in the activity of the immune system in both innate and adaptive immunity [22]. Immune system responses after surgery can be inappropriate in some cases (systemic inflammatory response syndrome). Major abdominal surgery and laparotomy cause a release of local and systemic cytokines, inducing a systemic inflammatory response syndrome [23–25]. Laparoscopic surgery has

been shown to attenuate both local and systemic inflammatory responses [26–29], although complications are still frequent.

To modulate this response, patients have recently received traditional nutritional formulas containing certain immunonutrients, primarily arginine, glutamine, omega-3 fatty acids, and nucleotides. However, scientific evidence regarding the effectiveness of this supplementation is limited. Our results provide further evidence for the benefits of using these substances in surgical patients.

Few studies have focused on patients undergoing surgery for colorectal resection; many include various gastrointestinal surgeries and different approaches. Additionally, the published results are contradictory in some cases.

For example, Braga et al. [30, 31] demonstrated that immunonutrition supplementation induced an immune response, increased intestinal microperfusion and oxygenation, and reduced the rate of surgical site infection. Equally, Horie et al. [32] stated that preoperative immunonutrition can reduce the rate of surgical site infection. However, not all published results demonstrate the benefits of immunonutrients with respect to postoperative infection. Helminen et al. [33] studied patients who underwent elective gastrointestinal surgery for benign or malignant gastrointestinal illnesses and received nutritional supplementation with arginine, omega-3, and RNA, and they observed no benefit of routinely prescribed immunonutrition. Sorensen et al. [34] obtained similar results in a study in patients who underwent elective surgery for colorectal cancer.

One study that was similar to the present study was published by Finco et al. [35]. That study, wherein only patients undergoing colorectal cancer surgery performed laparoscopically were included (28 patients who underwent laparoscopic colorectal surgery), did not describe decreased complications using enriched immunonutrient supplements. Importantly, the number of patients included in that study was much lower than that included in the present study.

Our study has some limitations. First, the number of cases was insufficient to enable robust conclusions to be drawn. Second, our study was performed at a center with multidisciplinary teams that were fully dedicated to colorectal surgery and had proven experience in colorectal laparoscopy. Therefore, it may be difficult to reproduce our results in non-experienced groups.

Conclusions

Although the laparoscopic approach in colorectal resections has a decreased complication rate and yields an earlier recovery than traditional open surgery, we must

continue to identify search tools that allow the improvement of our results. Based on the data from the present randomized study, the implementation of the laparoscopic approach and immunonutrient-enriched supplements reduces the surgical site infection rate among patients undergoing colorectal resection. However, further studies are needed to understand how immunonutrients improve the prognosis of patients with colorectal cancer.

Acknowledgments This study was supported by a scholarship from La Fundación de la Mutua Madrileña.

Compliance with ethical standards

Disclosures Pedro Moya, Elena Miranda, Leticia Soriano-Irigaray, Antonio Arroyo, Maria-del-Mar Aguilar, Marta Bellón, Jose-Luis Muñoz, Fernando Candela, and Rafael Calpena have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

References

1. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J (2002) Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 359:2224–2229. doi:10.1016/S0140-6736(02)09290-5
2. Delaney CP, Kiran RP, Senagore AJ, Brady K, Fazio VW (2003) Case-matched comparison of clinical and financial outcome after laparoscopic or open colorectal surgery. *Ann Surg* 238:67–72. doi:10.1097/01.sla.0000074967.53451.22
3. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM (2005) Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003145
4. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM, MRC CLASICC Trial Group (2005) Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365:1718–1726. doi:10.1016/S0140-6736(05)66545-2
5. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Hellinger M, Flanagan R, Peters W, Nelson H, Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (2007) Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group Trial. *Ann Surg* 246:655–664. doi:10.1097/SLA.0b013e318155a762
6. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ, COLOrectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group (2013) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:210–218. doi:10.1016/S1470-2045(13)70016-0
7. Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE (1986) Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* 121:1000–1005. doi:10.1001/archsurg.1986.01400090026004
8. Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z, Shuai T, Ou YX, Zhang L, Wang Y (2015) Role of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 95:e1311. doi:10.1097/MD.0000000000001311

9. Ramírez JM, Blasco JA, Roig JV, Maeso-Martínez S, Casal JE, Esteban F, Lic DC (2011) Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg* 11:9. doi:10.1186/1471-2482-11-9
10. Esteban F, Cerdan FJ, Garcia-Alonso M, Sanz-Lopez R, Arroyo A, Ramirez JM, Moreno C, Morales R, Navarro A, Fuentes M (2014) A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 16:134–140. doi:10.1111/codi.12472
11. Arroyo A, Ramirez JM, Callejo D, Viñas X, Maeso S, Cabezali R, Miranda E (2012) Influence of size and complexity of the hospitals in an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Int J Colorectal Dis* 27:1637–1644. doi:10.1007/s00384-012-1497-4
12. Tanner J, Padley W, Assadian O, Leaper D, Kiernan M, Edmiston C (2015) Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery* 158(1):66–77. doi:10.1016/j.surg.2015.03.009
13. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vathney JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 250:187–196. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
14. Piessen G, Muscari F, Rivkine E, Sbai-Idrissi MS, Lorimier G, Fingerhut A, Dziri C, Hay JM, FRENCH (Fédération de recherche EN Chirurgie) (2011) Prevalence of and risk factors for morbidity after elective left colectomy: cancer vs noncomplicated diverticular disease. *Arch Surg* 146:1149–1155. doi:10.1001/archsurg.2011.231
15. Yamamoto T, Morimoto T, Kita R, Masui H, Kinoshita H, Sakamoto Y, Okada K, Komori J, Miki A, Kondo M, Uryuhara K, Kobayashi H, Hashida H, Kaihara S, Hosotani R (2015) The preventive surgical site infection bundle in patients with colorectal perforation. *BMC Surg* 15(1):128. doi:10.1186/s12893-015-0115-0
16. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR (1999) Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 27:97–132. doi:10.1016/S0196-6553(99)70088-X
17. Pérez-Blanco V, García-Olmo D, Maseda-Garrido E, Nájera-Santos MC, García-Caballero J (2015) Evaluation of a preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery. *Cir Esp* 93(4):222–228. doi:10.1016/j.ciresp.2014.12.003
18. National Institute for Health, Clinical and Excellence (2008) Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection guidance. NICE, London. www.nice.org.uk/Guidance/CG74
19. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM (2010) Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 362:18–26. doi:10.1056/NEJMoa0810988
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008) Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh. www.sign.ac.uk/
21. Partecke L, Goerdts A, Langner I, Jaeger B, Assadian O, Heidecke CD (2009) Incidence of microperforation for surgical gloves depends on duration of wear. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:409–414. doi:10.1086/597062
22. Maung AA, Davis KA (2012) Preoperative nutritional support: immunonutrition, probiotics, and anabolic steroids. *Surg Clin N Am* 92:273–283. doi:10.1016/j.suc.2012.01.014
23. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Nagamachi Y (1993) Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg* 159:475–479
24. Badia JM, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Abel PD, Williamson RCN, Thompson JN (1996) Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg* 83:347–348. doi:10.1002/bjs.1800830316
25. Riese J, Schoolmann S, Beyer A, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W (2000) Production of IL-6 and MCP-1 by the human peritoneum in vivo during major abdominal surgery. *Shock* 14:91–94. doi:10.1097/00024382-200014020-00002
26. Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J (2012) Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg* 16:1379–1388. doi:10.1007/s11605-012-1880-z
27. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, Sietses C, van der Peet DL, de Lange-de Klerk ES, Bonjer HJ, Bemelman WA, Cuesta MA (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* 255:216–221. doi:10.1097/SLA.0b013e31824336e2
28. Gracia M, Sisó C, Martínez-Zamora MA, Sarmiento L, Lozano F, Arias MT, Beltrán J, Balasch J, Carmona F (2014) Immune and stress mediators in response to bilateral adnexectomy: comparison of single-port access and conventional laparoscopy in a porcine model. *J Minim Invasive Gynecol* 21:837–843. doi:10.1016/j.jmig.2014.03.015
29. Sammour T, Kahokehr A, Chan S, Booth RJ, Hill AG (2010) The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 164:28–37. doi:10.1016/j.jss.2010.05.046
30. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V (1999) Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 134:428–433. doi:10.1001/archsurg.134.4.428
31. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD (2002) Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 132:805–814. doi:10.1067/msy.2002.128350
32. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H (2006) Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today* 36:1063–1068. doi:10.1007/s00595-006-3320-8
33. Helminen H, Raitanen M, Kelloso J (2007) Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scand J Surg* 96:46–50
34. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K (2014) Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 101:33–42. doi:10.1002/bjs.9361
35. Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, Bortoliero M, Barison P, Merigliano S (2007) Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 21:1175–1179. doi:10.1007/s00464-007-9238-4