



**Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Escuela de Postgrado**

**“Evaluación del Impacto Postoperatorio de un Protocolo de
Intervención Nutricional Perioperatoria en Cirugía
Colorrectal”**

Andrés Felipe Sánchez Córdoba

**Tesis para optar al grado de
Magíster en Ciencias Médicas y Biológicas
Mención Nutrición**

**Director de Tesis
Prof. Dra. Karin Papapietro V.**

**Co-Director de Tesis
Prof. Dr. Mario Abedrapo M.**

2014

Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Escuela de Postgrado

INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

Andrés Felipe Sánchez Córdoba

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magíster en Ciencias Médicas y Biológicas con Mención en Nutrición en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 24 de Marzo de 2014.

Director de Tesis
Prof. Dra. Karin Papapietro V.

Co-Director de Tesis
Prof. Dr. Mario Abedrapo M.

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dra. Julieta Klaassen L.

Prof. Dr. Ricardo Gálvez A.

Prof. Dr. Andrés Larach K.

RESUMEN

Introducción: El Protocolo de Recuperación Postoperatoria Mejorada (*Protocolo ERAS*) se fundamenta en múltiples intervenciones quirúrgicas, anestésicas, kinésicas y nutricionales, que aplicadas de manera simultánea y coordinada, buscan disminuir el estrés y catabolismo postoperatorio, para acelerar la recuperación del paciente y reducir su estadía postoperatoria. En el Hospital Clínico de la Universidad de Chile se aplican casi todas estas intervenciones, excepto las nutricionales.

Objetivo: Evaluar el impacto de un *Protocolo ERAS* con Intervenciones Nutricionales Perioperatorias sobre la estadía postoperatoria, en cirugía electiva para resección de colon y recto superior por vía abierta.

Diseño: Ensayo clínico prospectivo no aleatorizado. Se conformó un Grupo Control con pacientes operados con un Protocolo Tradicional y un Grupo Intervención en el cual se implementó el *Protocolo ERAS* con Intervenciones Nutricionales Perioperatorias. Se compararon las intervenciones quirúrgicas, anestésicas, kinésicas y nutricionales entre ambos grupos utilizando la prueba T de Student, Test de Wilcoxon y Test exacto de Fisher. Se realizaron análisis de regresión logística bivariada y multivariada para determinar la relación, el sentido y la magnitud de estas intervenciones respecto de la estadía postoperatoria. Se asumió como Éxito: Estadía Postoperatoria ≤ 5 días Vs Fracaso: Estadía Postoperatoria Prolongada >5 días.

Sujetos: 41 pacientes sometidos a cirugía resectiva de colon y recto superior por vía abierta. 26 pacientes en el Grupo Control operados durante el año 2011 y 15 pacientes en el Grupo Intervención operados entre el año 2012 y 2013.

Resultados: En comparación con el Grupo Control, el Grupo Intervención presentó una disminución de 1,5 días de estadía postoperatoria no significativa ($p=0,436$). Por el contrario la duración del íleo postoperatorio disminuyó significativamente ($p=0,029$), sin afectar el número de complicaciones ni mortalidad postoperatoria. Hubo una adherencia al *Protocolo ERAS* del 74% ($p<0,001$) y la única intervención que tuvo impacto sobre la estadía postoperatoria fue la realimentación postoperatoria precoz OR 0,21 [0,04-0,93] $p=0,041$.

Conclusiones: La implementación del *Protocolo ERAS* logró una reducción no significativa de la estadía postoperatoria y la realimentación postoperatoria precoz resultó ser el factor protector mas importante contra la estadía postoperatoria prolongada, sin aumentar las complicaciones ni mortalidad postoperatoria. La evidencia fue insuficiente para señalar que la intervención fue efectiva y por lo tanto se requeriría aumentar el número de pacientes para confirmar la hipótesis.

ABSTRACT

Context: The Enhanced Recovery After Surgery Protocol (*ERAS Protocol*) is based on multiple surgical, anesthetic, kinesics and nutritional interventions applied in a simultaneously and coordinated manner in order to reduce stress and postoperative catabolism, accelerating patient's recovery and reducing postoperative stay. In the Hospital Clínico de la Universidad de Chile, most of these interventions are applied, excepting for the nutritional interventions.

Objective: To assess the impact of an *ERAS Protocol* with perioperative nutritional interventions on the postoperative stay, following elective open surgery for colon and upper rectum.

Design: Prospective non-randomized clinical trial. The design involved two groups: a control group with patients operated on Traditional Protocol and an Intervention Group with patients operated on *ERAS Protocol* with perioperative nutritional interventions. Surgical, anesthetic, kinesics and nutritional interventions were compared between the two groups using Student's t-test, Wilcoxon test and Fisher's exact test. The relationship, effect and magnitude of these interventions, regarding postoperative stay, were determined using a bi-variate, multi-variate logistic regression analysis. The success of the intervention was established as: postoperative stay ≤ 5 days Vs Failure: prolonged postoperative stay > 5 days.

Patients: 41 patients undergoing elective open surgery for colon and upper rectum. 26 patients in the control group operated during 2011 and 15 patients in the intervention group operated during 2012 and 2013.

Results: Compared with the control, the intervention group showed a non-significant decrease of 1.5 days in postoperative stay ($p=0.436$). By the contrary, a significant reduction in postoperative ileus ($p=0.029$) was found, without affecting postoperative complications and mortality. There was an adherence to *ERAS Protocol* by 74% ($p < 0.001$) and the only intervention that had an impact on postoperative stay was early postoperative feeding OR 0,21 [0,04-0,93] $p=0,041$.

Conclusion: The implementation of the *ERAS Protocol* did not reduced the postoperative stay. The early postoperative feeding was the most important protective factor against the prolonged postoperative stay, without increasing postoperative complications or mortality. As the intervention was ineffective, an increment of the number of patients to confirm the hypothesis, is required for further studies.

*“Hay una fuerza motriz mas poderosa que el vapor,
la electricidad y la energía atómica: La Voluntad”*

A. Einstein.

Quiero agradecer a Dios por haberme dado la sabiduría, el entendimiento y la fortaleza para poder llegar al final de mi Postgrado, por no haber dejado que me rindiera en ningún momento e iluminarme para salir adelante.

Quiero agradecer a mi esposa por su paciencia y comprensión, por haberme acompañado y colaborado incansablemente día a día. Hoy puedo decir que esta Tesis lleva mucho de ti.

Quiero agradecer a mis padres y hermanos por motivarme a alcanzar mis sueños y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y agradecimiento.

Quiero agradecer a mis maestros quienes con sus conocimientos y apoyo supieron guiarme durante todo mi Postgrado y en especial en el desarrollo de esta Tesis desde el inicio hasta su culminación.

Ahora puedo decir que todo lo que soy es gracias a todos ustedes

Les dedico cada una de las páginas de esta Tesis

INDICE

Resumen	iii
Abstract	iv
Indice	vii
Indice de gráficos	x
Indice de tablas	x
1. Introducción	1
1.1 <i>Cirugía Fast-Track y Protocolo ERAS</i>	2
1.2 <i>El Protocolo ERAS</i>	4
1.3 <i>Protocolo ERAS – Cuidados e intervenciones durante la fase preoperatoria</i>	5
1.3.1 Optimización prequirúrgica, información y consejería	5
1.3.2 Evitar la preparación mecánica del colon	5
1.3.3 Evaluación y soporte nutricional preoperatorios	6
1.3.4 Prevención del ayuno preoperatorio prolongado con cargas de hidratos de carbono por vía oral	7
1.3.5 Evitar el uso de ansiolíticos preanestésicos	8
1.3.6 Profilaxis contra el tromboembolismo	8
1.3.7 Profilaxis antimicrobiana y preparación de la piel	9
1.4 <i>Protocolo ERAS – Cuidados e intervenciones durante la fase intraoperatoria</i>	9
1.4.1 Protocolo anestésico estandarizado y control de líquidos intravenosos	9
1.4.2 Prevención de la hipotermia intraoperatoria	10
1.4.3 Evitar el uso rutinario de drenajes peritoneales	10

1.5	<i>Protocolo ERAS</i> – Cuidados e intervenciones durante la fase postoperatoria	11
1.5.1	Evitar el uso rutinario de sonda nasogástrica	11
1.5.2	Prevención de nauseas y vómitos postoperatorios	12
1.5.3	Retiro precoz de la sonda vesical	12
1.5.4	Analgesia postoperatoria multimodal	13
1.5.5	Prevención del íleo postoperatorio	14
1.5.6	Realimentación postoperatoria precoz	15
1.5.7	Movilización precoz.....	16
1.5.8	Auditorias	17
1.6	Validación de los <i>Protocolos ERAS</i>	17
1.7	Intervenciones nutricionales en el <i>Protocolo ERAS</i>	20
1.7.1	Ayuno preoperatorio: historia y guías actuales	20
1.7.2	Efectos metabólicos del ayuno	22
1.7.3	Ayuno preoperatorio, estrés quirúrgico y resistencia a la insulina postoperatoria	23
1.7.4	Líquidos enriquecidos con hidratos de carbono por vía oral para evitar el ayuno preoperatorio prolongado	25
1.7.5	Líquidos enriquecidos con hidratos de carbono vía oral preoperatorios en casos especiales: Resistencia a la Insulina – Síndrome Metabólico	30
1.7.6	Líquidos enriquecidos con hidratos de carbono vía oral preoperatorios en casos especiales: Diabetes Mellitus tipo 2	32
1.7.7	Realimentación postoperatoria precoz	34
2.	Hipótesis	37

3. Objetivos	38
3.1. Objetivo general	38
3.2. Objetivos específicos	38
4. Metodología	40
4.1. Tipo de estudio	40
4.2. Sujetos	40
4.3. Criterios de inclusión	40
4.4. Criterios de exclusión	40
4.5. Variables	41
4.5.1 Variables independientes	41
4.5.2 Variables dependientes	42
4.5.3 Variables de control	42
4.6. Comité de ética	44
4.7. Intervenciones realizadas	44
4.7.1 Protocolo quirúrgico	45
4.7.2 Protocolo anestésico	46
4.7.3 Protocolo kinésico	47
4.7.4 Protocolo de intervención nutricional perioperatoria	48
4.8. Análisis estadísticos	50
5. Resultados	51
5.1. Características clínicas de los pacientes	51
5.2. Adherencia al <i>Protocolo ERAS</i> e intervenciones nutricionales	52

5.3. Resultados postoperatorios	55
6. Discusión	57
6.1. Debilidades, dificultades y aporte principal	68
7. Conclusiones	70
8. Gráficos y Tablas	72
9. Anexos	80
10. Bibliografía	86

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Intervenciones durante el Preoperatorio, Intraoperatoria y Postoperatorio del <i>Protocolo ERAS</i>	72
Gráfico 2: Flujograma del reclutamiento y exclusión de pacientes durante la aplicación del <i>Protocolo ERAS</i>	73

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comparación entre grupo control y grupo intervención	74
Tabla 2: Adherencia al <i>Protocolo ERAS</i>	76
Tabla 3: Tolerancia a la carga de hidratos de carbono preoperatorios y a la realimentación postoperatoria precoz	77
Tabla 4: Resultados de la aplicación del <i>Protocolo ERAS</i>	78
Tabla 5: Regresión logística bivariada entre variables independientes estadísticamente significativas y estadía postoperatoria	79
Tabla 6: Regresión logística multivariada entre variables independientes estadísticamente significativas y estadía postoperatoria	79
Tabla 7: Regresión logística bivariada entre grados de adherencia al protocolo y estadía postoperatoria	79

1. INTRODUCCION

En la actualidad a nivel mundial el número de cirugías realizadas por año es muy alto. Por ejemplo, en los Estados Unidos se realizan aproximadamente 34 millones de procedimientos quirúrgicos anuales (1). A nivel local, en el Departamento de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, durante el año 2011 se realizaron aproximadamente 19200 operaciones de baja, mediana y alta complejidad. Estos datos implican que los procedimientos quirúrgicos consumen una vasta cantidad de recursos, generan altos gastos para cualquier sistema de salud y que por lo tanto es muy importante el desarrollo de investigaciones clínicas que busquen optimizar los cuidados perioperatorios en el paciente quirúrgico.

Desde la década de los 80`s los cuidados perioperatorios tradicionales en la cirugía colorrectal incluyen llevar al paciente a cirugía con ayunos preoperatorios prolongados (entre de 8-12 horas), preparación mecánica del colon con laxantes, uso de sonda nasogástrica y drenajes, realimentación postquirúrgica tardía esperando la resolución espontánea del íleo paralítico y el reposo absoluto del paciente en el postoperatorio. Estas conductas médicas se han transmitido por generaciones entre los cirujanos realizándose de forma rutinaria, aunque algunas no cuentan con fundamentos científicos demostrados (2-5).

La tasa de complicaciones asociada a resecciones colorrectales, reportada en pacientes con cuidados perioperatorios tradicionales es de 20 a 30%, con estadías hospitalarias que van de 8 a 12 días, siendo el dolor, el íleo paralítico, las complicaciones postoperatorias y la disfunción multiorgánica los principales factores que prolongan la estadía hospitalaria (6).

Estas altas tasas de complicaciones y largas estadías hospitalarias se traducen en un aumento del gasto de recursos y costos de hospitalización de los paciente quirúrgicos, por lo que actualmente existen estudios preocupados por optimizar los cuidados perioperatorios aplicando estrategias multimodales para reducir la morbimortalidad, la estadía hospitalaria y aumentar la satisfacción del paciente; de esta manera nace inicialmente el concepto de la *Cirugía Fast-Track* y después se desarrollan los Protocolos de Recuperación Postoperatoria Mejorada conocidos por sus siglas en ingles como *Protocolos ERAS* (Enhanced Recovery After Surgery)(7).

1.1 CIRUGÍA FAST-TRACK Y PROTOCOLO ERAS

El concepto de *Cirugía Fast-Track* fue introducido por primera vez en la década del 90 por el Dr. Henrik Kehlet en Dinamarca (8). Su trabajo consistió en estudiar los principales factores que retrasaban la recuperación del paciente durante el postoperatorio como son el estrés quirúrgico y la disfunción multiorgánica. Posteriormente combinó varios aspectos del cuidado perioperatorio que incluían anestesia epidural o regional, cirugías mínimamente invasivas, control óptimo del dolor y una rehabilitación postoperatoria agresiva con realimentación oral o enteral temprana

y deambulaci3n precoz (9). A este grupo de intervenciones las llam3 "Programas de Rehabilitaci3n Multimodal" y tenían como objetivo acelerar la recuperaci3n del paciente al procurar cirugías con mínimo dolor, menor estr3s quirúrgico y mayor control metab3lico-nutricional (6). A trav3s de su aplicaci3n, el Dr. Kehlet logr3 reducir la estadía hospitalaria a solo 2 días postquirúrgicos en pacientes operados de sigmoidectomía por vía abierta (10) y dada la rápida recuperaci3n de los pacientes a trav3s de estos programas multimodales, a este nuevo estilo de operar se le dio el nombre de *Cirugía Fast-Track* (Cirugía de Vía Rápida) (11).

En el ańo 2001 un grupo de cirujanos y anesthesiólogos de Escocia, Suecia, Holanda, Noruega y Dinamarca conformaron el *Grupo de Estudio ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)* o "Recuperaci3n Postoperatoria Mejorada" y realizaron una revisi3n sistemática de la literatura para identificar cuales eran los cuidados perioperatorios 3ptimos en cirugía colorrectal y basados en la evidencia científica desarrollaron un Plan de Cuidados Perioperatorios al que le dieron el nombre de *Protocolo ERAS* (12). La publicaci3n de este protocolo en 2005 constituye el primer gran consenso internacional sobre cuidados perioperatorios para pacientes candidatos a resecci3n col3nica basado en la evidencia científica y busca reemplazar los cuidados perioperatorios tradicionales utilizados hasta ese momento por cuidados perioperatorios estandarizados y validados científicamente con el objetivo de mejorar la recuperaci3n del paciente quirúrgico implementando intervenciones que van desde la valoraci3n preoperatoria, pasan por el intraoperatorio y abarcan hasta el postoperatorio en campos como la anestesia, analgesia, técnica quirúrgica, manejo de líquidos intravenosos, nutrici3n, deambulaci3n precoz, etc. (7).

Dado que se trata de intervenciones multimodales que se van aplicando antes, durante y después del acto quirúrgico, para la aplicación del *Protocolo ERAS* se requiere de la participación de un equipo multidisciplinario que incluye al cirujano, anestesiólogo, enfermero, nutriólogo y kinesiólogo como miembros activos en la recuperación del paciente.

1.2 EL PROTOCOLO ERAS

El *Protocolo ERAS* para cirugía colorrectal que fue publicado en 2005 (12) tuvo una primera revisión en el año 2009 donde las recomendaciones que habían sido indicadas por consenso del *Grupo de Estudio ERAS* pasaron a ser recomendaciones con evidencia científica grado A según ensayos clínicos controlados aleatorizados y metanálisis (13). Durante el año 2010 el *Grupo de Estudio ERAS* pasó a convertirse en una Sociedad con representación a nivel mundial llamándose *Sociedad ERAS* en donde participan hospitales, clínicas y universidades de diferentes países como España, Francia, Alemania, Canadá, Brasil, etc. y en el año 2012 realizaron una nueva actualización del *Protocolo ERAS* el cual pasó a ser una Guía de Cuidados Perioperatorios para Cirugía Colónica, avalada por la Asociación Internacional para el Metabolismo Quirúrgico y Nutrición (*The International Association for Surgical Metabolism and Nutrition - IASMEN*) y por la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo (*The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism - ESPEN*) (14).

Esta Guía consiste en un plan estandarizado de cuidados perioperatorios multimodales que se enfoca en 20 intervenciones las cuales se resumen en el **Gráfico 1** y **Anexo 1** (14).

1.3 PROTOCOLO ERAS CUIDADOS E INTERVENCIONES DURANTE LA FASE PREOPERATORIA

1.3.1 Optimización prequirúrgica, información, educación y consejería

En la fase preoperatoria del *Protocolo ERAS* se recomienda que todo paciente que va a ser llevado a cirugía debe evitar el consumo de alcohol y tabaco por 4 semanas previo a la operación, dado que su abuso incrementa el riesgo de complicaciones cardiopulmonares, infección de la herida quirúrgica y hemorragias (15-17,20). Además recomienda realizar actividad física regular (21).

Una vez hospitalizado para la cirugía, al paciente se le debe realizar consejería y educación acerca del procedimiento quirúrgico que se le va a realizar. Esto con el fin de disminuir la ansiedad del paciente y empoderarlo para que sea un miembro proactivo durante su recuperación (22,23).

1.3.2 Evitar la preparación mecánica del colon

El uso de laxantes previo a la cirugía colorrectal ha sido uno de los “dogmas” en coloproctología, sin embargo la evidencia científica actual muestra que su uso puede causar deshidratación, desbalance hidroelectrolítico en adultos mayores y además prolonga la duración del íleo postoperatorio (24,25), por esta razón una de las intervenciones preoperatorias consiste en evitar la preparación mecánica del colon. El más reciente metanálisis publicado por Cochrane en 2011 (incluye 18 Ensayos Clínicos Aleatorizados y 5805 pacientes llevados a cirugía colorrectal electiva) demostró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a los que se les realiza

preparación mecánica del colon o enema rectal Vs los pacientes sin uso de laxantes en términos de filtraciones anastomóticas, tasas de mortalidad, necesidad de reoperación ni infecciones de herida operatoria (26). La mayoría de estos estudios fueron realizados en cirugía colorrectal abierta y la extrapolación de estos resultados a la cirugía laparoscópica puede ser cuestionable ya que muchos cirujanos argumentan que la preparación mecánica del colon les facilita la técnica laparoscópica y que sin el uso de laxantes es más difícil la ubicación del tumor dado que no se palpa directamente el colon. Sin embargo esta dificultad podría evitarse realizando un tatuaje de la lesión en la fase preoperatoria.

1.3.3 Evaluación y soporte nutricional preoperatorios

Generalmente durante los meses previos a la cirugía el consumo de alimentos es bajo en la mayoría de los pacientes que van a ser llevados a una cirugía resectiva de colon, por lo cual es importante realizarles una valoración nutricional a través de la Evaluación Global Subjetiva y así determinar su estado nutricional preoperatorio. El régimen común o liviano es la base de la alimentación antes y después de la cirugía en el *Protocolo ERAS*, sin embargo en la actualidad se ha introducido el uso de los Suplementos Nutricionales Orales (SNO) días antes de la cirugía sobretodo en pacientes que están desnutridos, con el objetivo de alcanzar sus requerimientos nutricionales totales (27). Si un paciente ha tenido pérdida de peso involuntaria y compromiso nutricional, debería recibir SNO desde la fase preoperatoria y continuar utilizándolos al regresar a su casa después de la cirugía (27,28). En los pacientes severamente desnutridos, la suplementación nutricional (oral, enteral y/o parenteral) debe ser administrada entre 7 a 10 días previos a la cirugía

para reducir el riesgo de complicaciones infecciosas y filtraciones anastomóticas (29). Se debe tener especial cuidado en los pacientes adultos mayores, con enfermedades crónicas y alcohólicos ya que podrían tener déficit de micronutrientes que deben ser suplementados antes y después de la cirugía (30-32)

1.3.4 Prevención del ayuno preoperatorio prolongado con cargas de hidratos de carbono por vía oral

El ayuno total desde la media noche previa a la cirugía ha sido otro de los “dogmas” practicados buscando asegurar un estomago vacío y minimizar el riesgo de broncoaspiración en el momento de la inducción anestésica e intubación. Esta practica a pesar de ser rutinaria, hasta este momento no cuenta con evidencia científica que la sustente. Un reciente metanálisis, que incluye una revisión Cochrane de 22 ensayos clínicos aleatorizados demostró que el ayuno desde la media noche no redujo el contenido gástrico ni aumentó el pH del jugo gástrico comparado con sujetos a los que se les permitió ingerir líquidos claros (té, jugos de fruta sin pulpa, agua con maltodextrina) hasta 2 horas antes de la cirugía. Además la ingesta de líquidos claros hasta 2 horas antes de la cirugía no aumentó la prevalencia de complicaciones (33,34). Por lo anterior, la recomendación del *Protocolo ERAS* (avalada por múltiples Sociedades Europeas de Anestesiología y por la Sociedad Americana de Anestesiología) consiste en permitir la ingesta de alimentos sólidos como un régimen liviano hasta 6 horas antes de la cirugía y la ingesta de líquidos claros hasta 2 horas antes de la cirugía (35-38). Además recomienda la administración rutinaria de 400 ml de una bebida con maltodextrina al 12,5% hasta 2 horas antes de la cirugía en todo paciente que no presente riesgo de

vaciamiento gástrico retardado (por ejemplo obstrucción duodenal). La administración de estos hidratos de carbono preoperatorios ha demostrado reducir la sed, el hambre y la ansiedad previo a la cirugía (34,39), así como también reducir la resistencia a la insulina postoperatoria (40), reducir la pérdida de nitrógeno y proteínas (41,42), mantener la fuerza muscular (43,44) y conservar la masa magra durante el postoperatorio (45).

1.3.5 Evitar el uso de ansiolíticos preanestésicos

El *Protocolo ERAS* recomienda no utilizar medicamentos ansiolíticos o sedantes de corta o larga duración en las últimas 12 horas preoperatorias dado que afecta la recuperación en el postoperatorio inmediato, retrasa el inicio de la realimentación y movilización precoz del paciente (46).

1.3.6 Profilaxis contra el tromboembolismo

La incidencia de Trombosis Venosa Profunda (TVP) asintomática en pacientes llevados a cirugía colorrectal sin tromboprofilaxis es cercana al 30% y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) fatal del 1%. Es por esto que el *Protocolo ERAS* recomienda que a todo paciente que va a ser llevado a cirugía colorrectal se le debe realizar tromboprofilaxis a través del uso de medias anti-embólicas (47), uso de un sistema de compresión neumática (48) y administración de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada.

1.3.7 Profilaxis antimicrobiana y preparación de la piel

El uso de antibióticos profilácticos y la aseptización de la piel en cirugía colorrectal es imprescindible para reducir el riesgo de infecciones del sitio quirúrgico. El *Protocolo ERAS* recomienda la aseptización de la piel con clorhexidina y la administración rutinaria de antibióticos intravenosos con cubrimiento para microorganismos aeróbicos y anaeróbicos, 30 a 60 minutos antes de realizar la primera incisión quirúrgica y administrar dosis adicionales durante el intraoperatorio en procedimientos quirúrgicos prolongados según la vida media del antibiótico utilizado (49-51).

1.4 PROTOCOLO ERAS CUIDADOS E INTERVENCIONES DURANTE LA FASE INTRAOPERATORIA

1.4.1 Protocolo anestésico estandarizado y control de líquidos intravenosos

Hasta la actualidad no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen diferentes técnicas anestésicas en cirugía colorrectal. Sin embargo, el *Protocolo ERAS* sugiere que cada equipo quirúrgico debe tener un protocolo anestésico estandarizado que permita una rápida recuperación en el postoperatorio inmediato. En ese margen de ideas, deberían usarse inductores de corta duración como el propofol en combinación con un opioide de corta duración como el fentanil, alfentanil o remifentanil. También recomienda utilizar relajantes musculares de corta duración y que la anestesia sea mantenida utilizando anestésicos inhalados de corta duración como el sevoflurano o desflurano. En cirugía colorrectal abierta el uso de analgesia epidural a nivel torácico medio con anestésicos locales y bajas dosis de opioides ha demostrado ser superior a

otras alternativas basadas exclusivamente en opioides, en términos de mejor control del dolor (52), mejor control de náuseas y vómitos postoperatorios (53) y menores complicaciones (54). El monitoreo de la glucemia también es importante en el intraoperatorio ya que la hiperglucemia puede llevar a un incremento en la prevalencia de complicaciones postoperatorias (55). Durante la cirugía, el aporte de líquidos intravenosos debe ser guiado a través de mediciones fisiológicas (Doppler esofágico, Línea arterial) y la presión arterial media mantenida a través de vasopresores una vez que se ha logrado la normovolemia con el fin de evitar la sobrecarga hídrica (56).

1.4.2 Prevención de la hipotermia intraoperatoria

Mantener la normotermia durante el intraoperatorio es importante para la homeostasis corporal. Cuando un paciente presenta hipotermia en el intraoperatorio (temperatura menor a $<36^{\circ}\text{C}$) tiene mayor riesgo de infecciones de la herida quirúrgica (57,58), eventos cardíacos (59) y hemorragias (60). El *Protocolo ERAS* recomienda mantener la normotermia del paciente durante el intraoperatorio a través del uso de camas quirúrgicas con calefacción, sábanas calientes y líquidos intravenosos tibios buscando mantener una temperatura corporal $\geq 36^{\circ}\text{C}$ sin llegar a la hiperpirexia.

1.4.3 Evitar el uso rutinario de drenajes peritoneales

El uso de drenajes peritoneales es otro de los “dogmas” más arraigados entre los cirujanos. Tradicionalmente se han utilizado de forma empírica con objetivos diagnósticos y terapéuticos es decir, identificar rápidamente una filtración anastomótica y evitar que una colección pueda infectarse. Sin embargo, al menos 8 ensayos clínicos

aleatorizados con aproximadamente 1390 pacientes han puesto a prueba la eficacia de los drenajes en cirugía colorrectal y los metanálisis no han demostrado que los drenajes tengan algún efecto sobre las dehiscencias anastomóticas clínicas ni radiológicas, infecciones de la herida quirúrgica, reoperaciones, complicaciones extra-abdominales ni mortalidad (4,61). En 1999 Urbach y cols. demostraron que la salida de contenido intestinal o pus a través de un drenaje solo se observa en 1 de cada 20 drenajes de pacientes con una filtración anastomótica clínica (62). Por estos motivos el *Protocolo ERAS* no recomienda el uso rutinario de drenajes y además porque retrasa la movilización precoz del paciente en el postoperatorio.

1.5 PROTOCOLO ERAS CUIDADOS E INTERVENCIONES DURANTE LA FASE POSTOPERATORIA

1.5.1 Evitar el uso rutinario de sonda nasogástrica

En la actualidad no existe evidencia científica que apoye el uso rutinario de sonda nasogástrica (SNG) durante el postoperatorio de la cirugía electiva colorrectal. En metanálisis publicados en 1995 (63), 2005 (64) y 2007 (65) se reportó que en los pacientes en quienes no se utilizaba la SNG de manera rutinaria tuvieron menos frecuencia de disconfort, fiebre, atelectasias, neumonías, íleo postoperatorio y menores estadías hospitalarias. El *Protocolo ERAS* no recomienda el uso rutinario de SNG y en caso de que se haya instalado durante la cirugía, debe retirarse antes de la recuperación de la anestesia.

1.5.2 Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios

Las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) afectan entre 25-35% de todos los pacientes quirúrgicos y puede llegar a prevalencias tan altas como del 70% en cirugía colorrectal abierta (66). En la etiología de las NVPO participan 3 factores principales: del paciente, del anestésico y de la cirugía por lo tanto, en los últimos años la prevención multimodal de las NVPO ha cobrado gran interés. El *Protocolo ERAS* sugiere evitar las NVPO a través del uso de 2 o más fármacos antieméticos profilácticos asociado a medidas no farmacológicas como evitar el ayuno preoperatorio prolongado, administrar hidratos de carbono por vía oral hasta 2 horas antes de la cirugía, mantener la normovolemia, usar oxígeno en alta concentración durante la anestesia (67,68), usar analgesia vía epidural y usar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) evitando el uso de opioides (69).

1.5.3 Retiro precoz de la sonda vesical

La sonda vesical se utiliza durante y después de cirugía mayor con la finalidad de monitorizar la diuresis diaria y evitar la retención de orina, sin embargo lo deseable es que el uso de la sonda vesical sea por el menor tiempo posible buscando evitar infecciones del tracto urinario. En un ensayo clínico aleatorizado reciente, pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor y cirugía torácica, se intervinieron de 2 formas: retiro precoz de sonda vesical (1 día postoperatorio) Vs retiro tradicional (4to día postoperatorio) y se encontró una reducción de la prevalencia de infecciones del tracto urinario con el retiro precoz de sonda vesical (2%vs 14%)(70). Tradicionalmente se ha

propuesto mantener la sonda vesical hasta el momento de retiro de la Analgesia con Epidural Torácica (AET) para evitar el riesgo de retención urinaria, sin embargo este mismo estudio (70) mostró que a pesar de que los pacientes tuvieron AET por 3 días o mas, no hubo diferencia significativa de retención urinaria entre los grupos con retiro precoz Vs mantención de la sonda vesical. El *Protocolo ERAS* recomienda el uso rutinario de sonda vesical por 1 a 2 días postoperatorios independiente del uso o duración de la AET.

1.5.4 Analgesia postoperatoria multimodal

El protocolo analgésico óptimo en la cirugía mayor es aquel que ofrece: mejor control del dolor y permite una realimentación y movilización precoz del paciente, con el menor número de complicaciones (71), por lo que la piedra angular de la analgesia postoperatoria sigue siendo el manejo multimodal, combinando analgesia regional o técnicas analgésicas locales y evitando el uso parenteral de opioides por sus efectos colaterales. Para la cirugía abdominal abierta la Analgesia con Epidural Torácica (AET) es la técnica analgésica óptima. Ofrece una analgesia superior en los primeros 3 días postoperatorios (52) y mas rápido retorno de la función del tracto gastrointestinal. Cook y cols. en el año 2009 realizaron una auditoria a nombre del “UK Royal College of Anaesthetists” para cuantificar los riesgos de la AET y destacaron su seguridad siempre que se utilice bajo buenas prácticas clínicas (72). La mezcla de anestésicos locales en bajas concentraciones junto con opioides de corta duración parece ser la mejor combinación para usar a través de la AET, el objetivo es lograr la analgesia requerida y retirarla entre el 2^{do} a 3^{er} día postoperatorio, al tiempo que el paciente va recuperando

ruidos y tránsito intestinal. Una vez retirada la AET, el paracetamol pasa a ser el principal analgésico en combinación con los Antinflamatorios No Esteroidales (AINES). El *Protocolo ERAS* recomienda explícitamente que en cirugía abdominal abierta se utilice la AET con anestésicos locales en combinación con opioides de corta duración por 2-3 días postoperatorios y que a su retiro se inicie el uso de paracetamol y AINES por vía oral.

1.5.5 Prevención del íleo postoperatorio

El íleo postoperatorio (IP) es una de las principales causas que retrasan el alta de los pacientes, por lo que su prevención es uno de los objetivos clave del *Protocolo ERAS*. A la fecha, ningún medicamento proquinético ha demostrado ser completamente efectivo para prevenir o tratar el IP, sin embargo a través de otras intervenciones si se ha logrado reducir su duración, por ejemplo, el uso de la AET en comparación con el uso de analgésicos opioides intravenosos es altamente efectivo para prevenir el IP (53,73). La sobrecarga hídrica durante y después de la cirugía retrasa el retorno de la función del tracto gastrointestinal y lo mismo sucede con el uso de sonda nasogástrica postoperatoria, por lo que estas prácticas deben ser evitadas (64,74,75). En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en mujeres sometidas a histerectomía (76) se demostró que el óxido de magnesio por vía oral promueve el retorno de la función del tracto gastrointestinal en el postoperatorio, lo cual también se evidenció en un ensayo clínico aleatorizado en resección hepática (77) y en resección colónica aplicando el *Protocolo ERAS* (78). El uso de alvimopan por vía oral (antagonista del receptor μ -opioide) acelera la recuperación de las funciones del tracto gastrointestinal y reduce la estadía

hospitalaria en pacientes sometidos a resecciones colónicas por vía abierta en quienes se ha utilizado analgésicos opioides intravenosos (79). También el uso de goma de mascar ha demostrado tener un efecto positivo en la disminución del IP (80). En resumen, el *Protocolo ERAS* sugiere que para evitar el IP se debe utilizar la AET, evitar la sobrecarga hídrica y el uso de sonda nasogástrica postoperatoria, utilizar goma de mascar y recomienda administrar magnesio o alvimopan por vía oral en los casos en que se ha utilizado analgesia basada en opioides.

1.5.6 Realimentación postoperatoria precoz

Cuando se aplica el *Protocolo ERAS*, durante el postoperatorio inmediato se le permite a los pacientes empezar a beber líquidos con hidratos de carbono una vez se han recuperado de la anestesia, es decir después de las primeras 12 horas postoperatorias. Posteriormente, se continua con una realimentación precoz del paciente incentivándolo a comer un régimen liviano (1200 a 1500 kcal/día) lo antes posible y según su tolerancia. En casos de intolerancia a los alimentos sólidos el *Protocolo ERAS* propone utilizar Suplementos Nutricionales Orales (SNO) durante los primeros 4 días con el objetivo de alcanzar los requerimientos de calorías y gramos de proteínas (81,82). Ya esta demostrado que la realimentación precoz es una conducta segura (83,84) y los ensayos clínicos aleatorizados donde se ha comparado la realimentación precoz por vía enteral o con régimen liviano Vs “nada por boca” han demostrado que con la realimentación precoz se disminuye el riesgo de infecciones y la estadía hospitalaria sin aumentar el riesgo de dehiscencia de anastomosis (85-87). Sin embargo, se debe tener en cuenta que con la realimentación precoz podría aumentar el riesgo de vómitos postoperatorios

sobretudo si no se ha iniciado previamente el manejo multimodal para prevenir náuseas, vómitos y el íleo postoperatorio. Recientemente se ha propuesto el uso de SNO enriquecidos con componentes que estimulan el sistema inmune llamados inmunonutrientes (glutamina, arginina, omega 3 y nucleótidos). Metanálisis publicados han analizado su efectividad clínica (88,89) y en general muestran que podrían existir beneficios clínicos ya que se observó disminución de la prevalencia de complicaciones y de la estadía hospitalaria utilizándolos en pacientes operados con protocolos tradicionales (no ERAS). Aparentemente tendrían mayor efectividad en los pacientes desnutridos, sin embargo, no hay evidencia actual de que los inmunonutrientes tengan efectividad al utilizarlos en el *Protocolo ERAS*.

1.5.7 Movilización precoz

La movilización precoz del paciente (saliendo de la cama) se utiliza para reducir las complicaciones respiratorias en el postoperatorio y contrarrestar la resistencia a la insulina que se presenta producto de la inmovilización (13). El estudio LAFA publicado en 2011, demostró que la movilización precoz en los primeros 3 días postoperatorios es un factor que se asocia significativamente con el éxito del *Protocolo ERAS* (90). Por el contrario, la falta de movilización y pasar largas horas en cama disminuyen la resistencia muscular (91) y es una de las principales razones por la que no se logra cumplir el *Protocolo ERAS* prolongando la estadía hospitalaria (92).

1.5.8 Auditorias

El *Protocolo ERAS* sugiere realizar auditorias que permitan el perfeccionamiento de la práctica clínica y lograr cada vez una mayor adherencia al protocolo. Propone auditar en 3 aspectos: (i) Medir los objetivos clínicos del *Protocolo ERAS* como son la estadía hospitalaria, readmisiones y complicaciones. (ii) Determinar la recuperación funcional y la experiencia vivida por el paciente. (iii) Medir la adherencia global al *Protocolo ERAS*.

1.6 VALIDACIÓN DE LOS PROTOCOLOS ERAS

Muchos estudios han demostrado que cuando la cirugía colorrectal se realiza aplicando el *Protocolo ERAS*, se logra acelerar la recuperación del paciente y disminuir la estadía hospitalaria en comparación con el uso de cuidados tradicionales (7,93-102). Sin embargo, debido a que el primer *Protocolo ERAS* fue publicado recién en el año 2005 y que varias de las intervenciones que propone implica profundos cambios y derrumbar “dogmas” aprendidos y practicados de manera tradicional, además de que se requiere trabajo en equipo coordinado y una mínima infraestructura, la implementación y buena adherencia a este protocolo ha sido lenta a nivel mundial (103,104), por ejemplo, el *Protocolo ERAS* es aplicado por menos de un tercio de los cirujanos en los Estados Unidos (105) y en el Reino Unido (106). Por esta razón, ensayos clínicos aleatorizados de gran envergadura y rigurosidad científica son escasos aun hoy en día.

A pesar de esto, recientemente se publicaron los 2 primeros metanálisis que incluyeron a los estudios de mejor calidad (107,108) para evaluar el impacto del *Protocolo ERAS* en cirugía colorrectal sobre 4 objetivos clínicos: estadía hospitalaria, morbilidad

postoperatoria, readmisiones y mortalidad postoperatoria. El primero de estos estudios realizado por Varadhan y cols. en 2010 incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados con 452 pacientes y el segundo publicado en Cochrane Database en 2011 por Spanjersberg y cols. revisó 4 ensayos clínicos aleatorizados con 237 pacientes. La tasa de mortalidad fue de 0,4% en los pacientes operados con el *Protocolo ERAS* Vs 1,3% en los operados con cuidados tradicionales, sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Ambos metanálisis mostraron reducción significativa en la morbilidad postoperatoria, en los pacientes operados con el *Protocolo ERAS*: Varadhan y cols. encontraron una disminución del 47% RR 0,53 (0,41-0,69) (107) y Spanjersberg y cols. encontraron una disminución del 48% RR 0,52 (0,38-0,71) (108). La estadía hospitalaria fue significativamente mas corta en el grupo operado con el *Protocolo ERAS*: -2,51 días (-3,54 a -1,47) (107) y -2,94 días (-3,92 a -2,19) (108). Finalmente, no se encontraron diferencias en las tasas de readmisión entre los 2 grupos. En un tercer metanálisis realizado por Adamina y cols. en 2011, se revisaron los mismos 6 estudios analizados por Varadhan y cols. encontrando los mismos resultados, pero además realizaron un análisis de costo-efectividad del *Protocolo ERAS* en donde encontraron que después de la implementación los *Protocolo ERAS*, se pueden lograr reducciones en costos que van entre US\$517 hasta US\$2240 por paciente (109). En resumen, lo que se concluye de estos 3 metanálisis es que la aplicación del *Protocolo ERAS* reduce la estadía hospitalaria y la tasa de complicaciones de manera estadísticamente significativa en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal sin comprometer su seguridad en términos de readmisiones ni mortalidad postoperatoria, además de ser un protocolo costo efectivo que optimiza el uso de los recursos económicos para los sistemas de salud.

En Chile, trabajos publicados por el grupo del Dr. Bannura mostraron que en pacientes sometidos a cirugía electiva de colon por vía abierta se presentaron estadías intrahospitalarias de 9,8 días si la cirugía se debía a enfermedad diverticular y de 11 días si se debía a cáncer colorrectal (110,111). El Dr. Boza, en su publicación en relación al tratamiento quirúrgico electivo del cáncer de colon, tuvo un promedio de hospitalización de 12 días (112). En cuanto al tránsito intestinal, un estudio publicado por el grupo de cirugía digestiva del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile reportó que para cirugía abierta por enfermedad diverticular los pacientes tuvieron resolución del íleo postoperatorio al 4^{to} día y primera deposición al 7^{mo} día (113). En ninguno de los estudios anteriores se utilizó el *Protocolo ERAS*.

En Chile, solo el equipo de cirugía coloproctológica del Hospital Militar ha publicado buenos resultados implementado los aspectos anestésicos y quirúrgicos del *Protocolo ERAS* para resección de colon por vía abierta (114). En este estudio, el Dr. Espíndola realizó un ensayo clínico prospectivo no aleatorizado aplicando un *Protocolo ERAS* (sin carga de hidratos de carbono preoperatorios) y lo comparó con una serie de pacientes ya operados con cuidados tradicionales. Demostró que utilizando el *Protocolo ERAS* es posible reducir la estadía hospitalaria de más de 7 días a 4-5 días postoperatorios. Además el 97% de los enfermos que se operó con el *Protocolo ERAS* presentó tránsito intestinal para gases en las primeras 48 horas y el 87% primera defecación entre el 2^{do} y 3^{er} día, mientras que con cuidados tradicionales el 73% de los enfermos presentaban primera defecación entre el 6^{to} y 7^{mo} día postoperatorio. Hay que destacar que en este

protocolo hubo realimentación precoz postoperatoria pero no se realizaron intervenciones nutricionales para evitar el ayuno preoperatorio prolongado como la administración de líquidos con hidratos de carbono vía oral 2 a 3 horas previo a la cirugía a pesar de que esta es una de las piedras angulares del *Protocolo ERAS*.

1.7 INTERVENCIONES NUTRICIONALES EN EL PROTOCOLO ERAS

1.7.1 Ayuno preoperatorio: historia y guías actuales

La historia que hay detrás del “dogma del ayuno preoperatorio” ha sido extensamente estudiado y publicado por Maltby (115). En esta revisión bibliográfica histórica, que parte desde 1847 con los primeros libros publicados de anestesiología describe cómo la tradicional indicación de “nada por boca” o “régimen cero” desde la media noche, buscaba evitar la broncoaspiración de sólidos o líquidos (Síndrome de Mendelson) durante la inducción anestésica. El reporte de casos de broncoaspiración en cirugías de urgencia, llevó a incluir el ayuno preoperatorio como un “dogma” que se extrapoló a cirugías electivas sin contar con la evidencia científica que lo respaldara.

En las últimas 2 décadas, hemos sido testigos de un gran número de estudios que han desafiado y transformado la creencia de que todo paciente sin comorbilidad que va a ser sometido a cirugía electiva debe estar en ayuno total desde la media noche. En 1995 Soride y cols. publicaron el primer metanálisis en el que se concluye que la ingesta de líquidos por vía oral es segura si se realiza hasta 2 horas antes de la cirugía (116). Posteriormente en 2003, una revisión de 22 ensayos clínicos con 2270 pacientes publicada en Cochrane Database encontró que en pacientes saludables (sin incluir embarazadas) que van a cirugía electiva no hubo casos de aspiración o regurgitación, ni

tampoco hubo evidencia de un mayor volúmen gástrico residual o mayor pH gástrico cuando se comparó pacientes a los que se les administró líquidos 90-180 minutos antes de la cirugía Vs pacientes en ayuno desde la media noche (34). Incluso sabemos hoy en día que en pacientes con comorbilidades ASA IV-V que van a cirugía de emergencia la broncoaspiración es infrecuente y de baja mortalidad (1 por 71829 pacientes) (117).

Actualmente la guías de ayuno preoperatorio para cirugía electiva de múltiples sociedades de anestesiología a nivel mundial permiten la ingesta de alimentos sólidos livianos (un pan tostado y un bebestible) hasta 6 horas preoperatorias y de líquidos claros (agua, jugo de fruta sin pulpa, bebidas carbonatadas, te o café) hasta 2 horas preoperatorias (36,118,119). Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones y la evidencia de los beneficios metabólicos de evitar el ayuno preoperatorio prolongado, la implementación de estas guías es muy baja e incluso son vistas con resistencia y escepticismo (120). Por ejemplo, un estudio reciente en Londres con 200 pacientes programados a diferentes procedimientos quirúrgicos demostró un ayuno preoperatorio para sólidos en promedio de 12 horas (rango de 5 a 21 horas) y para líquidos en promedio 7 horas (rango de 1 a 21 horas) a pesar de que los pacientes estaban programados para cirugía a primera hora en la mañana (121). Es común que en la mayoría de servicios quirúrgicos se presenten retrasos en el ingreso de los pacientes a la sala de operaciones, por lo tanto el dogma de “nada por boca” desde la media noche puede prolongarse a 16-18 o incluso 24 horas (122).

1.7.2 Efectos metabólicos del ayuno

La respuesta metabólica al ayuno comienza cuando se termina la fase post-absortiva, en general 4-6 horas después de la última comida o tras el ayuno de una noche. En ese momento las concentraciones plasmáticas de glucosa y de insulina se encuentran en el nadir de su ciclo de 24 horas y la glucemia se mantiene estable gracias a la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. Durante la fase temprana del ayuno, es decir las primeras 16 horas, los sustratos gluconeogénicos son el lactato (proveniente del músculo, eritrocito y médula renal), la alanina (del músculo esquelético) y el glicerol (del tejido adiposo). En esta fase, la mayoría de la glucosa producida es metabolizada por el cerebro y otra parte por el eritrocito y la médula renal (tejidos dependientes de glucosa). Las bajas concentraciones de glucosa e insulina llevan a proteólisis neta del músculo esquelético, liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y formación de cuerpos cetónicos que pasan a ser la fuente energética del músculo, tejido adiposo y también cerebro (123). La fase tardía del ayuno comienza después de 16 horas, a partir de ese momento el glucógeno hepático se comienza a agotar y la glucosa se obtiene casi exclusivamente a través de la gluconeogénesis. Después de 24 horas de ayuno, las reservas de glucógeno hepático están virtualmente depletadas y la baja relación insulina:glucagón estimula intensamente la producción de sustratos gluconeogénicos a expensas de proteólisis muscular para obtener alanina y glutamina, además de lipólisis con alta producción de ácidos grasos no esterificados. La gluconeogénesis en esta etapa se realiza a expensas de músculo esquelético y dado que el cerebro requiere cerca 100-120 gramos de glucosa por día, la pérdida de músculo esquelético por proteólisis puede ser tan alta como: 210 gramos de proteínas al día (ya que no todos los aminoácidos son

gluconeogénicos: 1,75 g de proteína debe ser metabolizada para obtener 1 g de glucosa) (124).

1.7.3 Ayuno preoperatorio, estrés quirúrgico y resistencia a la insulina postoperatoria

La resistencia a la insulina (RI) es un estado metabólico que se caracteriza por la reducción en la respuesta de las acciones biológicas de la insulina tanto en tejidos periféricos como en el hígado, favoreciendo la hiperglucemia (125). Aproximadamente el 25% de las personas sanas y cerca del 85% de los diabéticos tipo 2 son resistentes a la insulina (126). Si bien es cierto la RI es una anomalía metabólica crónica que caracteriza al Síndrome Metabólico, también se presenta transitoriamente en estados como el ayuno, los traumatismos y en la fase postoperatoria de cualquier procedimiento quirúrgico (127-130).

Estudios en voluntarios sanos han demostrado que la RI se presenta a partir de 24 horas de ayuno (130-133) y aunque el mecanismo celular que lleva a este estado metabólico aun no ha sido completamente elucidado, se cree que su génesis se debe a que las bajas concentraciones plasmáticas de insulina producen un aumento de los ácidos grasos no esterificados en plasma y baja actividad de los receptores GLUT-4 a nivel muscular, lo que en conjunto produce la disminución de la captura de glucosa por el músculo (131,134,135). Por lo tanto, si un paciente está programado para una cirugía y se encuentra en la fase tardía del ayuno (mas de 16 horas), el paciente será operado bajo un estado de RI preoperatoria que favorecerá la hiperglucemia postoperatoria.

La RI también se puede presentar como parte de la *Respuesta Metabólica al Estrés* en el trauma (128), quemaduras (129) y la sepsis (136,137). Al igual que cualquier traumatismo, la cirugía desencadena en el organismo una respuesta refleja automática mediada por el sistema nervioso autónomo (Simpático) y por el sistema endocrino (Eje Hipotálamo - Hipófisis - Glándula Suprarrenal) aumentando la producción de catecolaminas y glucocorticoides respectivamente. Esta respuesta integrada y coordinada se conoce como *Respuesta Metabólica al Estrés* y se caracteriza por modificaciones en el tono cardiovascular, patrón respiratorio, disfunción gastrointestinal, depresión inmune, reacción inflamatoria y alteraciones del metabolismo intermediario que llevan a un estado de *Resistencia a la Insulina Postoperatoria* (RIP) (138).

Varios estudios realizados en sujetos sanos no diabéticos que fueron llevados a cirugía electiva no complicada han demostrado reducciones en la sensibilidad a la insulina hasta del 50% durante el postoperatorio (40,139-145). Este estado de RIP se traduce metabólicamente en mayores concentraciones de glucosa e insulina plasmática secundario a una menor tasa de transporte de glucosa al interior de las células (144). Brandi y cols. estudiaron 7 sujetos que tenían una Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa normal, antes y después de una hemicolectomía izquierda electiva no complicada (143). En el postoperatorio estos pacientes presentaron todas las manifestaciones de la *Respuesta Metabólica al Estrés*: aumento del gasto energético, hipercatabolismo proteico, incremento de hormonas de estrés agudo (cortisol, glucagón, prolactina, hormona de crecimiento) y eliminación urinaria de catecolaminas. Todos estos cambios se asociaron

con un incremento de 8 veces en los requerimientos de insulina para mantener la euglicemia durante 24 horas de nutrición parenteral, en comparación con los requerimientos de insulina en el preoperatorio. Por lo tanto, lo que demuestra la evidencia actual es que el impacto que tiene el estrés quirúrgico sobre el metabolismo intermediario se expresa a través de un estado de RIP a nivel hepático y muscular (menor transporte y oxidación de glucosa al interior de las células), mayores concentraciones plasmáticas de glucosa (hiperglucemia) y una mayor dependencia de la oxidación de grasas y proteólisis como fuente energía (146,147).

La RIP entendida como una alteración del metabolismo intermediario, secundario a la *Respuesta Metabólica al Estrés* es importante para el pronóstico del paciente quirúrgico ya que se ha determinado que esta RIP es un marcador de estrés quirúrgico (147,148) que se relaciona con la magnitud de la cirugía realizada (149) y ha demostrado ser un factor independiente que empeora el pronóstico del paciente quirúrgico y prolonga su estadía hospitalaria (150,151) dado que la hiperglucemia postoperatoria como consecuencia de la RIP incrementa la morbilidad y mortalidad postoperatoria de manera significativa (152,153).

1.7.4 Líquidos enriquecidos con hidratos de carbono por vía oral para evitar el ayuno preoperatorio prolongado

La RI en los pacientes quirúrgicos es un estado de “estrés metabólico” que se puede presentar antes de la cirugía como respuesta al ayuno preoperatorio prolongado (APP) (130-133) y también como parte de la *Respuesta Metabólica al Estrés* durante el

postoperatorio (138). La RI pre y postoperatoria favorece la hiperglucemia postquirúrgica, lo cual se asocia a mayores tasas de morbimortalidad postoperatoria y estadías hospitalarias más prolongadas (152,153). Por lo tanto, en las últimas 2 décadas se han desarrollado una serie de estudios que exploran la posibilidad de alimentar al paciente hasta pocas horas antes de la cirugía, evitar el ayuno prolongado y operarlo en un estado postprandial buscando una respuesta metabólica más favorable después del estrés quirúrgico.

Los primeros estudios que demostraron que el APP tenía efectos negativos sobre la respuesta metabólica y hemodinámica posterior a un estrés fueron realizados en 1945, comparando ratas en ayuno Vs alimentadas que eran sometidas a hemorragias, isquemia intestinal o sepsis (154). Estos estudios mostraron que el estado metabólico del animal (Ayuno Vs Alimentado) antes de ser sometido al evento estresante, estaba relacionado con su desenlace final, por ejemplo las ratas alimentadas tenían menores pérdidas de nitrógeno, mejor respuesta hemodinámica al shock y menor mortalidad después de ser sometidas al estrés (155-163). Aunque los mecanismos celulares y moleculares que explican estos resultados no son completamente entendidos se han propuesto varias teorías. La preservación del glucógeno hepático en los animales alimentados permitiría una mayor liberación de glucosa al torrente sanguíneo después de una hemorragia, el estado hiperosmolar resultante favorecería un balance hemodinámico más rápido manteniendo estable el volumen plasmático circulante, la función cardíaca y el flujo sanguíneo periférico (155,156,158,159,164). Adicionalmente, se cree que los mayores depósitos de glucógeno hepático en las ratas alimentadas disminuiría los requerimientos

de sustratos gluconeogénicos provenientes del músculo (alanina - glutamina) y por consiguiente preservaría la masa y fuerza muscular antes y después del estrés (154, 163). Por último, las ratas alimentadas tendrían una mayor integridad de la barrera intestinal lo cual las protegería de la translocación bacteriana bajo condiciones de estrés (154,161,162).

Los primeros estudios realizados en humanos fueron desarrollados a principio de los años 90's y tenían como objetivo principal, administrar cargas de hidratos de carbono intravenosas durante el preoperatorio buscando producir los mismos cambios metabólicos que suceden después de comer un desayuno típico, es decir, generar una liberación de insulina después del ayuno de una noche (165). Este objetivo se logró con altas dosis de glucosa intravenosa (infusiones a 5mg/kg/min) con lo cual se demostró una reducción de la RIP del 50% pero con alta incidencia de tromboflebitis (142,154). Debido a esta complicación, posteriormente se desarrolló una solución líquida para ser administrada por vía oral, con la suficiente cantidad de hidratos de carbono (maltodextrina al 12,6%) para generar la misma liberación de insulina que sucede después de ingerir una comida estándar y además isosmolar para que tuviera un vaciamiento gástrico rápido similar al agua (145,154). Hoy en día, esta bebida isosmolar (265 mOsm/L) y enriquecida con hidratos de carbono (12,6%) se ha probado en mas de 6000 pacientes administrándose durante el preoperatorio y se ha demostrado que tiene un vaciamiento gástrico total a las 2 horas de haber sido ingerida (166), por lo cual no aumenta el riesgo de broncoaspiración (39,43,45,141,167-170) y presenta múltiples efectos beneficiosos para el paciente, entre ellos: (i) reduce la RIP periférica

(140,141,171) y hepática (42,167); (ii) mantiene las reservas hepáticas de glucógeno (172); (iii) conserva la síntesis de glucógeno muscular (43,173); (iv) atenúa la proteólisis postoperatoria (42,45); (v) preserva la función muscular (43); (vi) bloquea la respuesta endocrina (140,171) y (vii) previene la inmunosupresión inducidas por la cirugía (169). Adicionalmente, varios estudios han demostrado que administrar una bebida rica en hidratos de carbono por vía oral preoperatoria disminuye la sed (39,169 170), el hambre (39) y la ansiedad (39) del paciente, disminuye las náuseas y vómitos postoperatorios (174) y disminuye hasta en un 20% la estadía hospitalaria (145,148).

La administración de esta solución líquida con hidratos de carbono por vía oral en el preoperatorio es una de las principales recomendaciones del *Protocolo ERAS* por sus múltiples efectos fisiológicos beneficiosos, sin embargo los mecanismos celulares y moleculares para reducir la RIP no se encuentran completamente elucidados. Las teorías actuales señalan que a nivel celular la RI perioperatoria sería una alteración metabólica que se manifiesta como producto de la disfunción mitocondrial en músculo esquelético secundario a estrés oxidativo (175). Estudios recientes han demostrado que la disminución en la RIP después de usar cargas de hidratos de carbono por vía oral, podría ocurrir secundario a cambios en la expresión de genes, síntesis de proteínas, cambios en la vía de señalización de la insulina y en la beta oxidación mitocondrial. En pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con previa administración de líquidos enriquecidos con hidratos de carbono vía oral se les encontró 4 veces menos expresión de mRNA para la Piruvato Deshidrogenasa Kinasa 4 (PDK4) ($p < 0,001$) y 44% menos expresión proteica de PDK4 ($p < 0,05$) (176). La PDK4 es una enzima que inhibe al

complejo de la Piruvato Deshidrogenasa a nivel mitocondrial y por lo tanto disminuye la oxidación de glucosa a nivel celular (177). La RIP en gran medida se debe a una disminución en la captura de glucosa secundaria a una disminución en su oxidación, por lo tanto, es posible que la disminución de la expresión genética y síntesis proteica de la PDK4 sea uno de los mecanismos celulares a través de los cuales actúan los hidratos de carbono vía oral preoperatorios. Otro estudio aleatorizado con 52 pacientes que fueron llevados a cirugía electiva colorrectal demostró que la carga con hidratos de carbono por vía oral preoperatoria incrementó la actividad de la tirosina kinasa y la expresión de la fosfatidil inositol 3 kinasa y proteína kinasa B, estas son enzimas fundamentales en la vía de señalización de la insulina y el aumento en su actividad disminuye la RIP (178). Finalmente, otra hipótesis plantea que la beta oxidación excesiva e incompleta durante el ayuno altera la homeostasis de la carnitina favoreciendo la disfunción mitocondrial y RIP (179). Un estudio recientemente publicado por Awad y cols. propone que la carga con hidratos de carbono preoperatorios por vía oral, produciría una disminución en la beta oxidación secundario al aumento en los niveles plasmáticos de insulina, disminuyendo la RIP que resulta de la disfunción mitocondrial por una beta oxidación excesiva e incompleta (179).

La mayoría de estos estudios moleculares se realizan con pocos pacientes y aunque los hidratos de carbono preoperatorios por vía oral se han asociado con efectos fisiológicos beneficiosos como la reducción de la RIP, aun hace falta comprobar si su administración *per sé* puede mejorar objetivos clínicos como morbilidad y mortalidad postoperatoria (154). Un reciente metanálisis publicado en 2012 por Li y cols. que incluyó 22 ensayos

clínicos aleatorizados con 1919 pacientes concluyó que el uso de líquidos enriquecidos con hidratos de carbono por vía oral preoperatorios parece una conducta segura y que podría atenuar la RIP en comparación con placebo, pero la baja calidad de los estudios por tamaños de muestra pequeños sugiere que aun hacen falta estudios de mayor envergadura y rigurosidad científica (180). A pesar de esto, la administración de cargas de hidratos de carbono por vía oral preoperatoria es hoy en día una de las principales recomendaciones del *Protocolo ERAS* y actualmente es aceptado en las guías de ayuno preoperatorio de múltiples sociedades de anestesiología a nivel mundial.

1.7.5 Líquidos enriquecidos con hidratos de carbono vía oral preoperatorios en casos especiales: Resistencia a la Insulina – Síndrome Metabólico.

La RI es un estado metabólico en el que se requiere una mayor concentración de insulina de la normal para obtener una respuesta cuantitativamente normal, es decir que existe una reducción en la respuesta de las acciones biológicas de la insulina tanto en hígado como en tejidos periféricos (125). Aproximadamente el 25% de las personas sanas y cerca del 85% de los diabéticos tipo 2 son resistentes a la insulina, siendo la principal anormalidad metabólica que caracteriza al Síndrome Metabólico (126). A pesar de que el gold standard para medir sensibilidad a insulina es el Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico, este se reserva solo para estudios de investigación por su complejidad y naturaleza invasiva. En la práctica clínica, el método más comúnmente utilizado para medir la sensibilidad a la insulina es a través del índice HOMA (Homeostasis Model Assesment) que consiste en aplicar una fórmula matemática:

$[GB \times IB] / 405$; en donde GB= Glucosa Basal, IB= Insulina Basal, 405= Constante. Se considera que el paciente presenta RI cuando el índice HOMA es $>2,5$ (126).

Datos obtenidos del estudio descriptivo US NHANES-3 donde se realizó un seguimiento por 12 años de 5511 sujetos no diabéticos, demostró que el índice HOMA estaba asociado de manera independiente con todas las causas de mortalidad en sujetos con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ (181). Un estudio realizado por Sato y cols. en 2010 en el que realizaron el Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico intraoperatorio durante una cirugía cardíaca demostró que por cada unidad de disminución de sensibilidad a la insulina intraoperatoria (mg/kg/min) hubo un incremento en la incidencia de complicaciones mayores, infecciones y mortalidad postoperatoria. Además, una disminución en la sensibilidad a la insulina del 50% durante el postoperatorio se asoció con un aumento del riesgo entre 5-6 veces para complicaciones mayores y de 10 veces para infecciones graves (182). Esta evidencia sugiere que practicar una cirugía en un paciente con Resistencia Insulínica (sin importar su causa, síndrome metabólico, ayuno, etc) aumenta la probabilidad de presentar un mayor número de complicaciones postoperatorias.

Las cargas de hidratos de carbono por vía oral preoperatorias se han venido estudiando con el objetivo de evitar el APP y reducir la RIP, sin embargo, en la mayoría de estos estudios se han excluido a sujetos con patologías como el síndrome metabólico o los diabéticos tipo 2, a pesar de que hoy en día en la práctica clínica, la epidemia de la obesidad hace que muchos de los pacientes que van a cirugía electiva presenten un estado de RI crónico.

En nuestro conocimiento, solo existe un estudio publicado por Can y cols. en 2009 (183) en el que comparó las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, cortisol y residuo gástrico, antes y después de una carga de hidratos de carbono preoperatoria entre un grupo de pacientes sin RI Vs pacientes con RI (medida por HOMA). Este estudio demostró que los pacientes con RI que recibieron la carga de hidratos de carbono preoperatoria tuvieron un estado glucometabólico similar al grupo de pacientes sin RI y que no hubo diferencias en cuanto al volúmen ni pH del residuo gástrico entre los 2 grupos. Por lo tanto concluyeron que tanto los sujetos con RI como sin RI se benefician del uso de líquidos enriquecidos con hidratos de carbono por vía oral preoperatoriamente, sin aumentar el riesgo de broncoaspiración.

1.7.6 Líquidos enriquecidos con hidratos de carbono vía oral preoperatorios en casos especiales: Diabetes Mellitus Tipo 2

En general, los pacientes diabéticos mal controlados tienen un alto riesgo de presentar alteraciones en el control glicémico postoperatorio y por lo tanto un mayor riesgo de complicaciones cuando son sometidos a una cirugía (184). Por esta razón, algunos autores han sugerido evitar en los diabéticos el uso de las cargas de hidratos de carbono preoperatorias y además por la sospecha de que puedan presentar un vaciamiento gástrico mas retardado (185).

Existen datos contradictorios en cuanto al vaciamiento gástrico en los diabéticos, por ejemplo, según estudios de corte transversal el vaciamiento gástrico es mas lento en

aproximadamente el 30-50% de los pacientes diabéticos de larga data de evolución cuando se comparan con controles sanos (186). Sin embargo, también se ha reportado que el vaciamiento gástrico es más rápido en los diabéticos tipo 2 en los primeros años de enfermedad (186). Adicionalmente, existe evidencia de que los diabéticos que presentan complicaciones como neuropatía periférica tendrían un vaciamiento gástrico retardado para sólidos pero no para líquidos (187). Por lo tanto, es difícil establecer una recomendación en cuanto al uso de los líquidos enriquecidos con hidratos de carbono por vía oral en el preoperatorio de estos pacientes.

En nuestro conocimiento, existen publicadas 2 investigaciones que han estudiado el uso de cargas de hidratos de carbono por vía oral administradas en el preoperatorio en diabéticos. Breuer y cols. en 2006 publicaron que pacientes ASA III-IV que eran diabéticos tipo 2 no insulino requirentes y sin complicaciones, llevados a cirugía cardíaca electiva, tuvieron un vaciamiento gástrico normal de la solución enriquecida con hidratos de carbono administrada en el preoperatorio (170). Por su parte, Gustafsson y cols. en 2008 compararon el vaciamiento gástrico y las concentraciones de glucosa plasmática por 3 horas después de una carga de hidratos de carbono en 3 grupos de pacientes: diabéticos en manejo con dieta o hipoglicemiantes orales, diabéticos insulino requirentes y sujetos sanos (188). Encontraron que los sujetos diabéticos bien controlados (HbA1c <7%) no tuvieron retraso en el vaciamiento gástrico ni alteraciones del control glicémico tras la administración de líquidos enriquecidos con hidratos de carbono en comparación con el grupo de sujetos sanos. Por lo tanto, el *Protocolo ERAS* actualmente considera que tal como lo recomiendan las guías de ayuno preoperatorio, es

seguro administrar líquidos claros enriquecidos con hidratos de carbono 2 a 3 horas antes de cirugía en sujetos diabéticos tipo 2 bien controlados. Aun queda pendiente investigar si las cargas de hidratos de carbono preoperatorias en sujetos diabéticos tienen los mismos efectos metabólicos y en la recuperación postquirúrgica como sucede en los sujetos no diabéticos.

1.7.7 Realimentación postoperatoria precoz

El manejo tradicional de la nutrición postoperatoria en cirugías donde se ha dejado una anastomosis, se ha caracterizado por mantener al paciente en ayuno, con una sonda nasogástrica para descompresión y nutrición a través de suero glucosado intravenoso hasta que se resuelva espontáneamente el íleo postoperatorio (retorno de ruidos hidroaéreos y paso de gases o deposiciones por ano). Una vez que se da la recuperación de la función del tracto gastrointestinal, se inicia lentamente la administración de alimentos líquidos muy bajos en nutrientes (agua, té, gelatinas, etc.) y según la tolerancia del paciente se progresa en consistencia hasta llegar a una alimentación sólida. Este manejo nutricional en el postoperatorio se ha practicado de manera tradicional y rutinaria por años, bajo la creencia de que reduce las náuseas, vómitos, neumonía aspirativa y la dehiscencia de la anastomosis (5). Sin embargo, en la literatura actual, un creciente número de ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis sugieren que la realimentación precoz por vía digestiva desde el primer día postoperatorio no trae consigo eventos adversos y por el contrario puede disminuir las infecciones postoperatorias, estadía hospitalaria y mortalidad (86,189,190). El más reciente metanálisis publicado por Osland y cols. en 2011, incluyó 15 ensayos clínicos

aleatorizados con 1240 pacientes y demostró que la realimentación precoz (con líquidos o sólidos calóricamente importantes), administrada desde el primer día postoperatorio y proximal a la anastomosis, disminuye significativamente las complicaciones postoperatorias (191).

Es común que el paciente que se presenta a cirugía digestiva se encuentre previamente desnutrido (192) lo cual es un factor de riesgo para mala cicatrización de las heridas y aumento en la morbi-mortalidad postoperatoria (193). Estudios en animales y en humanos han demostrado que mantener el ayuno durante el postoperatorio disminuye el contenido de colágeno en la cicatriz de la anastomosis (194,195) y la calidad de la cicatrización (196), mientras que la realimentación precoz, mantiene el trofismo intestinal (197) e incrementa el contenido de colágeno y la fuerza de la cicatriz anastomótica (198,199). A la fecha, ningún estudio o metanálisis ha demostrado que la realimentación precoz (con líquidos o sólidos), proximal o distal a la anastomosis, aumente el riesgo de dehiscencia, por el contrario existe una tendencia a disminuirla (191).

Los líquidos claros (agua, té, café, jugo de frutas sin pulpa), se han establecido clásicamente como el primer alimento para reiniciar la ingesta oral postoperatoria, tanto en la realimentación precoz como en la realimentación tradicional (200). Sin embargo, actualmente no existe sustento científico que avale esta conducta, además de que su aporte nutricional es prácticamente nulo y por lo tanto no ofrecen ningún beneficio para controlar la RI y el catabolismo proteico que se presenta durante el postoperatorio

(138). Lo anterior hace suponer que la realimentación con líquidos claros sin calorías, retrasa el aporte de nutrientes y por lo tanto podría empeorar la respuesta metabólica a la cirugía.

En las últimas décadas, varios estudios han demostrado que los pacientes quirúrgicos pueden tolerar la realimentación precoz con líquidos enriquecidos con hidratos de carbono o SNO, fórmulas enterales o directamente con alimentos sólidos. Por ejemplo, Soop y cols. demostraron que realizando una realimentación precoz con nutrición enteral vía sonda nasoyeyunal en cirugía colorrectal, se logran controlar la RIP y mantener el balance nitrogenado sin riesgo de presentar hiperglicemia postoperatoria (201). Por lo tanto, se considera que realimentar precozmente al paciente con líquidos o sólidos que provean un adecuado aporte de nutrientes afecta positivamente reduciendo el déficit calórico y modulando la Respuesta Metabólica al Estrés en los días inmediatamente posteriores a la cirugía.

Actualmente el *Protocolo ERAS* propone que si el paciente ha recibido un manejo perioperatorio multimodal con carga de hidratos de carbono preoperatorios, control óptimo del dolor con AET baja en opioides, prevención de náuseas y vómitos, movilización precoz, etc. puede empezar a recibir líquidos con SNO el mismo día quirúrgico y un régimen de alimentos sólidos con 1200 a 1500 calorías a partir del primer día postoperatorio (14).

2. HIPÓTESIS

En pacientes candidatos a cirugía electiva para resección de colon y recto superior por vía abierta, es posible disminuir los días de estadía postoperatoria siguiendo un Protocolo de Recuperación Postoperatoria Mejorada con Intervenciones Nutricionales Perioperatorias que incluyan la administración de una solución líquida enriquecida con hidratos de carbono preoperatorios y realimentación postoperatoria precoz.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el impacto de un Protocolo de Recuperación Postoperatoria Mejorada con Intervenciones Nutricionales Perioperatorias sobre la estadía postoperatoria en cirugía electiva para resección de colon y recto superior por vía abierta.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

En pacientes con cirugía electiva para resección de colon y recto superior por vía abierta manejados con un Protocolo de Recuperación Postoperatoria Mejorada con Intervenciones Nutricionales Perioperatorias:

1. Evaluar la aceptación y tolerancia de una solución líquida enriquecida con hidratos de carbono durante el preoperatorio.
2. Evaluar el cumplimiento de la indicación de administrar una solución líquida enriquecida con hidratos de carbono durante el preoperatorio.
3. Evaluar la tolerancia a la realimentación digestiva en el postoperatorio inmediato.
4. Evaluar la tolerancia a la progresión de la realimentación digestiva postoperatoria.

5. Comparar estos pacientes con un grupo histórico sometido a la misma cirugía pero con manejo perioperatorio tradicional sin intervención nutricional, en los siguientes parámetros:
 - a. Tiempo de estadía hospitalaria
 - b. Duración del íleo postoperatorio
 - c. Complicaciones y mortalidad postoperatoria
6. Evaluar la factibilidad y adherencia a la implementación de un Protocolo de Recuperación Postoperatoria Mejorada con Intervenciones Nutricionales Perioperatorias en un hospital universitario.
7. Detectar cuales son las dificultades para la implementación de un Protocolo de Recuperación Postoperatoria Mejorada con Intervenciones Nutricionales Perioperatorias en un hospital universitario.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Ensayo Clínico Prospectivo No Aleatorizado.

4.2 SUJETOS

Enfermos sometidos a cirugía resectiva de colon y recto superior por vía abierta en el HCUCH por orden de llegada y de forma consecutiva, previa autorización del paciente a través de la firma del consentimiento informado.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Hombres y mujeres mayores de 18 años portadores de patología colorrectal con indicación de cirugía electiva por vía abierta.

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del protocolo a pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica en diálisis, diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 insulinorequiriente.
- Antecedente de gastroparesia de cualquier etiología.
- Antecedente de reflujo gastroesofágico diagnosticado
- Antecedentes de gastrectomía total, parcial o pancreatoduodenectomía.
- Ocurrencia de paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar intraoperatoria.
- Cirugías de recto medio e inferior y cirugías donde se realizó ostomía.
- Cirugía de urgencia.
- Cirugía por vía laparoscópica.

4.5 VARIABLES

4.5.1 Variables Independientes

- Edad: Años cumplidos.
- Género: Masculino/Femenino.
- Previsión: Isapre/Fonasa.
- Estado Nutricional Preoperatorio: Evaluación Global Subjetiva (EGS) – Índice de Masa Corporal (IMC) peso/talla² – Albúmina plasmática – Linfocitos Totales
- Tolerancia a una solución líquida enriquecida con hidratos de carbono preoperatorios: definida como ingestión de la totalidad de la solución sin vómitos, dolor ni distensión abdominal.
- Realimentación Postoperatoria Precoz: definida como Inicio de solución líquida enriquecida con hidratos de carbono por vía oral en las primeras 48 horas postoperatorias.
- Buena tolerancia a la realimentación: definida como capacidad de ingerir al menos el 50% del régimen indicado sin vómitos, dolor ni distensión abdominal.
- Progresión en la Realimentación: Aumento progresivo en la consistencia del régimen Líquido – Licuado – Liviano sin permanecer mas de 48 horas en un mismo tipo de régimen.
- Grado Alto de Adherencia al Protocolo: Cumplimiento $\geq 80\%$ de las recomendaciones
- Grado Medio de Adherencia al Protocolo: Cumplimiento entre 50-79% de las recomendaciones
- Grado Bajo de Adherencia al Protocolo: Cumplimiento $< 50\%$ de las recomendaciones

4.5.2 Variables Dependientes

- Tiempo de Estadía Postoperatoria: Días de estadía en el hospital posterior a la cirugía.
- Número de Complicaciones Postoperatorias: Cantidad de complicaciones después de la cirugía.
- Tipo de Complicaciones Postoperatorias: Complicaciones médicas o quirúrgicas posterior a la cirugía agrupadas en infecciosas, broncopulmonares, cardiovasculares, neurológicas, fistulas y misceláneas.
- Presencia de Complicaciones Postoperatorias Graves: definidas como complicaciones postoperatorias médicas o quirúrgicas que requieren manejo en Unidad de Cuidados Intermedios o Cuidados Intensivos o la Reoperación del paciente.
- Duración del Íleo Postoperatorio: medido como días desde la cirugía hasta el inicio de ruidos hidroaéreos intestinales y días desde la cirugía hasta el inicio de paso de gases por ano.
- Mortalidad Postoperatoria: Muerte del paciente durante la estadía hospitalaria.

4.5.3 Variables de Control

- Consejería prequirúrgica: Explicar en que consisten todas las intervenciones a realizar antes, durante y después de la cirugía y el papel activo del paciente para su recuperación.
- Evitar el uso de laxantes preoperatorios de rutina: Utilizar la preparación mecánica del colon a discreción del cirujano tratante y según evolución clínica del paciente.

- Prevención de hipotermia con calentamiento activo durante cirugía: Utilizar mecanismos activos para evitar la hipotermia durante la cirugía como líquidos intravenosos calientes y dispositivos de calefacción en cama operatoria y frazadas
- Monitorizar la volemia con línea arterial: Utilizar línea arterial para evaluar y manejar el equilibrio hídrico del paciente durante la cirugía y en intermedio quirúrgico.
- Incisión transversa y corta: Utilizar una incisión transversa y corta para el procedimiento quirúrgico abierto.
- Epidural baja en opioides: Utilizar analgesia vía epidural baja en opioides durante el postoperatorio.
- Evitar el uso de sonda nasogástrica de rutina: Utilizar la sonda nasogástrica a discreción del cirujano tratante y según evolución clínica del paciente.
- Evitar el uso de drenajes de rutina: Utilizar drenajes quirúrgicos a discreción del cirujano tratante y según hallazgos intraoperatorios.
- Retirar líquidos intravenosos al 2^{do} día postoperatorio: Retiro de aporte de líquidos intravenosos al 2^{do} día postoperatorio.
- Retirar sonda vesical al 2^{do} día postoperatorio: Retiro de sonda vesical al 2^{do} día postoperatorio.
- Retirar analgesia epidural al 2^{do} día postoperatorio: Retiro de analgesia epidural al 2^{do} día postoperatorio.
- Movilización precoz: Inicio de kineterapia respiratoria y motora en las primeras 48 horas postoperatorias.

4.6 COMITÉ DE ÉTICA

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (acta de aprobación 054-20120001) y por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (acta de aprobación No. 28 del 27 de Junio de 2012 – certificado OAIC No. 545/12). Consentimiento informado aprobado en Versión 1 ver **Anexo 2**.

4.7 INTERVENCIONES REALIZADAS

Para conformar el grupo CONTROL se revisaron las fichas clínicas de pacientes operados de resección de colon por vía abierta durante el año 2011 y se elaboró la base de datos con las variables de interés para la comparación de grupos. Al protocolo quirúrgico y las intervenciones anestésicas y kinésicas de este grupo se les llamó protocolo TRADICIONAL. Este protocolo TRADICIONAL no incluía evaluación nutricional de los pacientes ni tampoco intervenciones nutricionales perioperatorias. De esta manera el grupo CONTROL quedó conformado por 26 pacientes.

A los pacientes ingresados a esta Tesis se les llamó grupo INTERVENCIÓN y se les aplicó un Protocolo de Recuperación Postoperatoria Mejorada (*Protocolo ERAS*) que incluyó intervenciones quirúrgicas, anestésicas, kinésicas y nutricionales. De esta manera el grupo INTERVENCIÓN quedó conformado por 15 pacientes.

Los protocolos utilizados en cada disciplina se describen a continuación:

4.7.1 Protocolo Quirúrgico

1. Aseptización de la piel con clorhexidina
2. Instalación de campos quirúrgicos
3. Laparotomía media supra e infraumbilical
4. Exploración por cuadrantes
 - **Hemicolectomía izquierda y resección anterior de recto:** se decola colon izquierdo hasta el ángulo esplénico, se identifican uréter izquierdo y vasos gonadales, se controla arteria mesentérica inferior con ligadura de vicryl y se secciona el vaso. Se define el límite de sección distal a 5 cm de la lesión y el límite de sección proximal a nivel de los vasos. Se secciona el límite distal con stappler tx-60 y el límite proximal con bisturí. Se elabora en cabo proximal una jareta de prolene y se instala anvil. Se realiza anastomosis termino terminal con stappler circular. Se realiza prueba neumática y revisión rectoscópica. Tubo de drenaje a pelvis. Cierre por planos.
 - **Hemicolectomía derecha:** se decola colon derecho e ileon terminal, se identifica duodeno y se desciende. Se identifican vasos ileocólicos, se controlan con ligadura de vicryl y se seccionan. Se definen límite proximal y distal. Se realiza anastomosis latero-lateral íleo transversa tipo Barcelona con stappler lineal. Cierre por planos.
5. Anticoagulación con Dalteparina (Fragmin) – 5000 U subcutáneo por día.
6. Suero Glucosado 10% - 500ml para 24 horas + Suero Fisiológico 2000cc Intravenoso (I.V) para 24 horas.
7. Suero Fisiológico 250cc + 300mg Ketoprofeno o 90mg de Ketorolaco + 4 gr Dipirona para 24 horas – I.V. a 10cc/hr.
8. Omeprazol 40mg I.V / día.
9. Ondansetron 4mg I.V cada 8 horas o Domperidona 10mg I.V cada 8 horas.

4.7.2 Protocolo Anestésico

1. Analgesia

- Catéter Peridural T6-T7
- Ketoprofeno 100 mg I.V
- Paracetamol 500 mg I.V c/8 hrs
- Solución Peridural Bupivacaina + Fentanilo 2 mcg/día - 5 ml/hr. Control por Unidad Dolor Agudo (UDA)
- Dosis por catéter: Solución A especial 10 ml 30 minutos antes del término de la cirugía. Continuar con infusión Peridural 4-6 ml/hr

2. Invasión

- Sonda Foley
- Línea arterial

3. Anestesia

Inducción

- Remifentanil TCI
- Lidocaina 2% 20 mg
- Propofol 2 mg/Kg
- Cisatracurio 2 ED 95

Mantención

- Remifentanil TCI
- Isoflurano Sobre MAC Awake

4. Volúmen

- Restringido mantenido según Delta Variación de Pulso (Límite umbral 15%)
- Aporte de solución fisiológica y balanceada (Ringer Lactato)

5. Antibióticos

- Metronidazol + Ceftriaxona I.V

6. Antieméticos

- Dexametasona 4 mg I.V
- Ondansetron 4 mg I.V

7. Metabólico

- Control de Temperatura con calentamiento activo y control horario con hemoglucotest.
- Manejo hiperglicemia intraoperatorio y postoperatorio con insulina cristalina I.V con objetivo de hemoglucotest entre 140 -180 mg/dl

4.7.3 Protocolo Kinésico

1. Día 0 - Día quirúrgico

Técnicas de Reexpansión pulmonar:

- Ejercicios respiratorios autoasistido
- Maniobras de Compresión/Descompresión
- Entrenamiento con Incentivador Inspiratorio

Técnicas de Permeabilización de Vía Aérea:

- Educar y entrenar mecanismo de Tos.
- Técnicas de fomento de Flujo Espiratorio

Ejercicios de prevención de efectos del Reposo Prolongado:

- Movilización Activo-Asistida Extremidades
- Ejercicios autoasistidos de movilización de tronco

2. Día 1 Postoperatorio

Readaptación al Ortostatismo:

- Verticalización con faja abdominal.

Técnicas de Reexpansión Pulmonar

Técnicas de Permeabilización Vía Aérea

Ejercicios de Movilización Activa:

- Activos de tronco
- Activo-resistidos de extremidades

3. Día 2 Postoperatorio hasta el Alta

Ejercicios activos en posiciones de alta funcionalidad

- Deambulación por pasillo
- Ejercicios activos en bipedestación
- Subir/Bajar escaleras

Técnicas de Reexpansión Pulmonar

Técnicas de Permeabilización Vía Aérea

Ejercicios de Movilización Activa

4.7.4 Protocolo de Intervención Nutricional Perioperatoria

1. Manejo Preoperatorio en Pacientes que se Hospitalizan desde el Día Anterior para Cirugía en la Mañana Siguiete - Evitar el Ayuno Prolongado -

- Explicar claramente en qué consiste el Protocolo de Intervención Nutricional Perioperatoria, invitar a participar y firmar el consentimiento informado para ingresar al estudio.
- Realizar la valoración del estado nutricional (EGS – IMC).
- Suministrar como alimentación régimen liviano hasta la media noche antes de la cirugía (1800 Kcal/día: 65% hidratos de carbono + 15% proteínas + 20% grasas).
- Administrar a beber la noche previa a la cirugía 800 ml de agua con hidratos de carbono en forma de maltodextrina al 12,5% (Nessucar®). Beber en 1 hora.
- Administrar a beber 3 horas antes de la cirugía 400 ml de agua con hidratos de carbono en forma de maltodextrina al 12,5% (Nessucar ®). Beber en 30 minutos.

2. Manejo Preoperatorio en Pacientes que se Hospitalizan el Mismo Día para Cirugía en la Tarde - Evitar el Ayuno Prolongado -

- Explicar claramente en qué consiste el Protocolo de Intervención Nutricional Perioperatoria, invitar a participar y firmar el consentimiento informado para ingresar al estudio.
- Realizar la valoración del estado nutricional (EGS – IMC).
- Administrar a beber en la mañana 8-9 horas antes de la cirugía 800 ml de agua con hidratos de carbono en forma de maltodextrina al 12,5% (Nessucar®). Beber en 1 hora.
- Administrar a beber 3 horas antes de la cirugía 400 ml de agua con hidratos de carbono en forma de maltodextrina al 12,5% (Nessucar ®). Beber en 30 minutos.

3. Manejo Postoperatorio – Realimentación Precoz –

- 12 horas posterior a la cirugía (sea realizada en la mañana o en la tarde), iniciar alimentación digestiva con un volumen de 500ml y máximo 1000ml de una solución líquida con hidratos de carbono al 20% fraccionado en pequeños volúmenes y durante 12 horas (400-800 Kcal: 100% hidratos de carbono).
- El primer día postoperatorio progresar a régimen líquido fraccionado con un volumen total de 1500 ml (307 Kcal/día: 90% hidratos de carbono + 5% proteínas + 5% grasas).
- El segundo día postoperatorio progresar a régimen papilla fraccionado con un volumen libre (1700 Kcal/día: 55% hidratos de carbono + 15% proteínas + 30% grasas).
- El tercer día postoperatorio progresar a régimen liviano hasta el alta (1800 Kcal/día: 65% hidratos de carbono + 15% proteínas + 20% grasas).

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para evaluar si las variables tenían distribución normal se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks.

Las variables con distribución normal se expresaron como promedio y desviación estándar.

Las variables sin distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico.

Para la comparación de variables con distribución normal se utilizó la prueba T de Student de variables independientes.

Para la comparación de variables sin distribución normal se utilizó el Test de Wilcoxon.

Para la comparación de variables dicotómicas se utilizó el Test exacto de Fisher.

Se realizaron análisis de regresión logística bivariada y multivariada para determinar la relación, el sentido y la magnitud de las variables independientes respecto de la variable dependiente (estadía postoperatoria), expresados a través de Odds Ratio (OR). En ambos análisis se asumió como Éxito: Estadía Postoperatoria ≤ 5 días Vs Fracaso: Estadía Postoperatoria Prolongada > 5 días.

Se considero significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 10.0 y STATA versión 12.1.

5. RESULTADOS

Después de revisar las fichas clínicas de pacientes operados de resección de colon por vía abierta durante el año 2011, se elaboró una base de datos y se conformó el grupo CONTROL con 26 pacientes operados bajo el protocolo TRADICIONAL (intervención quirúrgica, anestésica y kinésica Sin Intervenciones Nutricionales).

En total se incluyeron 20 pacientes en el *Protocolo ERAS* (grupo INTERVENCIÓN) de los cuales 5 tuvieron que ser excluidos por presentar criterios de exclusión: 1 por perforación intestinal operada de urgencia antes de iniciar el protocolo, 2 por oostomía, 1 por cáncer de colon extendido a útero cirugía compleja que requirió histerectomía subtotal y 1 cirugía que solo comprometía el mesenterio por lo que no requirió resección colónica (**Gráfico 2**).

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo CONTROL y el grupo INTERVENCIÓN para variables clínicas como el género, la edad, Índice de Masa Corporal (IMC), ubicación de la patología (colon derecho o izquierdo), los diagnósticos preoperatorios, ni las comorbilidades. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos para las variables albúmina, hemoglobina, riesgo quirúrgico ASA y número de cirugías previas (**Tabla 1**).

En cuanto a la evaluación nutricional preoperatoria en el grupo INTERVENCIÓN se encontró que según la Evaluación Global Subjetiva (EGS) el 60% (9 sujetos) presentaban clasificación B (riesgo de desnutrición) y el 40% (6 sujetos) clasificación C (desnutrición). Al analizarlos por IMC se encontró que el grupo estaba eutrófico con promedio de IMC: $26,8 \text{ kg/m}^2 \pm 6,3 \text{ DE}$, ya que la mayoría del grupo eran adultos mayores (mediana de edad: 69 años - rango intercuartílico [62-77]). El promedio \pm DE de la albúmina fue de $3,6 \pm 0,4 \text{ g/dL}$ y la mediana y rango intercuartílico para linfocitos totales y hemoglobina fueron $1670 [1057-1905] \text{ cel/dL}$ y $13,4 [9,7-14,3] \text{ g/dL}$ respectivamente. De los 15 sujetos 3 presentaron desnutrición proteica visceral grado leve (Albúmina entre 3,0-3,4) y 2 sujetos grado moderada (Albúmina entre 2,5-2,9). 6 sujetos presentaron anemia (2 hombres con hemoglobina menor a $<13 \text{ g/dL}$ y 4 mujeres con hemoglobina $<12 \text{ g/dL}$).

No hay datos de EGS en el grupo CONTROL. De los 26 sujetos solo se encontraron valores de albúmina en 16 sujetos con promedio \pm DE: $3,2 \pm 0,6 \text{ g/dL}$. La mediana y rango intercuartílico para linfocitos totales en 13 sujetos fue $1462 [819-2064] \text{ cel/dL}$ y para hemoglobina en 16 sujetos fue $10,6 [8,3-12,6] \text{ g/dL}$, encontrándose que los niveles de albumina y hemoglobina fueron significativamente inferiores al compararlos con el grupo INTERVENCIÓN.

5.2 ADHERENCIA AL PROTOCOLO ERAS E INTERVENCIONES NUTRICIONALES

El *Protocolo ERAS* incluyó 21 intervenciones en el campo quirúrgico, anestésico, kinésico y nutricional. De estas intervenciones, la mayoría ya se llevaban a cabo rutinariamente

en el protocolo TRADICIONAL excepto las intervenciones nutricionales y algunas anestésicas (**Tabla 2**).

Se evaluaron las 21 intervenciones del *Protocolo ERAS* tanto en el grupo CONTROL como en el grupo INTERVENCIÓN y se encontró adherencia global al protocolo del 44,4% y 74% respectivamente con diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($p < 0,001$).

En cuanto a las intervenciones nutricionales para evitar el ayuno preoperatorio se cumplió con la administración de los hidratos de carbono preoperatorios 9 y 3 horas antes de la cirugía en el 73,3% y 100% de los pacientes respectivamente. En el postoperatorio, 12 de los 15 pacientes recibieron realimentación precoz con hidratos de carbono (maltodextrina al 20%) el mismo día de la cirugía, en 2 pacientes se inició realimentación con régimen líquido y en 1 paciente no se pudo iniciar realimentación el mismo día quirúrgico por inestabilidad hemodinámica. El día de inicio de realimentación del grupo INTERVENCIÓN fue en promedio 0,6 ($\pm 1,1$ DE) es decir el mismo día quirúrgico a diferencia del grupo CONTROL en que se iniciaba en promedio la realimentación al día 3,3 ($\pm 1,4$ DE) con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Solo 1 paciente no toleró el régimen líquido ya que presentó como complicación postoperatoria una hemorragia digestiva alta (HDA). Este paciente presentaba una hernia diafragmática no pesquisada preoperatoriamente que tuvo como complicación una úlcera de Cameron y requirió reoperación para su resolución, por lo tanto no recibió régimen papilla ni liviano según lo protocolizado y estuvo hospitalizado por 31 días. Hubo 3 pacientes que no

toleraron el régimen papilla (1 paciente por íleo postoperatorio y 2 pacientes por dolor abdominal). En la paciente que tuvo íleo postoperatorio se mantuvo con régimen líquido hasta el 7^{mo} día postoperatorio y posteriormente se paso a liviano. En 1 de las pacientes que tuvo dolor abdominal se progresó mas lento en la realimentación recibiendo régimen papilla del 3^{er} al 6^{to} día postoperatorio y posteriormente se paso a liviano. Y la 3^{ra} paciente que no toleró la realimentación con régimen papilla tuvo múltiples complicaciones medicas y quirúrgicas (fistula ascítica, delirium, neumonía nosocomial), requirió alimentación por sonda nasointestinal y falleció a los 17 días postoperatorios. Además hubo 5 pacientes que no recibieron el régimen papilla [3 pacientes progresaron rápidamente desde régimen líquido a liviano por buena evolución clínica, 1 paciente solo recibió régimen líquido hasta el alta por falta de cumplimiento de la indicación médica y 1 paciente no lo recibió por presentar HDA – Ulcera de Cameron (ya descrito)]. De los 15 pacientes solo hubo 3 que no recibieron el régimen liviano según lo protocolizado (ya descritos). En cuanto a la progresión de los regímenes alimentarios durante la realimentación precoz, el 60% de los pacientes tuvo una adecuada progresión pasando por inicio de realimentación precoz con solución líquida con hidratos de carbono, régimen líquido, régimen papilla hasta llegar a régimen liviano (**Tabla 3**).

Las intervenciones que mostraron mayor adherencia y tuvieron significancia estadística en el grupo INTERVENCIÓN fueron: Información y Consejería Prequirúrgica ($p < 0,001$) - Administración de Hidratos de Carbono 9 horas previo a cirugía ($p < 0,001$) - Administración de Hidratos de Carbono 3 horas previo a cirugía ($p < 0,001$) - Analgesia con Epidural Baja en Opioides ($p < 0,001$) - Prevención de Hipotermia con Calentamiento

Activo ($p < 0,001$) - Monitorizar la Volemia con Línea Arterial ($p = 0,002$) - Realimentación Precoz ($p = 0,001$), Movilización Precoz ($p = 0,047$) y Auditorias ($p < 0,001$) **(Tabla 2)**.

5.3 RESULTADOS POSTOPERATORIOS

Se encontró una disminución de 1,5 días de estadía postoperatoria en el grupo INTERVENCIÓN vs el grupo CONTROL sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,436$) **(Tabla 4)**.

Con respecto a la duración del íleo postoperatorio se encontró una disminución del tiempo para el inicio de ruidos hidroaéreos (RHA) en el grupo INTERVENCIÓN vs el grupo CONTROL con significancia estadística ($p = 0,029$). También se encontró disminución en el tiempo para el inicio de paso de gases por ano en el grupo INTERVENCIÓN en comparación con el grupo CONTROL sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa en esta variable **(Tabla 4)**.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo CONTROL y el grupo INTERVENCIÓN en el número de complicaciones medicas ni quirúrgicas, reoperaciones ni tampoco en la mortalidad **(Tabla 4)**.

A través de un análisis de regresión logística bivariada se encontró que las variables independientes que tuvieron relación estadísticamente significativa en la reducción de la estadía postoperatoria (OR protector) fueron: Información y Consejería Prequirúrgica ($p = 0,044$), Administración de Hidratos de Carbono 3 horas previo a cirugía ($p = 0,044$),

Prevención de Hipotermia con Calentamiento Activo ($p=0,021$), Analgesia con Epidural Baja en Opioides ($p=0,022$) y la Realimentación Precoz ($p=0,018$) **(Tabla 5)**.

Posteriormente en el análisis de regresión logística multivariada se encontró que la única variable independiente que mantuvo relación estadísticamente significativa con la estadía postoperatoria fue la Realimentación Precoz siendo protectora OR 0,21 [0,04-0,93] $p=0,041$ y explicando el 8,7% de la varianza de la estadía postoperatoria. El resto de variables del protocolo que fueron estadísticamente significativas en la regresión logística bivariada dejaron de serlo en el análisis de regresión logística multivariada **(Tabla 6)**.

Para evaluar el efecto de la adherencia al protocolo sobre la estadía postoperatoria se conformaron 3 grupos según el grado de adherencia al Protocolo (Alta $\geq 80\%$ - Media 50-79% - Baja $< 50\%$) y se realizó una regresión logística bivariada en donde se encontró que el Alto Grado de Adherencia al Protocolo tuvo un efecto protector contra la estadía postoperatoria prolongada (> 5 días) OR 0,09 [0,00-0,88] significativo ($p=0,03$) en comparación con el grado de adherencia Media o Baja **(Tabla 7)**.

6. DISCUSIÓN

Desde la última década del siglo XX se ha intentado implementar estrategias multimodales destinadas a mejorar y acelerar la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía electiva estableciendo un manejo multidisciplinario que se conoce como *Protocolo ERAS* (14). En este contexto, las intervenciones nutricionales perioperatorias incluyen evitar el ayuno preoperatorio prolongado al administrar líquidos con hidratos de carbono pocas horas antes del acto quirúrgico y una realimentación posterior precoz, las cuales han demostrado en cirugía colorrectal, reducir la estadía postoperatoria (145,148). Sin embargo, la implementación rutinaria y protocolizada de estas intervenciones, aun en la actualidad, no se lleva a cabo en la mayoría de servicios quirúrgicos (120-122). En Chile, solo el Servicio de Coloproctología del Hospital Militar de Santiago ha publicado la implementación de estrategias de tipo *ERAS* pero que no incluyeron la intervención nutricional preoperatoria (114). En el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, también se aplican rutinariamente la mayoría de las estrategias propuestas por el *Protocolo ERAS* pero sin la intervención nutricional preoperatoria ni algunas de tipo anestésico. En esta Tesis, se pretendió evaluar la implementación completa de un *Protocolo ERAS* en cirugía colorrectal abierta y el impacto de las diferentes intervenciones sobre la estadía postoperatoria.

Utilizando un ensayo clínico prospectivo no aleatorizado y tomando como grupo CONTROL a un grupo histórico de pacientes ya operados con cuidados tradicionales, se encontró que la implementación del *Protocolo ERAS* con intervenciones nutricionales

perioperatorias logró una disminución de 1,5 días en la estadía postoperatoria: grupo INTERVENCIÓN (5 días) Vs el grupo CONTROL (6,5 días) sin alcanzar la significancia estadística ($p=0,436$). Esta tendencia a la reducción en días de estadía postoperatoria fue superior a la reportada en un estudio similar realizado por Gustafsson y cols. (202), en donde lograron reducir 1 día de estadía postoperatoria también sin alcanzar significancia estadística. Aunque la disminución de 1,5 días de estadía reportada en esta Tesis y otros estudios no sea estadísticamente significativa, los análisis de Costos vs Beneficios reportan disminuciones entre US\$980 a US\$2240, sin afectar la satisfacción del paciente (109,203,204).

El estudio de Gustafsson y cols. (202) cuenta con 953 pacientes y destaca que los mejores resultados postoperatorios se logran a medida que mejora la adherencia al *Protocolo ERAS*, por lo que se presume que aumentando el tamaño muestral en el grupo INTERVENCIÓN y la adherencia al *Protocolo ERAS* >90%, se podría conseguir que nuestra disminución de días de estadía postoperatoria alcance la significancia estadística.

En un análisis mas detallado del impacto que se logró sobre la estadía postoperatoria, se encontró que el 53,3% de los pacientes del grupo INTERVENCIÓN tuvieron una estadía postoperatoria ≤ 5 días en comparación con el grupo CONTROL en donde solo 30,7% de los pacientes tuvieron el alta antes del 5^{to} día postoperatorio. Estos hallazgos son similares a los reportados por Espíndola y cols. (114), quien aplicando un *Protocolo ERAS*

sin carga de hidratos de carbono preoperatorios, logró el alta en la mayoría de sus pacientes entre el 4^{to}-5^{to} día postoperatorio.

Dentro de la literatura nacional, varios estudios (111-113) reportan estadías postoperatorias mucho mas prolongadas: 10 a 12 días, cuando se realiza cirugía abierta para cáncer de colon con cuidados tradicionales, mientras que la estadía postoperatoria para esta misma cirugía cuando se realiza por vía laparoscópica es de 4-6 días (113,205). Por lo tanto estos hallazgos sugieren que cuando una cirugía colorrectal se realiza por vía abierta con un *Protocolo ERAS*, podría tener una estadía postoperatoria similar a la que se observa cuando la misma cirugía se realiza por vía laparoscópica.

El íleo postoperatorio se ha definido como la “ausencia de motilidad intestinal coordinada después de una intervención quirúrgica, que limita el tránsito intestinal efectivo y la tolerancia a la realimentación por vía digestiva” (206). En general, su duración corresponde “al tiempo que transcurre desde la cirugía hasta el paso de gases o deposiciones por ano y hasta que se logra una realimentación por vía digestiva que permite mantener un buen estado de hidratación por lo menos por 24 horas” (206). Se ha reportado que en cirugía colorrectal con cuidados tradicionales, la duración del íleo postoperatorio es de 4-5 días lo cual puede ser reducido a 2-3 días a través de la aplicación de un *Protocolo ERAS* (6). En este estudio se encontró que el 100% de los pacientes del grupo INTERVENCIÓN tuvieron motilidad intestinal, evaluada mediante ruidos hidroaéreos (RHA) al 1^{er} día postoperatorio en comparación con el 84,6% de los pacientes en el grupo CONTROL. Además el 49,9% de los pacientes operados con el

Protocolo ERAS tuvieron tránsito intestinal para gases al 1^{er} día postoperatorio en comparación con el 37,4% del grupo CONTROL. Por lo tanto, hubo una disminución significativa en el tiempo de inicio de RHA (1 días CONTROL Vs 0 días INTERVENCIÓN $p=0,029$) y no significativa para el tiempo de inicio de expulsión de gases por ano (2,2 días CONTROL vs 2,0 días INTERVENCIÓN $p=0,359$). Es probable que se haya encontrado significancia estadística solamente para la disminución en el tiempo de inicio de RHA dado que esta es una variable objetiva y categorizada como presencia o ausencia de un hallazgo clínico a la auscultación abdominal mientras que la expulsión de gases por ano es una variable subjetiva y percibida por el paciente según su estado de vigilia.

Es importante destacar que ninguna de las intervenciones nutricionales que fueron aplicadas en el *Protocolo ERAS* y que llevaron a la disminución tanto de los días de estadía postoperatoria como de la duración del íleo postoperatorio, aumentaron el número de complicaciones, reoperaciones ni mortalidad postoperatoria, e incluso el porcentaje de complicaciones tuvo una tendencia a la disminución de 30,7% en el grupo CONTROL a 26,6% en el grupo INTERVENCIÓN ($p=0,536$).

Aunque se encontró que el grupo CONTROL y el grupo INTERVENCIÓN se diferenciaban en que hubo mayor cantidad de pacientes con riesgo quirúrgico ASA 2 en el grupo CONTROL y mayor cantidad de pacientes con antecedente de 1 o 2 cirugías previas en el grupo INTERVENCIÓN, el análisis estadístico mostró que estas diferencias clínicas no tuvieron impacto sobre la estadía postoperatoria.

La literatura reporta prevalencias de desnutrición que suelen afectar entre 30-60% de los pacientes con cáncer colorrectal dependiendo del método utilizado para evaluar el estado nutricional y también del tipo de tumor, estadio de la enfermedad y el tipo de terapia antineoplásica utilizada (207-209). En esta Tesis se evaluó el estado nutricional a través de la Evaluación Global Subjetiva (EGS) y se determinó que en el grupo INTERVENCIÓN el 100% de los pacientes presentaban compromiso de su estado nutricional (60% con Riesgo de Desnutrición y 40% con Desnutrición), además 33,3% tuvieron compromiso proteico visceral y 40% síndrome anémico crónico. En el grupo CONTROL se encontró menor albúmina ($p=0,022$) y hemoglobina preoperatoria ($p=0,050$), por lo que podría especularse que este grupo presentaba mayor compromiso de su estado nutricional, sin embargo clínicamente no es posible saberlo porque antes del desarrollo de esta Tesis no se realizaba la EGS de rutina. La prevalencia del Riesgo de Desnutrición del 60% encontrada en esta Tesis fue similar a la reportada por Abe Vicente y cols. en São Paulo, Brasil 53,3% (210), sin embargo, nuestra prevalencia de desnutrición (EGS: C) del 40% es muy superior a lo reportado por este y otros autores Abe Vicente y cols. en Brasil 13,3% (210), Faramarzi y cols. en Irán 19% (209) y Lopes y cols. en Portugal 0% (208) lo cual indica que es probable que nuestros pacientes están llegando al procedimiento quirúrgico en un estado mas avanzado de su enfermedad y es por esto que cobra importancia la realización de una adecuada evaluación nutricional preoperatoria buscando detectar los sujetos de mayor riesgo y realizar intervenciones nutricionales preoperatorias para disminuir la probabilidad de complicaciones postoperatorias (14,211).

Al evaluar el cumplimiento del protocolo nutricional durante la etapa preoperatoria se comprobó que es factible evitar el ayuno preoperatorio prolongado lo cual se refleja en que hubo un 100% de cumplimiento para la administración de la carga de hidratos de carbono 3 horas antes de la cirugía, con buena tolerancia y sin presentar complicaciones asociadas. Sin embargo, dado que en el 26,7% de los pacientes no se alcanzó a administrar la carga de hidratos de carbono a las 9 horas preoperatorias debido a hospitalizaciones muy cerca de la hora de la cirugía o por cambios en la hora del pabellón, es necesario mejorar la planificación y que el paciente sea hospitalizado con una anticipación mínima de 12 horas antes de la operación.

Durante la etapa postoperatoria también fue factible cumplir con el protocolo nutricional ya que se pudo iniciar la realimentación precoz con líquidos enriquecidos con hidratos de carbono desde el mismo día quirúrgico en el 80% de los pacientes. De los 3 pacientes en los cuales no hubo cumplimiento de la indicación, solamente en un caso fue debido a inestabilidad hemodinámica en el postoperatorio inmediato, en los otros dos pacientes no se siguió la indicación médica por desconocimiento del protocolo realimentándose directamente con régimen líquido de manera mas tardía. Esto refleja que para poder cumplir con la realimentación precoz del paciente es necesario trabajar en equipo de manera coordinada, para que el protocolo sea conocido y aplicado tanto por el cirujano tratante como por el personal de enfermería y nutrición que deben cumplir con la indicación médica. Nuestros hallazgos son concordantes con lo reportado en otros estudios (212), donde se ha demostrado que no es suficiente con tener un protocolo para lograr los cambios deseados en las conductas mas tradicionales, como evitar el ayuno

preoperatorio prolongado y administrar la carga de hidratos de carbono 2-3 horas antes de la cirugía, realizar la movilización precoz e incluso utilizar la analgesia peridural. Varios estudios han demostrado que no es sencillo implementar un *Protocolo ERAS* por primera vez en una institución, ya que se requiere de cierta experiencia, organización y adaptación del protocolo a los recursos con que cuenta cada establecimiento de salud (104,213,214).

El impacto que se tuvo con la realimentación precoz consistió en una disminución significativa ($p < 0,001$) del tiempo de ayuno postoperatorio de casi 3 días. Además, la gran mayoría de los pacientes tuvieron una adecuada tolerancia a la realimentación ya que tan solo un paciente no pudo ser realimentado debido a que presentó una hemorragia digestiva alta. Este paciente presentaba una hernia diafragmática no pesquisada preoperatoriamente que tuvo como complicación una úlcera de Cameron y requirió ser llevado nuevamente a cirugía para su resolución. En general, estos hallazgos nos demuestran que es factible realimentar con suplementos orales a este tipo de pacientes desde el mismo día quirúrgico sin aumentar las complicaciones.

Al progresar en la realimentación con el régimen licuado encontramos baja adherencia debido a que hubo falta de cumplimiento del protocolo, pasando de régimen líquido directamente a liviano por buena evolución clínica de los pacientes o por falta de cumplimiento de la indicación por el nutricionista. Además, de los 7 pacientes que recibieron el régimen licuado según lo protocolizado 3 tuvieron mala tolerancia por palatabilidad, íleo y dolor abdominal. En estas pacientes se progresó mas lento en la

realimentación según su evolución clínica diaria, se mantuvo el régimen líquido y se reinició el régimen licuado entre el 3er y 6to día para pasar después a régimen liviano al 7mo día. Teniendo en cuenta estos datos, la adecuada progresión en el régimen se logró en el 60% de los pacientes. Los protocolos de realimentación en la literatura son bastante diversos, algunos inician con líquidos claros, otros adicionan suplementos nutricionales orales, posteriormente pasan a “dieta de fácil digestión” y terminan en el régimen liviano, algunos protocolos tienen progresión según tolerancia del paciente y otros protocolos tienen esquemas fijos de alimentos para cada día postoperatorio (87,215,216). Al igual que en varios estudios donde se han realimentado pacientes con régimen líquido y rápidamente se pasa a alimentos sólidos desde el 2^{do} día postoperatorio (83,84,102,217), nuestros hallazgos sugieren que se podría escalar en la consistencia del régimen durante la realimentación, pasando directamente de la realimentación con líquidos al régimen liviano según la evolución clínica y apetito del paciente (218).

Según la revisión de fichas clínicas, antes de empezar esta Tesis ya se estaba cumpliendo con el 44,4% de las recomendaciones del *Protocolo ERAS* en el grupo CONTROL. Después de la intervención, se logró aumentar la adherencia a un 74% de cumplimiento de estas recomendaciones ($p < 0,001$). Esta mejoría en la adherencia del 29,6% se considera de gran importancia clínica ya que demuestra que si es factible implementar un *Protocolo ERAS* en un hospital universitario a pesar de su complejidad en términos de participación coordinada y simultánea de múltiples equipos de profesionales (cirugía, anestesiología, nutriología, enfermería, kinesiología). Esta buena adherencia al protocolo es incluso

superior a lo reportado recientemente por Gustafsson y cols. en Suecia (202), en donde a pesar de ser parte del grupo pionero que empezó a utilizar el *Protocolo ERAS* en Europa, en 2002 tan solo tenían una adherencia del 43,3% al protocolo y después de hacer un trabajo intensivo de relanzamiento y ajustes para mejorar su adherencia, 5 años después lograron aumentarla a 70,6%.

Al analizar las diferencias entre el grupo CONTROL y grupo INTERVENCIÓN mas allá de los aspectos nutricionales se encontraron diferencias significativas en varias intervenciones realizadas por el equipo de anestesia como la utilización de analgesia peridural baja en opioides, prevención de la hipotermia durante la cirugía con calentamiento activo del paciente y el uso de línea arterial para monitorizar la volemia. Estas diferencias se deben a que hasta antes de iniciar esta Tesis el departamento de anestesia no tenía protocolizado el manejo anestésico según las recomendaciones del *Protocolo ERAS* de manera uniforme para la totalidad de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal abierta. Para el desarrollo de esta Tesis se han aplicado las intervenciones anestésicas indicadas por el *Protocolo ERAS* a la totalidad de los pacientes (excepto en presencia de contraindicación médica) de manera coordinada con el resto de intervenciones que se incluyen en el protocolo global (quirúrgicas, nutricionales y kinésicas).

Dado que en la aplicación del *Protocolo ERAS* hubo diferencias estadísticamente significativas para intervenciones anestésicas, kinésicas y nutricionales entre el grupo CONTROL y el grupo INTERVENCIÓN, se realizaron análisis de regresión logística

bivariada y multivariada buscando evaluar el impacto de estas variables sobre la estadía postoperatoria. El análisis bivariado mostró que las variables independientes y protectoras contra la estadía postoperatoria prolongada fueron: (i) Consejería Preoperatoria, (ii) Administración de Hidratos de Carbono 3 horas Preoperatorias, (iii) Prevención de la Hipotermia con Calentamiento Activo del Paciente, (iv) Uso de Analgesia Epidural baja en Opioides y (v) Realimentación Precoz. Este hallazgo fue similar a lo publicado por Gustafsson y cols. (202) donde encontraron que las 2 variables independientes para reducir complicaciones y los síntomas que retrasan el alta fueron: (i) el control estricto de líquidos intravenosos y (ii) la administración de hidratos de carbono preoperatorios. En ese estudio determinaron que por cada litro de líquidos intravenosos que se administran en el postoperatorio, el riesgo de presentar síntomas que retrasan el alta aumenta 16% y el riesgo de presentar complicaciones 32%. En los pacientes en quienes se administró hidratos de carbono preoperatorios disminuyó en 44% el riesgo de presentar síntomas que retrasan el alta como náuseas, vómitos, mareos, diarrea y dolor (202). Habitualmente en estos estudios se analiza el impacto de cada intervención del *Protocolo ERAS* (por separado) sobre la estadía postoperatoria, sin embargo dado que todas las intervenciones buscan entre sí disminuir el estrés quirúrgico y el catabolismo postoperatorio una variable podría influenciar a la otra y viceversa. Por esta razón algunos autores sugieren evaluar el impacto del *Protocolo ERAS* según el grado de adherencia global al protocolo evidenciándose que a mayor grado de adherencia, se obtienen mejores resultados postoperatorios (202). En esta Tesis, efectivamente el análisis por grados de adherencia global al protocolo mostró que solo

cuando esta es mayor al 80% se constituye en un factor protector significativo para disminuir la probabilidad de estadía postoperatoria mayor a 5 días.

Al realizar el análisis multivariado con las intervenciones que tuvieron impacto sobre la estadía postoperatoria en el modelo bivariado, se encontró que la única variable que mantuvo significancia estadística y fue protectora (OR 0,21[0,04-0,93] $p=0,041$) contra la estadía postoperatoria prolongada fue la Realimentación Precoz, la cual por si sola, entre 8 variables explicaría el 8,7% de la varianza de la estadía postoperatoria (91,3% sería explicado por factores no incluidos en este modelo). Tal y como se ha reportado en revisiones sistemáticas y metanálisis (86,189,190), este hallazgo ratifica la importancia clínica que tiene la administración temprana de nutrientes en el postoperatorio de la cirugía colorrectal para acelerar la recuperación del paciente. De manera similar a lo realizado en esta Tesis, en un estudio retrospectivo con 336 pacientes de 7 hospitales de Canadá, Aarts y cols. (219) recientemente publicaron un análisis de regresión múltiple para evaluar cuales intervenciones del *Protocolo ERAS* estaban asociados de manera independiente con una estadía hospitalaria ≤ 5 días. Encontraron que la consejería preoperatoria, el control de líquidos intravenosos, la realimentación precoz y el retiro precoz de la sonda vesical tuvieron asociación independiente con la reducción en la estadía postoperatoria. Es posible que en esta Tesis, las variables que fueron estadísticamente significativas en el modelo bivariado no lograron mantener la significancia al plantear el modelo multivariado por el tamaño muestral.

En esta Tesis se encontró una reducción de 1,5 días en la estadía postoperatoria y la realimentación precoz resultó ser el factor protector mas importante contra la estadía postoperatoria prolongada sin aumentar las complicaciones, reoperaciones ni mortalidad postoperatoria, a pesar de esto y dado que la reducción en estadía postoperatoria no alcanzó la significancia estadística, no existe la evidencia suficiente para señalar que la intervención fue efectiva y por lo tanto se requeriría un estudio con un mayor número de pacientes para confirmar la hipótesis.

6.1 DEBILIDADES, DIFICULTADES Y APORTE PRINCIPAL

La principal debilidad de esta Tesis es que no es factible la aleatorización de los pacientes ya que desde el punto de vista ético no es posible ofrecerle a un grupo una cirugía utilizando un *Protocolo ERAS* y a otro grupo un Protocolo Tradicional que hoy día está demostrado presenta mayor riesgo de complicaciones y mayor estadía postoperatoria. Por lo tanto, la gran mayoría de estudios se hacen prospectivamente enrolando a los pacientes dentro del *Protocolo ERAS* y comparando con un grupo histórico en el cual se aplicaba el Protocolo Tradicional.

La mayor dificultad en el desarrollo de esta Tesis fue completar el tamaño de muestra propuesto ya que debido al gran número de criterios de exclusión hubo una pérdida del 25% de los pacientes enrolados. Adicional a esto, se debe tener en cuenta que en la actualidad, la mayoría de cirugías resectivas de colon y recto se realizan de preferencia por vía laparoscópica lo cual constituye otro de los criterios de exclusión de esta Tesis y por lo tanto se hizo mas lento aumentar el tamaño muestral.

El principal aporte de esta Tesis es que a la fecha este sería el primer trabajo de investigación en Chile en donde se implementa un *Protocolo ERAS* en cirugía colorrectal que incluye la administración de hidratos de carbono preoperatorios y que demuestra la importancia de la Realimentación Precoz como factor protector contra la estadía postoperatoria prolongada.

7. CONCLUSIONES

En el presente estudio, a través de la aplicación de un Protocolo de Intervención Nutricional Perioperatoria en cirugía colorrectal abierta se logró cumplir el Objetivo General de la Tesis y se encontró que:

En el grupo INTERVENCIÓN se logró una disminución de 1,5 días de estadía postoperatoria (sin significancia estadística), sin aumentar las complicaciones, reoperaciones ni mortalidad con respecto del grupo CONTROL.

Según lo esperado, hubo una reducción en la duración del íleo postoperatorio. En el grupo INTERVENCIÓN se encontró una reducción en el tiempo de inicio de ruidos hidroaéreos y también reducción aunque no significativa en el tiempo de inicio de expulsión de gases por ano en comparación con el grupo CONTROL.

No hubo aumento en el número de complicaciones, reoperaciones ni mortalidad postoperatoria con las intervenciones nutricionales que fueron aplicadas en el Protocolo.

Se cumplió con la indicación de administrar una solución líquida enriquecida con hidratos de carbono preoperatorios en el 100% de los pacientes. Según lo esperado, hubo una adecuada aceptación y tolerancia a la carga de hidratos de carbono y se logró prevenir el ayuno preoperatorio prolongado sin complicaciones.

Se logró la realimentación precoz en el 93,3% de los pacientes del grupo INTERVENCIÓN, realimentándolos desde el mismo día quirúrgico con adecuada tolerancia y progresión en los regímenes alimentarios y sin afectar negativamente su evolución clínica.

A pesar de la complejidad del protocolo, fue factible su implementación en un Hospital Universitario e incluso se logró aumentar la adherencia global de manera significativa desde 44.4% en el grupo CONTROL a 74% en el grupo INTERVENCIÓN.

Las intervenciones que tuvieron un impacto significativo protector contra la estadía postoperatoria prolongada en el modelo bivariado fueron: (i) Consejería Preoperatoria, (ii) la Administración de Hidratos de Carbono 3 horas Preoperatorias, (iii) la Prevención de la Hipotermia con Calentamiento Activo del Paciente, (iv) el uso de Analgesia Epidural baja en Opioides y (v) la Realimentación Precoz.

En el modelo bivariado y multivariado la única variable que tuvo un impacto estadísticamente significativo protector contra la estadía postoperatoria prolongada fue La Realimentación Precoz.

8. GRÁFICOS Y TABLAS

Gráfico 1

Intervenciones durante el Preoperatorio, Intraoperatoria y Postoperatorio del *Protocolo ERAS*.

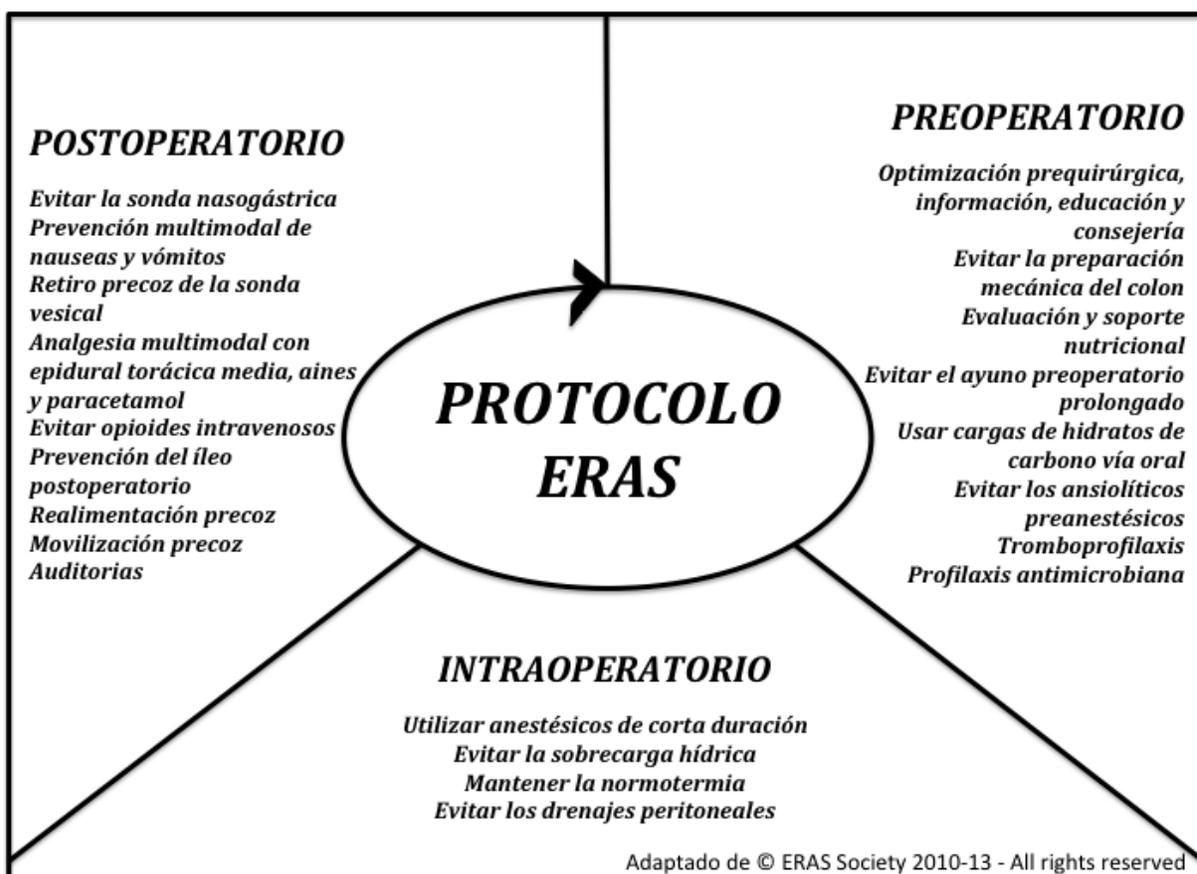
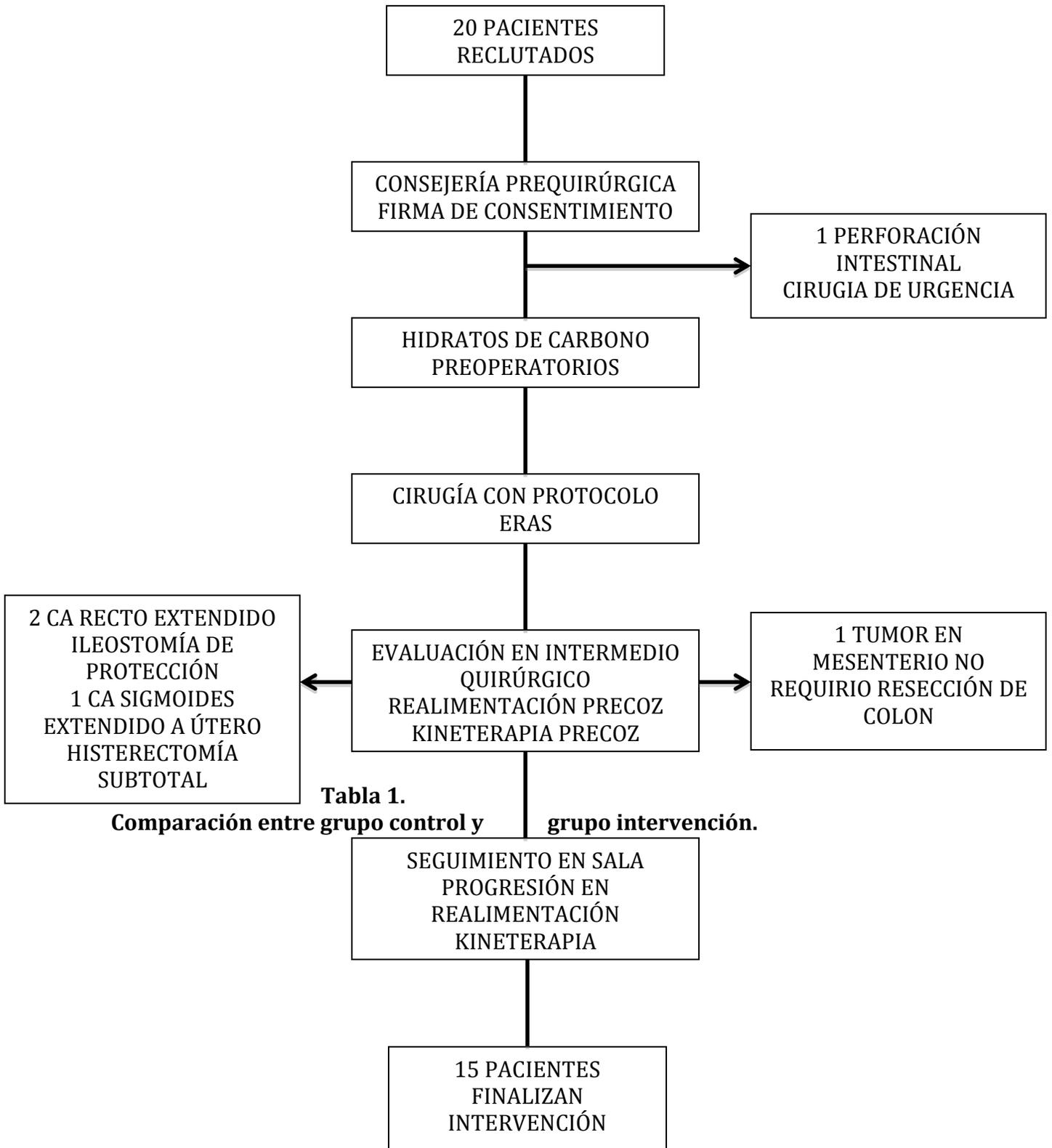


Gráfico 2

Flujograma del reclutamiento y exclusión de pacientes durante la aplicación del Protocolo ERAS.



	CONTROL (TRADICIONAL) <i>n</i> = 26	INTERVENCIÓN (ERAS) <i>n</i> =15	P-VALUE
GÉNERO (M/F)*	10/16	8/7	0,275
EDAD (AÑOS) ** p50[p25-p75]	72,5 [64,2-79,2]	69[62-77]	0,378
PREVISIÓN*			
FONASA	19	10	0,820
ISAPRE	6	5	
PARTICULAR	1	0	
IMC (X±DE)***	24,6 ± 4,2	26,8 ± 6,3	0,092
ALBÚMINA (X±DE)***	3,2 ± 0,60	3,6 ± 0,42	0,022
LINFOCITOS (cel/dL) ** p50[p25-p75]	1462 [819-2064]	1670[1057-1905]	0,662
HEMOGLOBINA (g/dL) ** p50[p25-p75]	10,6 [8,3-12,6]	13,4[9,7-14,3]	0,050
ASA* 1	3	7	0,014
2	20	5	
3	3	3	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL (+/-)*	12/14	7/8	0,614
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (+/-)*	0/26	1/14	0,366
CARDIOPATÍA CORONARIA (+/-)*	2/24	2/13	0,467
ARRITMIAS (+/-)*	1/25	1/14	0,604
DIABETES MELLITUS TIPO 2 (+/-)*	8/18	4/11	0,536
DISLIPIDIDEMIA (+/-)*	5/21	0/15	0,088
HIPOTIROIDISMO (+/-)*	3/23	1/14	0,533
ENF. RENAL CRONICA (+/-)*	0/26	2/13	0,128
MONORRENO (+/-)*	0/26	1/14	0,366
TEP EN TACO (+/-)*	0/26	1/14	0,366
DAÑO HEPÁTICO CRONICO (+/-)*	0/26	1/14	0,366
ALZHEIMER O DELIRIUM (+/-)*	0/26	1/14	0,366
CIRUGÍAS PREVIAS*			
NINGUNA	17	3	0,010
1 Y 2	7	11	
3 Y 4	2	1	
COLECISTECTOMÍA PREVIA (+/-)*	4/22	3/12	0,510
APENDICECTOMÍA PREVIA (+/-)*	3/23	4/11	0,207
HERNIORRAFIA PREVIA (+/-)*	1/25	3/12	0,130
HISTERECTOMÍA PREVIA (+/-)*	2/24	0/15	0,396
CESAREA PREVIA (+/-)*	1/25	1/14	0,604

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL PREVIA (+/-)*	0/26	1/14	0,366
HEMICOLECTOMÍA PREVIA (+/-)*	1/25	0/15	0,634
CÁNCER DE OVARIO OPERADO (+/-)*	0/26	1/14	0,366
QUISTE OVÁRICO OPERADO (+/-)*	0/26	2/13	0,128
NEFRECTOMÍA PREVIA (+/-)*	0/26	1/14	0,366
PROSTACTECTOMÍA (+/-)*	0/26	1/14	0,366
OOFORECTOMÍA (+/-)*	0/26	1/14	0,366
ESTERILIZACIÓN (+/-)*	0/26	1/14	0,366
LITOTOMÍA RENAL (+/-)*	0/26	1/14	0,366
PATOLOGÍA COLON (DERECHO/IZQUIERDO)*	10/16	8/7	0,275

* *Test exacto de Fisher*

** *Test de Wilcoxon*

*** *Prueba t de Student*

X±DE= promedio±desviación estándar; p50[p25-p75]= mediana[rango intercuartilico]; (+/-)= (presencia/ausencia)

M= Masculino; F= Femenino; IMC= Índice de Masa Corporal; ASA= Riesgo Anestésico; TEP= Tromboembolismo Pulmonar; TACO= Terapia Anticoagulante; ERAS= Recuperación Postoperatoria Mejorada.

Tabla 2

Adherencia al *Protocolo ERAS*.

	CONTROL (TRADICIONAL) <i>n</i> = 26	INTERVENCIÓN (ERAS) <i>n</i> =15	P-VALUE
CONSEJERÍA PREOPERATORIA (+/-)*	0/16	15/0	<0,001
EVITAR LAXANTES DE RUTINA (+/-)*	18/8	6/9	0,067
EVITAR SEDANTES PREOPERATORIOS (+/-)*	26/0	15/0	NA
HIDRATOS DE CARBONO 9 HRS PREOPERATORIAS (+/-)*	0/26	11/4	<0,001
HIDRATOS DE CARBONO 3 HRS PREOPERATORIAS (+/-)*	0/26	15/0	<0,001
PREVENCIÓN HIPOTERMIA CALENTAMIENTO ACTIVO (+/-)*	0/26	14/1	<0,001
MONITORIZAR VOLEMIA CON LINEA ARTERIAL (+/-)*	15/11	15/0	0,002
INCISIÓN TRANSVERSA Y CORTA (+/-)*	0/26	1/14	0,366
EPIDURAL BAJA EN OPIOIDE (+/-)*	0/26	11/4	<0,001
EVITAR SNG RUTINARIA (+/-)*	23/3	15/0	0,244
EVITAR DRENAJE RUTINARIO (+/-)*	12/14	6/9	0,479
PROFILAXIS TEP (+/-)*	26/0	15/0	NA
ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS(+/-)*	26/0	15/0	NA
PREVENIR NAUSEA/VÓMITO (+/-)*	26/0	15/0	NA
REALIMENTACIÓN PRECOZ (+/-)*	11/15	14/1	0,001
MOVILIZACIÓN PRECOZ (+/-)*	17/9	14/1	0,047
RETIRO SV 48 HRS POSTOPERATORIAS (+/-)*	16/10	5/10	0,078
RETIRO LIV 48 HRS POSTOPERATORIAS (+/-)*	8/18	1/14	0,076
RETIRO PERIDURAL 48 HRS POSTOPERATORIAS (+/-)*	17/9	7/8	0,200
PARACETAMOL ORAL AL SUSPENDER PERIDURAL (+/-)*	4/22	6/9	0,084
AUDITORIA (+/-)*	0/26	15/0	<0,001
ADHERENCIA GLOBAL AL PROTOCOLO FAST-TRACK**	44,4%	74,0%	<0,001

* *Test exacto de Fisher*

** *Prueba de Comparación de Proporciones*

NA= No Aplica; SNG= Sonda Nasogástrica; TEP= Tromboembolismo Pulmonar; SV= Sonda Vesical; LIV= Líquidos Intravenosos; ERAS=Recuperación Postoperatoria Mejorada

Tabla 3**Tolerancia a la carga de hidratos de carbono preoperatorios y a la realimentación postoperatoria precoz.**

GENERO	HIDRATOS DE CARBONO 9 HRS PREOP	HIDRATOS DE CARBONO 3 HRS PREOP	HIDRATOS DE CARBONO POSTOP	REGIMEN LÍQUIDO	REGIMEN LICUADO	REGIMEN LIVIANO
F	BT	BT	BT	BT	MT	MT
M	BT	BT	BT	BT	BT	BT
M	BT	BT	BT	BT	BT	BT
M	NR	BT	BT	BT	BT	BT
F	NR	BT	BT	BT	BT	BT
M	BT	BT	BT	BT	BT	BT
M	BT	BT	BT	BT	BT	BT
M	BT	BT	BT	BT	BT	BT
F	BT	BT	NR	BT	MT	NR
F	BT	BT	BT	BT	MT	BT
M	BT	BT	BT	MT	NR	NR
M	NR	BT	BT	BT	NR	BT
F	BT	BT	BT	BT	NR	NR
F	BT	BT	NR	BT	NR	BT
F	NR	BT	BT	BT	NR	BT

M=Masculino; F=Femenino; PREOP= Preoperatorios; POSTOP= Postoperatorios; BT= Buena Tolerancia; MT= Mala Tolerancia; NR= No Recibió

Tabla 4
Resultados de la aplicación del Protocolo ERAS.

	CONTROL (TRADICIONAL) <i>n= 26</i>	INTERVENCIÓN (ERAS) <i>n=15</i>	P-VALUE
ESTADÍA POSTOPERATORIA (DIAS)* p50[p25-p75]	6,5 [5-8]	5 [4-11]	0,436
DÍA DE INICIO DE RHA POSTOPERATORIOS* p50[p25-p75]	1 [0-1]	0 [0-1]	0,029
DÍA DE INICIO DE PASO DE GASES POR ANO POSTOPERATORIO (X±DE)**	2,2 (1,4)	2,0 (1,5)	0,359
DÍA DE REALIMENTACION (X±DE)**	3,3 (1,4)	0,6 (1,1)	<0,001
COMPLICACIONES (+/-)***	8/18	4/11	0,536
NÚMERO DE COMPLICACIONES^			
0	18	11	0,839
1	5	2	
2 o mas	3	2	
COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS (+/-)***	5/21	4/11	0,428
COMPLICACIONES MÉDICAS (+/-)***	4/22	2/13	0,620
COMPLIC. QUIRÚRGICAS***			
NINGUNA	21	11	0,276
PERITONITIS FECALOIDEA	3	0	
FISTULA ASCITICA	1	1	
ÍLEO POSTOPERATORIO	1	2	
HDA - ÚLCERA DE CAMERON	0	1	
COMPLIC. MEDICAS***			
SHOCK SEPTICO ABD. (+/-)	1/25	1/14	0,604
DELIRIO (+/-)	2/24	2/13	0,467
TEP (+/-)	1/25	0/15	0,299
NEUMONÍA INTRAHOSP. (+/-)	0/26	1/14	0,128
REOPERACIONES (+/-)***	3/23	2/13	0,613
MORTALIDAD (+/-)***	1/25	1/14	0,604

* *Test de Wilcoxon* - ** *Prueba t de Student* - *** *Test exacto de Fisher* -

^ *Test de Mann-Whitney*

X±DE= promedio±desviación estándar; p50[p25-p75]= mediana[rango intercuatílico]; (+/-)= (presencia/ausencia)

COMPLIC.= Complicaciones; ABD.= Abdominal; TEP= tromboembolismo pulmonar; HDA= Hemorragia Digestiva Alta; ERAS= Recuperación Postoperatoria Acelerada

Tabla 5**Regresión logística bivariada entre variables independientes estadísticamente significativas y estadía postoperatoria.**

	OR [I.C]	P-VALUE	R ²
CONSEJERÍA PREOPERATORIA	0,22 [0,05-0,95]	0,044	0,084
HIDRATOS DE CARBONO 9 HRS PREOPERATORIAS	0,48 [0,10-2,22]	0,354	0,016
HIDRATOS DE CARBONO 3 HRS PREOPERATORIAS	0,22 [0,05-0,95]	0,044	0,084
PREVENCIÓN DE HIPOTERMIA CON CALENTAMIENTO ACTIVO	0,15 [0,03-0,75]	0,021	0,116
MONITORIZAR VOLEMIA CON LINEA ARTERIAL	0,40 [0,08-1,85]	0,244	0,027
EPIDURAL BAJA EN OPIODES	0,12 [0,02-0,74]	0,022	0,121
REALIMENTACIÓN PRECOZ	0,15 [0,03-0,72]	0,018	0,126
MOVILIZACIÓN PRECOZ	0,88 [0,20-3,86]	0,875	0,0005

OR [I.C]= Odds Ratio - Intervalo de Confianza; R²= Coeficiente de correlación ajustado

Tabla 6**Regresión logística multivariada entre variables independientes estadísticamente significativas y estadía postoperatoria.**

	OR [I.C]	P-VALUE	R ²
REALIMENTACIÓN PRECOZ	0,21 [0,04-0,93]	0,041	0,087

OR [I.C]= Odds Ratio - Intervalo de Confianza; R²= Coeficiente de correlación ajustado

P-VALUE \geq 0,05= consejería preoperatoria; hidratos de carbono 9 hrs preoperatorias; hidratos de carbono 3 hrs preoperatorias; prevención de hipotermia con calentamiento activo; monitorizar volemia con línea arterial; epidural baja en opioides; movilización precoz.

Tabla 7**Regresión logística bivariada entre grados de adherencia al protocolo y estadía postoperatoria.**

ADHERENCIA AL PROTOCOLO	OR [I.C]	P-VALUE	R ²
GRADO ALTO	0,09 [0,00-0,88]	0,038	0,106
GRADO MEDIO	1,23 [0,32-4,70]	0,755	0,001
GRADO BAJO	2,50 [0,68-9,08]	0,164	0,036

OR [I.C]= Odds Ratio - Intervalo de Confianza; R²= Coeficiente de correlación ajustado

9. ANEXOS

Anexo 1

Protocolo ERAS para Cirugía Colorrectal. Gustafson y cols. 2012 (14).

<p><u>OPTIMIZACIÓN PREQUIRÚRGICA, INFORMACIÓN, EDUCACIÓN Y CONSEJERÍA</u></p> <p>Brindar información y consejería preoperatoria acerca del tipo de cirugía a realizar y su rol activo dentro de la recuperación. Suspender el consumo de tabaco y alcohol 4 semanas previas a la cirugía.</p>
<p><u>EVITAR LA PREPARACIÓN MECÁNICA DEL COLON</u></p> <p>No se recomienda utilizar de manera rutinaria preparación oral con laxantes para resecciones de colon. Excepto para cirugías de recto bajo donde se planea dejar ostomía.</p>
<p><u>CUIDADOS NUTRICIONALES PERIOPERATORIOS Y USO PREOPERATORIO DE CARGAS DE HIDRATOS DE CARBONO POR VÍA ORAL</u></p> <p>Se debe realizar screening nutricional y dar soporte nutricional preoperatorio a los pacientes desnutridos.</p> <p>El ayuno preoperatorio debe ser minimizado y permitir la ingesta de sólidos hasta 6 horas previo al inicio de la anestesia y administrarse una carga de hidratos de carbono por vía oral 2-3 horas preoperatorias.</p> <p>En pacientes diabéticos se debe usar la carga de hidratos de carbono preoperatorios en conjunto con su medicación hipoglicemiante habitual.</p>
<p><u>EVITAR EL USO DE ANSIOLÍTICOS PREANESTÉSICOS</u></p> <p>No se recomienda administrar rutinariamente en el preoperatorio sedantes de vida media corta o larga porque retrasan la recuperación postoperatoria.</p>
<p><u>PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA</u></p> <p>Se deben usar rutinariamente medias antiembólicas, sistemas de compresión intermitente y profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular. Se debería extender la profilaxis por 28 días en pacientes con cáncer colorrectal.</p>
<p><u>PROFILAXIS ANTIMICROBIANA Y PREPARACIÓN DE LA PIEL</u></p> <p>Utilizar antibióticos profilácticos 30-60 minutos antes de la cirugía contra gérmenes aeróbicos y anaeróbicos en dosis única. Podría repetirse la dosis según la vida media del antibiótico si la cirugía se prolonga. Realizar asepsia de la piel con clorhexidina.</p>

PROTOCOLO ANESTÉSICO ESTANDAR

Utilizar un protocolo anestésico estándar que permita una recuperación rápida. El anestesiólogo debe controlar el aporte de líquidos intravenosos, la analgesia y los cambios hemodinámicos para reducir la respuesta metabólica al estrés.

En cirugía abierta utilizar analgesia epidural torácica media con anestésico local + opioide en dosis baja. Utilizar agentes anestésicos de corta duración intravenosos o inhalados según protocolos locales. Evitar opioides de larga duración intravenosos.

INCISIÓN

Realizar preferiblemente incisiones transversas y cortas. Utilizar cirugía mínimamente invasiva cuando esté disponible la técnica laparoscópica

PREVENIR LA HIPOTERMIA INTRAOPERATORIA

Mantener la normotermia (>36°C) con líquidos intravenosos tibios y cama quirúrgica con calefacción.

EVITAR EL USO RUTINARIO DE DRENAJES PERITONEALES

No se recomienda su uso de rutina por falta de evidencia científica y porque limita la movilización del paciente en el postoperatorio

EVITAR EL USO RUTINARIO DE SONDA NASOGÁSTRICA

No se recomienda su uso de rutina. Si se instala una sonda nasogástrica durante la cirugía debe ser retirada antes de la recuperación de la anestesia.

PREVENCIÓN DE NAUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS

Prevenir y tratar las náuseas y vómitos postoperatorios de manera multimodal.

MANEJO DE LÍQUIDOS INTRAVENOSOS

Evitar la hipo/hipervolemia con coloides y cristaloides intraoperatorios guiado por mediciones de flujo para optimizar el gasto cardíaco. Utilizar vasopresores para la hipotensión asociada a la analgesia epidural. Utilizar la vía enteral para administrar líquidos y suspender los líquidos intravenosos tan pronto como sea posible.

RETIRO PRECOZ DE LA SONDA VESICAL

Se recomienda el uso rutinario de sonda vesical por 1-2 días postoperatorios. La sonda vesical se puede retirar a pesar del uso y duración de la analgesia por vía epidural torácica.

ANALGESIA POSTOPERATORIA MULTIMODAL

Mantener la analgesia por vía epidural torácica media por 48 horas para resecciones de colon y por 96 horas para cirugías pélvicas con anestésicos locales y dosis bajas de opioides. Usar dosis de rescate SOS según dolor. Adicionar paracetamol 4 g/día e iniciar AINES una vez se retire el catéter epidural. Adicionar opioides intravenosos solo si fallan otras medidas.

PREVENCIÓN DEL ÍLEO POSTOPERATORIO

Administrar analgesia epidural torácica continua por los primeros 2 días postoperatorios (anestésico local + opioide en dosis baja). Preferir cirugías laparoscópicas cuando se cuente con la técnica. Evitar la sobrecarga hídrica y el uso rutinario de SNG. Se recomienda usar goma de mascar, dosis bajas de laxantes como magnesio oral y alvimopan cuando se han utilizado opioides intravenosos.

NUTRICIÓN ENTERAL PRECOZ

No esperar a la resolución del íleo paralítico para iniciar la nutrición por vía digestiva. Iniciar régimen líquido desde el primer día postoperatorio asociado a suplementos nutricionales orales de 200 ml de 2 a 3 veces al día. Iniciar el régimen sólido tan pronto como sea posible. Se podría utilizar suplementos nutricionales orales para alcanzar metas de requerimientos. En pacientes desnutridos continuar los suplementos nutricionales orales por varias semanas.

MOVILIZACIÓN PRECOZ

Movilizar al paciente 2 horas fuera de la cama el día de la cirugía. Luego buscar movilizar mínimo 6 horas al paciente fuera de la cama a partir del primer día postoperatorio. La inmovilización prolongada en cama aumenta el riesgo de neumonía, resistencia insulínica y la debilidad muscular.

CRITERIOS PARA EL ALTA

1. Control del dolor con analgésicos orales.
2. Régimen liviano vía oral.
3. Sin líquidos intravenosos.
4. Movilización completa e independiente o por lo menos igual a su movilidad preoperatoria.
5. Deseos de ir a casa.

SEGUIMIENTO Y AUDITORIAS

Contactar telefónicamente al paciente 1 o 2 días después del alta. Controles postoperatorios entre 7-10 días postoperatorio y luego a los 30 días.

Realizar auditorias con los resultados, metas logradas y eventos adversos. Comparar con otras unidades que aplican *Protocolos ERAS*.

Anexo 2

Consentimiento informado. Versión 1. Mayo 2012.

Hospital Clínico – Universidad de Chile

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado Señor(a) el objeto de esta información es ayudarlo a tomar la decisión de aceptar o rechazar su participación en la investigación que a continuación se detallará y que se denomina:

“EVALUACIÓN DEL IMPACTO POSTOPERATORIO DE UN PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL PERIOPERATORIA EN CIRUGÍA COLOPROCTOLÓGICA”

INTRODUCCIÓN:

A usted se le realizará una cirugía abdominal de colon indicada por su médico tratante. Durante los periodos previos y posteriores a la cirugía los pacientes suelen quedar en ayuno prolongado, por este motivo y por la cirugía misma algunos pacientes pueden desarrollar resistencia a la insulina postoperatoria.

La resistencia a la insulina postoperatoria es una alteración del metabolismo que se caracteriza por el aumento en los niveles de azúcar en la sangre, secundario a un mal funcionamiento de la insulina como consecuencia del estrés generado por la cirugía.

A la fecha, se sabe que intervenciones como administrar líquidos con azúcares antes de la cirugía y volver a alimentarse rápidamente después de la cirugía permiten controlar la resistencia a la insulina postoperatoria, recuperar más rápido el tránsito intestinal, disminuir las complicaciones y los días de hospitalización.

Este estudio propone que usted reciba una solución con azúcares antes de la cirugía y realimentarlo precozmente después de la intervención, en conjunto con un protocolo de cirugía de colon y anestesiología habituales. Esta intervención podría disminuir las complicaciones postoperatorias, recuperar más rápido el tránsito intestinal y disminuir los días de hospitalización.

PROCEDIMIENTOS:

Usted será sometido a una intervención quirúrgica de colon previamente indicada por su médico tratante (el protocolo a realizar lleva el nombre de “cirugía tipo Fast-Track”).

Si su cirugía se realizará a primera hora en la mañana, se le administrará a beber en la noche antes de la cirugía una solución líquida con azúcares en un volumen de 800 ml y luego un volumen de 400 ml del mismo líquido con azúcares 3 horas antes de la cirugía.

Si su cirugía se realizará en la tarde, se le administrará a beber en la mañana antes de la cirugía una solución líquida con azúcares en un volumen de 800 ml y luego un volumen de 400 ml del mismo líquido con azúcares 3 horas antes de la cirugía.

Durante la cirugía un anestesista entrenado y que participa del estudio realizará el protocolo anestésico habitual.

En el postoperatorio, 12 horas después de la cirugía se le iniciará alimentación por la boca con una solución líquida con azúcares fraccionado en pequeñas cantidades y en un

volumen máximo de 1000 ml. Luego el primer día postoperatorio se progresará a régimen líquido fraccionado con un volumen total de 1500 ml. Posteriormente, el segundo día postoperatorio se progresará a régimen licuado fraccionado con un volumen libre y por último, al tercer día postoperatorio se progresará a régimen liviano.

BENEFICIOS:

Se podrían esperar como beneficios directos para usted una disminución del número de complicaciones postoperatorias, la recuperación mas rápida el tránsito intestinal y una disminución del número de días de hospitalización.

RIESGOS:

La intervención que se propone realizar no genera un riesgo agregado a la intervención quirúrgica. Los estudios de la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) recomiendan a través de su guía de nutrición enteral en cirugía, con el mejor grado de evidencia científica (grado A), para disminuir los riesgos de broncoaspiración secundario a la administración de líquidos antes de una cirugía que estos deben ser administrados como mínimo hasta 2 horas antes de la cirugía. **A usted se les administrarán líquidos con azúcares la noche anterior o en la mañana antes de la cirugía y luego 3 horas antes de la cirugía, por lo que se estarán siguiendo las recomendaciones de la ESPEN y por lo tanto la intervención que se propone realizar no genera un riesgo agregado.**

COSTOS:

Todos los costos de los líquidos con azúcares que se requieren durante este protocolo serán asumidos completamente por el estudio y no representan un costo adicional para usted ni su previsión.

COMPENSACIONES:

El estudio no considera compensaciones para los pacientes.

CONFIDENCIALIDAD:

La información correspondiente a sus datos será confidencial y se usará un código a modo de evitar la asociación con su nombre. Estos solo se utilizarán por el médico responsable o sus colaboradores. No será entregada al público a menos que sea solicitado por la ley.

COMUNICACIÓN CON EL INVESTIGADOR Y/O COMITÉ DE ÉTICA:

Ante cualquier duda relacionada con el estudio comunicarse con el Dr. Andrés Felipe Sánchez Córdoba, investigador responsable, en la Unidad de Nutrición Intensiva del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santos Dumont 999, Independencia, 3er piso, o en los teléfonos: (02)9788410 – (02)9788335. Celular: 94117689.

Este estudio fue aprobado por el Comité de ética científica del Hospital Clínico de la Universidad De Chile En caso de desear comunicarse con el Presidente del Comité de Ética lo puede hacer al teléfono 9789008 cuando lo estime pertinente.

DERECHOS DEL PARTICIPANTE:

Su no participación en este proyecto, no modificará de manera alguna el manejo clínico habitual al que será sometido.

Usted tiene derecho a retirarse en cualquier momento del estudio, sin tener que dar ningún tipo de explicación y sin que ello signifique ningún perjuicio para usted ni para su atención en este establecimiento.

FIRMA:

Mediante su firma **usted autoriza** su participación en el estudio mencionado.

He leído atentamente este consentimiento y estoy de acuerdo en participar en este estudio:

A - Datos del Paciente:

NOMBRE: _____

RUT: _____

FIRMA: _____

FECHA Y HORA: _____

B - Datos del miembro del equipo investigador que le explicó el estudio mencionado:

NOMBRE: _____

RUT: _____

FIRMA: _____

C - Datos del representante del Director del Hospital que garantiza la adecuada realización de este proceso:

NOMBRE: _____

RUT: _____

FIRMA: _____

10. BIBLIOGRAFIA

1. Cullen, K.A.; Hall, M.J. and Golosinskiy, A. "Ambulatory Surgery in the United States 2006". National Health Statistics Reports. No 11. Revised. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2009.
2. Guenaga, K.F.; Matos, D.; Castro, A.A.; Atallah, A.N. and Wille-Jorgensen, P. "Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery". *Cochrane Database Syst Rev.* 1: CD001544, 2005.
3. Bundgaard-Nielsen, M.; Holte, K., Secher, N.H. and Kehlet, H. "Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy". *Acta Anaesthesiol Scand.* 51: 331-40, 2007.
4. Petrowsky, H.; Demartines, N.; Rousson, V. and Clavien, P.A. "Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses". *Ann Surg.* 240: 1074-84, 2004.
5. Nelson, R.; Edwards, S. and Tse, B. "Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery". *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD004929, 2007.
6. Kehlet, H. "Fast-track colorectal surgery". *Lancet.* 371:791-793, 2008.
7. Kehlet, H. and Wilmore, D.W. "Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery". *Ann Surg.* 248: 189-198, 2008.
8. Kehlet, H. "Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation". *Br J Anaesth.* 78:606-617, 1997.
9. Wilmore, D.W. and Kehlet, H. "Management of patients in fast track surgery". *Clinical Review. BMJ.* 322:473-6, 2001.
10. Kehlet, H. and Mogensen, T. "Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme". *Br J Surg.* 86:227-230, 1999.
11. Kehlet, H. and Wilmore, D.W. "Fast-track surgery". *Br J Surg.* 92(1):3-4, 2005.
12. Fearon, K.C.H.; Ljungqvist, O.; Von, Meyenfeldt, M.; Revhaug, A.; Dejong, C.H.C.; Lassen, K.; Nygren, J.; Hausel, J.; Soop, M.; Andersen, J. and Kehlet, H. "Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection". *Clin Nutr.* 24:466-477, 2005.
13. Lassen, K.; Soop, M.; Nygren, J.; MD, Cox, B.W.; Hendry, P.O.; Spies, C.; von, Meyenfeldt, M.F.; Fearon, K.C.H.; Revhaug, A.; Norderval, S.; MD, Ljungqvist, O.; Lobo, D.N. and Dejong, C.H.C. "Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group Recommendations". *Arch Surg.*

144(10):961-969, 2009.

14. Gustafsson, U.O.; Scott, M.J.; Schwenk, W.; Demartines, N.; Roulin, D.; Francis, N.; McNaught, C.E.; MacFie, J.; Liberman, A.S.; Soop, M.; Hill, A.; Kennedy, R.H.; Lobo, D.N.; Fearon, K. and Ljungqvist, O. "Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations". *Clin Nutr.* 31:783-800, 2012.

15. Tonnesen, H. and Kehlet, H. "Preoperative alcoholism and postoperative morbidity". *Br J Surg.* 86(7):869e74, 1999.

16. Tonnesen, H.; Rosenberg, J.; Nielsen, H.J.; Rasmussen, V.; Hauge, C.; Pedersen, I.K. et al. "Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial". *BMJ.* 318(7194):1311e6, 1999.

17. Sorensen, L.T.; Karlsmark, T. and Gottrup, F. "Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial". *Ann Surg.* 238(1):1e5, 2003.

18. Bluman, L.G.; Mosca, L.; Newman, N. and Simon, D.G. "Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications". *Chest.* 113(4):883e9, 1998.

19. Lindstrom, D.; Sadr Azodi, O.; Wladis, A.; Tonnesen, H.; Linder, S.; Nasell, H. et al. "Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial". *Ann Surg.* 248(5):739e45, 2008.

20. Thomsen, T.; Villebro, N. And Moller, A.M. "Interventions for preoperative smoking cessation". *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD002294, 2010.

21. Hulzebos, E.H.; Helders, P.J.; Favie, N.J.; De Bie, R.A.; Brutel de la Riviere, A. and Van Meeteren, N.L. "Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial". *JAMA.* 296(15):1851e7, 2006.

22. Egbert, L.D.; Battit, G.E.; Welch, C.E. and Bartlett, M.K. "Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. A study of doctor-patient rapport". *N Engl J Med.* 270:825e7, 1964.

23. Kiecolt-Glaser, J.K.; Page, G.G.; Marucha, P.T.; MacCallum, R.C. and Glaser, R. "Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology". *Am Psychol.* 53(11):1209e18, 1998.

24. Holte, K.; Nielsen, K.G.; Madsen, J.L. and Kehlet, H. "Physiologic effects of bowel preparation". *Dis Colon Rectum.* 47(8):1397e402, 2004.

25. Jung, B.; Lannerstad, O.; Pahlman, L.; Arodell, M.; Unosson, M. and Nilsson, E. "Preoperative mechanical preparation of the colon: the patient's experience". *BMC Surg.* 7:5, 2007.
26. Guenaga, K.F.; Matos, D.; Castro, A.A.; Atallah, A.N. and Wille-Jorgensen, P. "Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery". *Cochrane Database Syst Rev.* (2). CD001544, 2003.
27. Smedley, F.; Bowling, T.; James, M.; Stokes, E.; Goodger, C.; O'Connor, O. et al. "Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care". *Br J Surg.* 91(8):983e90, 2004.
28. Beattie, A.H.; Prach, A.T.; Baxter, J.P.; Pennington, C.R. "A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients". *Gut.* 46(6):813e8, 2000.
29. Waitzberg, D.L.; Saito, H.; Plank, L.D.; Jamieson, G.G.; Jagannath, P., Hwang, T.L.; et al. "Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support". *World J Surg.* 30(8):1592e604, 2006.
30. Geerling, B.J.; Badart-Smook, A.; Stockbrugger, R.W.; Brummer, R.J. "Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission". *Am J Clin Nutr.* 67(5):919e26, 1998.
31. Payette, H. And Gray-Donald K. "Dietary intake and biochemical indices of nutritional status in an elderly population, with estimates of the precision of the 7- d food record". *Am J Clin Nutr.* 54(3):478e88, 1991.
32. Gianotti, L.; Braga, M.; Nespoli, L.; Radaelli, G.; Beneduce, A. and Di Carlo, V. "A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer". *Gastroenterology* 122(7):1763e70, 2002.
33. Ljungqvist, O. and Soreide, E. "Preoperative fasting". *Br J Surg.* 90(4):400e6, 2003.
34. Brady, M.; Kinn, S. and Stuart, P. "Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications". *Cochrane Database Syst Rev.* (4). CD004423, 2003.
35. Eriksson, L.I. and Sandin, R. "Fasting guidelines in different countries". *Acta Anaesthesiol Scand.* 40(8 Pt 2):971e4, 1996.
36. "Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting". *Anesthesiology.* 90(3):896e905, 1999.

37. Soreide, E.; Eriksson, L.I.; Hirlekar, G.; Eriksson, H.; Henneberg, S.W.; Sandin, R. et al. "Pre-operative fasting guidelines: an update". *Acta Anaesthesiol Scand.* 49(8):1041e7, 2005.
38. Smith, I.; Kranke, P.; Murat, I.; Smith, A.; O'Sullivan, G.; Soreide E. et al. "Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology". *Eur J Anaesthesiol.* 28(8):556e69, 2011.
39. Hausel, J.; Nygren, J.; Lagerkranser, M.; Hellstrom, P.M.; Hammarqvist, F. Almstrom, C. et al. "A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients". *Anesth Analg.* 93(5):1344e50, 2001.
40. Nygren, J.; Soop, M.; Thorell, A.; Efendic, S.; Nair, K.S. and Ljungqvist, O. "Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance". *Clin Nutr.* 17(2):65e71, 1998
41. Crowe, P.J.; Dennison, A. and Royle, G.T. "The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism". *Br J Surg.* 71(8):635e7, 1984.
42. Svanfeldt. M.; Thorell, A.; Hausel. J.; Soop, M.; Rooyackers, O.; Nygren, J. et al. "Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics". *Br J Surg.* 94(11):1342e50, 2007.
43. Henriksen, M.G.; Hessov, I.; Dela, F.; Hansen, H.V.; Haraldsted, V. and Rodt, S.A. "Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery". *Acta Anaesthesiol Scand.* 47(2):191e9, 2003.
44. Noblett, S.E.; Watson, D.S.; Huong, H.; Davison, B.; Hainsworth, P.J. and Horgan, A.F. "Preoperative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial". *Colorectal Dis.* 8(7):563e9, 2006.
45. Yuill, K.A.; Richardson, R.A.; Davidson, H.I.; Garden, O.J. and Parks, R.W. "The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective uppergastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperativelye a randomised clinical trial". *Clin Nutr.* 24(1):32e7, 2005.
46. Walker, K.J. and Smith, A.F. "Premedication for anxiety in adult day surgery". *Cochrane Database Syst Rev.* (4). CD002192, 2009.
47. Amaragiri, S.V. and Lees, T.A. "Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis". *Cochrane Database Syst Rev.* (3). CD001484, 2000.

48. Hill, J. and Treasure, T. "Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline". *Heart*. 96(11):879e82, 2010.
49. Nelson, R.L.; Glenny, A.M. and Song, F. "Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery". *Cochrane Database Syst Rev*. (1). CD001181, 2009.
50. Steinberg, J.P.; Braun, B.I.; Hellinger, W.C.; Kusek, L.; Bozikis, M.R.; Bush, A.J. et al. "Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors". *Ann Surg* 250(1):10e6, 2009.
51. Fujita, S.; Saito, N.; Yamada, T.; Takii, Y.; Kondo, K.; Ohue, M. et al. "Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics". *Arch Surg*. 142(7):657e61, 2007.
52. Werawatganon, T. and Charuluxanun, S. "Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery". *Cochrane Database Syst Rev*. (1). CD004088, 2005.
53. Jorgensen, H.; Wetterslev J.; Moiniche, S. And Dahl, J.B. "Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery". *Cochrane Database Syst Rev*. (4). CD001893, 2000.
54. Popping, D.M.; Elia, N.; Marret, E.; Remy, C. and Tramer, M.R. "Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis". *Arch Surg*.143(10):990e9, 2008.
55. Jackson, R.S.; Amdur, R.L.; White, J.C. and Macsata, R.A. "Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer". *J Am Coll Surg*. 214(1):68e80, 2012.
56. Lobo, D.N. "Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw". *Ann Surg*. 249(2):186e8, 2009.
57. Kurz, A.; Sessler, D.I. and Lenhardt, R. "Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group". *N Engl J Med*. 334(19):1209e ,15, 1996,
58. Scott, E.M. and Buckland, R. "A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications". *AORN J*. 83(5):1090e104,1107e1113, 2006.
59. Frank, S.M.; Fleisher, L.A.; Breslow, M.J.; Higgins, M.S.; Olson, K.F.; Kelly, S. et al. "Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial". *JAMA*. 277(14):1127e34, 1997.

60. Schmied, H.; Kurz, A.; Sessler, D.I. Kozek, S. and Reiter, A. "Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty". *Lancet*. 347(8997):289e92, 1996.
61. Karliczek, A.; Jesus, E.C.; Matos, D.; Castro, A.A.; Atallah, A.N. and Wiggers, T. "Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis". *Colorectal Dis*. 8(4):259e65, 2006.
62. Urbach, D.R.; Kennedy, E.D. and Cohen, M.M. "Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis". *Ann Surg* 229(2):174e80, 1999.
63. Cheatham, M.L.; Chapman, W.C.; Key, S.P. and Sawyers, J.L. "A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy". *Ann Surg*. 221(5):469e76. discussion 476e8, 1995.
64. Nelson, R.; Tse, B. And Edwards, S. "Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations". *Br J Surg*. 92(6):673e80, 2005.
65. Rao ,W.; Zhang, X.; Zhang, J.; Yan, R.; Hu, Z. and Wang, Q. "The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis". *Int J Colorectal Dis*. 26(4):423e9, 2011.
66. Chatterjee, S.; Rudra, A.; Sengupta, S. "Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting". *Anesthesiol Res Pract*. 2011:748031, 2011.
67. Greif , R.; Laciny, S.; Rapf, B.; Hickie, R.S. and Sessler, D.I. "Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting". *Anesthesiology* 91(5):1246e52, 1999.
68. Orhan-Sungur, M.; Kranke, P.; Sessler, D. And Apfel, C.C. "Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials". *Anesth Analg*. 106(6):1733e8, 2008.
69. Charlton, S.; Cyna, A.M.; Middleton, P. and Griffiths, J.D. "Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery". *Cochrane Database Syst Rev*. (12). CD007705, 2010.
70. Zaouter, C.; Kaneva, P, and Carli, F. "Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia". *Reg Anesth Pain Med*. 34(6):542e8, 2009.
71. Veenhof, A.A.; Vlug, M.S.; van der Pas, M.H.; Sietses, C.; van der Peet, D.L.; de Lange-de Klerk, E.S. 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*. 255(2):216e21, 2012.

72. Cook, T.M.; Counsell, D. and Wildsmith, J.A. "Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists". *Br J Anaesth*.102(2):179e90, 2009.
73. Marret, E.; Remy, C. and Bonnet, F. "Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery". *Br J Surg*. 94(6):665e73, 2007.
74. Nisanevich, V.; Felsenstein, I.; Almogy, G.; Weissman, C.; Einav, S. and Matot, I. "Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery". *Anesthesiology*.103(1):25e32, 2005.
75. Lobo, D.N.; Bostock, K.A.; Neal, K.R.; Perkins, A.C.; Rowlands, B.J. and Allison, S.P. "Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial". *Lancet*. 359(9320): 1812e8, 2003.
76. Hansen, C.T.; Sorensen, M.; Moller, C.; Ottesen, B. and Kehlet, H. "Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a doubleblind, placebo-controlled randomized study". *Am J Obstet Gynecol*. 196(4):311.e1e7, 2007.
77. Hendry, P.O.; van Dam, R.M.; Bukkems, S.F.; McKeown, D.W.; Parks, R.W.; Preston, T. et al. "Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection". *Br J Surg*. 97(8):1198e206, 2010.
78. Basse, L.; Madsen, J.L. and Kehlet, H. "Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative". *Br J Surg*. 88(11):1498e500, 2001.
79. Delaney, C.P.; Wolff, B.G.; Viscusi, E.R.; Senagore, A.J.; Fort, J.G.; Du, W. et al. "Alvimopan, for postoperative ileus following bowel resection: a pooled analysis of phase III studies". *Ann Surg*. 245(3):355e63, 2007.
80. Chan, M.K. and Law, W.L. "Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review". *Dis Colon Rectum*. 50(12):2149e57, 2007.
81. Fearon, K.C. and Luff, R. "The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery". *Proc Nutr Soc*. 62(4):807e11, 2003.
82. Henriksen, M.G.; Hansen, H.V. and Hesselov, I. "Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization". *Nutrition*.18(3):263e7, 2002.
83. Gustafsson, U.O.; Thorell, A.; Soop, M.; Ljungqvist, O. And Nygren, J. "Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery." *Br J Surg*. 96(11):1358e64, 2009.

84. Nygren, J.; Soop, M.; Thorell, A.; Hausel, J. And Ljungqvist, O. "An enhanced-recovery protocol improves outcome after colorectal resection already during the first year: a single-center experience in 168 consecutive patients". *Dis Colon Rectum*. 52(5):978e85, 2009.
85. Hannemann, P.; Lassen, K.; Hausel, J.; Nimmo, S.; Ljungqvist, O.; Nygren, J, et al. "Patterns in current anaesthesiological peri-operative practice for colonic resections: a survey in five northern-European countries". *Acta Anaesthesiol Scand*.50(9):1152e60, 2006.
86. Lewis, S.J.; Egger, M.; Sylvester, P.A. and Thomas, S. "Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials". *BMJ*. 323(7316):773, 2001.
87. Han-Geurts, I.J.; Hop, W.C.; Kok, N.F.; Lim, A.; Brouwer, K.J. and Jeekel, J. "Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery". *Br J Surg*. 94(5):555e61, 2007.
88. Marimuthu, K.; Varadhan, K.K.; Ljungqvist, O. and Lobo, D.N. "A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery". *Ann Surg*. 255(6):1060e8, 2012.
89. Drover, J.W.; Dhaliwal, R.; Weitzel, L.; Wischmeyer, P.E.; Ochoa, J.B. and Heyland D.K. "Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence". *J Am Coll Surg*. 212(3):385e99. 399 e1, 2011.
90. Vlug, M.S.; Wind, J.; Hollmann, M.W.; Ubbink, D.T.; Cense, H.A.; Engel, A.F. et al. "Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study)". *Ann Surg*. 254(6):868e75, 2011.
91. Convertino, V.A. "Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake". *Med Sci Sports Exerc*. 29(2):191e6, 1997.
92. Smart, N.J.; White, P.; Allison, A.S.; Ockrim, J.B.; Kennedy, R.H. and Francis, N.K. "Deviation and failure of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) following laparoscopic colorectal surgery: early prediction model". *Colorectal Dis* 14(10):e727e34206, 2012.
93. Wind, J.; Polle, S.W.; Fung Kon Jin, P.H.P.; Dejong, C.H.C.; vonMeyenfildt, M.F.; Ubbink, D.T.; Gouma, J.; and Bemelman WA. "Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery". *Br J Surg*. 93: 800–809, 2006.

94. Khoo, C.K.; Vickery, C.J.; Forsyth, N.; Vinall, N.S. and Eyre-Brook, I.A. "A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer". *Ann Surg.* 245: 867-72, 2007.
95. Basse, L.; Hjort Jakobsen, D.; Billesbolle, P.; Werner, M. And Kehlet, H. "A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection". *Ann Surg.* 232(1): 51e7, 2000.
96. Basse, L.; Raskov, H.H.; Hjort Jakobsen, D.; Sonne, E.; Billesbolle, P.; Hendel, H.W et al. "Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition". *Br J Surg.* 89(4):446e53, 2002.
97. Kehlet, H. and Wilmore, D.W. "Multimodal strategies to improve surgical outcome". *Am J Surg.* 183(6):630e41, 2002.
98. Basse, L.; Thorbol, J.E.; Lossl, K. and Kehlet, H. "Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care". *Dis Colon Rectum.*47(3):271e7. discussion 277e8, 2004.
99. Stephen, A.E. and Berger, D.L. "Shortened length of stay and hospital cost reduction with implementation of an accelerated clinical care pathway after elective colon resection". *Surgery.* 133(3):277e82, 2003.
100. Delaney, C.P.; Fazio, V.W.; Senagore, A.J.; Robinson, B.; Halverson, A.L. and Remzi, F.H. "'Fast track' postoperative management protocol for patients with high comorbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery". *Br J Surg.* 88(11):1533e8, 2001.
101. Anderson, A.D.; McNaught, C.E.; MacFie, J.; Tring, I.; Barker, P. and Mitchell, C.J. "Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care". *Br J Surg.* 90(12):1497e504, 2003.
102. DiFronzo, L.A.; Yamin, N.; Patel, K.; and O'Connell, T.X. "Benefits of early feeding and early hospital discharge in elderly patients undergoing open colon resection". *J Am Coll Surg.*197(5):747e52, 2003.
103. Roiga, J.V.; Rodríguez-Carrillo, R.; García-Armengol, J.; Villalba, FLA.; Salvador, A.; Sancho C, Albors, P.; Puchades, F. y Fuster, C. "Rehabilitación multimodal en cirugía colorrectal. Sobre la resistencia al cambio en cirugía y las demandas de la sociedad". *Cir Esp.* 81:307-315, 2007.
104. Maessen, J.; Dejong, C.H.C.; Hausel, J.; Nygren, J.; Lassen, K.; Andersen, J. y Kessels, A.G.H. "Revhaug A, Kehlet H, Ljungqvist O, et al. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection". *Br J Surg.* 94: 224-231, 2007.

105. Delaney, C.P.; Senagore, A.J.; Gerkin, T.M. et al. "Association of surgical care practices with length of stay and use of clinical protocols after elective bowel resection: results of a national survey". *Am J Surg.* 199:299-304, 2010.

106. Walter, C.J.; Smith, A. and Guillou, P. "Perceptions of the application of fast-track surgical principles by general surgeons". *Ann R Coll Surg Engl.* 88:191-5, 2006.

107. Varadhan, K.K.; Neal, K.R.; Dejong, C.H.; Fearon, K.C.; Ljungqvist, O. And Lobo, D.N. "The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials". *Clin Nutr.* 29(4):434e40, 2010.

108. Spanjersberg, W.R.; Reurings, J.; Keus, F. and van Laarhoven, C.J. "Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery". *Cochrane Database Syst Rev.* (2). CD007635, 2011.

109. Adamina, M.; Kehlet, H.; Tomlinson, G.A.; Senagore, A.J. and Delaney, C.P. "Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery". *Surgery* 149(6):830e40, 2011.

110. Bannura, G.; Contreras, J.; Melo, C.; Barrera, A.; Soto, D. y Mansilla J. "Indicaciones resultados alejados del tratamiento quirúrgico electivo de la enfermedad diverticular del colon sigmoidees." *Rev Méd Chile.* 133: 1037- 1042, 2005.

111. Bannura, G.; Cumsille, M.; Melo, C.; Barrera, A. y Contreras, J. "Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon: Análisis de 120 pacientes consecutivos". *Gastr Latinoam.* 11: 253-261, 2000.

112. Boza, C.; Zúñiga, A.; Rahmer, A. y López, F. "Cáncer de colon: Resultados del tratamiento quirúrgico electivo" *Rev Chil Cir.* 52: 629-634, 2000.

113. López, F.; Soto, G.; Tapia, G.; Schnettler, K.; Zárata, A.; Avendaño, R.; y col. "Cirugía laparoscópica electiva en enfermedad diverticular. Un estudio comparativo con la cirugía convencional". *Rev Méd Chile.* 131: 719-726, 2003.

114. Espíndola, L. "Cirugía de colon abierta con "Fast Track" o recuperación acelerada". *Rev Chil Cir.* 2:158-167, 2009.

115. Maltby, J.R. "Fasting from midnight – the history behind the dogma". *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 20:363–78, 2006.

116. Soreide, E.; Stromskag, K.E.; Steen, P.A. "Statistical aspects in studies of preoperative fluid intake and gastric content". *Acta Anaesthesiol Scand.* 39:738–43, 1995.

117. Warner, M.A.; Warner, M.E. and Weber, J.G. "Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period". *Anesthesiology.* 78:56–62, 1993.

118. Soreide, E.; Fasting, S. and Raeder, J. "New preoperative fasting guidelines in Norway". *Acta Anaesthesiol Scand.* 41:799, 1997.
119. Smith, A.F. "Preoperative fasting in adults. In: Hilditch G, editor. Raising the standard: a compendium of audit recipes: section 1, preoperative care". London: Royal College of Anaesthetists. p. 30–1, <http://www.rcoa.ac.uk/docs/ARBsection1.pdf>; [accessed 27.03.09], 2006.
120. Roig, J.V.; Garcia-Fadrique, A.; Redondo, C. et al. "Perioperative care in colorectal surgery: current practice patterns and opinions". *Colorectal Dis.* 11:976–983, 2009.
121. Khoyratty, S.; Modi, B.N. and Ravichandran, D. "Preoperative starvation in elective general surgery". *J Perioper Pract.* 20:100–102, 2010.
122. de Aguilar-Nascimento, J.E.; Dock-Nascimento, D.B. "Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence". *World J Gastrointest Surg.* 2:57-60, 2010.
123. Frayn, K.N. "Metabolic regulation: a human perspective". Oxford: Blackwell Science, 2003.
124. Rothman, D.L.; Magnusson, I.; Katz, L.D.; Shulman, R.G. and Shulman, G.I. "Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR". *Science.* 254:573–6, 1991.
125. Allison, S.P. and Go, V.L.W. "Metabolic issues of clinical nutrition. In: Nestle' nutrition workshop series clinical & performance program". Basel: Karger/Nestle'Nutrition. Vol. 9, 2004.
126. Lebovitz, H.E. "Clinician's manual on insulin resistance". London: Science Press. 2002.
127. Krentz, A.J. "Insulin resistance: a clinical handbook". Oxford: Blackwell Science, 2002.
128. Black, P.R.; Brooks, D.C.; Bessey, P.Q.; Wolfe, R.R. and Wilmore, D.W. "Mechanisms of insulin resistance following injury". *Ann Surg.* 196:420–35, 1982.
129. Wolfe, R.R.; Durkot, M.J.; Allsop, J.R. and Burke, J.F. "Glucose metabolism in severely burned patients". *Metab Clin Exp.* 28:1031–9, 1979.
130. Nygren, J. "The metabolic effects of fasting and surgery". *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 20:429–38, 2006.

131. Nygren, J.; Thorell, A.; Brismar, K.; Karpe, F.; Ljungqvist, O. "Short-term hypocaloric nutrition but not bed rest decrease insulin sensitivity and IGF-I bioavailability in healthy subjects: the importance of glucagón". *Nutrition*.13:945-51, 1997.
132. Newman, W.P. and Brodows, R.G. "Insulin action during acute starvation: evidence for selective insulin resistance in normal man". *Metab Clin Exp*. 32:590-6, 1983.
133. Svanfeldt, M.; Thorell, A.; Brismar, K.; Nygren, J.; Ljungqvist, O. "Effects of 3 days of "postoperative" low caloric feeding with or without bed rest on insulin sensitivity in healthy subjects". *Clin Nutr*. 22:31-8, 2003.
134. Nygren, J.; Thorell, A.; Efendic, S.; Nair, K.S.; Ljungqvist, O. "Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest". *Clin Sci (Lond)* 93:137-46, 1997.
135. Mansell, P.I. and Macdonald, I.A. "The effect of starvation on insulin-induced glucose disposal and thermogenesis in humans". *Metabolism*. 39:502-10, 1990.
136. Little, R.A.; Henderson, A.; Frayn, K.N.; Galasko, C.S. and White, R.H. "The disposal of intravenous glucose studied using glucose and insulin clamp techniques in sepsis and trauma in man". *Acta Anaesthesiol Belg*. 38:275-9, 1987.
137. Carlson, G.L. "Hunterian lecture: insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patient". *Ann R Coll Surg Engl*. 86:75-81, 2004.
138. Wilmore, D.W. "From Cuthbertson to Fast-Track Surgery: 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients". *Ann Surg*. 236(5):643-648, 2002.
139. Thorell, A.; Efendic, S.; Gutniak, M.; Haggmark, M. and Ljungqvist, O. "Insulin resistance after abdominal surgery". *Br J Surg*. 81:59-63, 1994.
140. Nygren, J.O.; Thorell, A.; Soop, M.; Efendic, S.; Brismar, K.; Karpe, F. et al. "Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery". *Am J Physiol Endocrinol Metab*.275:E140-8, 1998.
141. Soop, M.; Nygren, J.; Myrenfors, P.; Thorell, A. and Ljungqvist, O. "Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance". *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 280:E576-83, 2001.
142. Ljungqvist, O.; Thorell, A.; Gutniak, M.; Haggmark, T. and Efendic, S. "Glucose infusión instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance". *J Am Coll Surg*. 178:329-36, 1994.

143. Brandi, L.S.; Frediani, M.; Oleggini, M.; Mosca, F.; Cerri, M.; Boni, C. et al. "Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment". *Clin Sci (Lond)* 79:443–50, 1990.
144. Nordenstrom, J.; Sonnenfeld, T.; Arner, P. "Characterization of insulin resistance after surgery". *Surgery*. 105:28–35, 1989.
145. Ljungqvist, O.; Nygren, J. and Thorell, A. "Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading". *Proc Nutr Soc*. 61:329–36, 2002.
146. Brandi, L.S.; Santoro, D.; Natali, A.; Altomonte, F.; Baldi, S.; Frascerra, S. et al. "Insulin resistance of stress: sites and mechanisms". *Clin Sci (Lond)*. 85:525–35, 1993.
147. Thorell, A.; Nygren, J.; Hirshman, M.F.; Hayashi, T.; Nair, K.S.; Horton, E.S. et al. "Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization". *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 276:E754–61, 1999.
148. Thorell, A.; Nygren, J. And Ljungqvist O. "Insulin resistance: a marker of surgical stress". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2: 69-78, 1999.
149. Thorell, A.; Efendic, S.; Gutniak, M.; Haggmark, T. And Ljungqvist, O. "Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg*. 159:593–9, 1993.
150. Ljungqvist, O.; Nygren, J.; Soop, M. and Thorell A. "Metabolic perioperative management: novel concepts". *Curr Opin Crit Care*. 11:295—299, 2005.
151. Soop, M.; Nygren, J.; Thorell, A. And Ljungqvist, O. "Stress-induced insulin resistance: recent developments". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 10:181–186, 2007.
152. Van den Berghe, G.; Wouters, P.J.; Bouillon, R.; Weekers, F.; Verwaest, C.; Schetz, M. et al. "Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control". *Crit Care Med*. 31:359–66, 2003.
153. Van den Berghe, G.; Wouters, P.; Weekers, F.; Verwaest, C.; Bruyninckx, F. Schetz M, et al. "Intensive insulin therapy in the critically ill patients." *N Engl J Med* 345:1359–67, 2001.
154. Diks, J.; van Hoorn, D.E.; Nijveldt, R.J.; Boelens, P.G.; Hofman, Z.; Bouritius, H. et al. "Preoperative fasting: an outdated concept?". *J Parenter Enteral Nutr*. 29:298–304, 2005.
155. Ljungqvist, O.; Jansson, E. and Ware, J. "Effect of food deprivation on survival after hemorrhage in the rat". *Circ Shock*. 22:251–60, 1987.
156. Alibegovic, A. and Ljungqvist, O. "Pretreatment with glucose infusion prevents fatal outcome after hemorrhage in food deprived rats". *Circ Shock*. 39:1–6, 1993.

157. Esahili, A.H.; Boija, P.O.; Ljungqvist, O.; Rubio, C. and Ware, J. "Twenty-four hour fasting increases endotoxin lethality in the rat". *Eur J Surg.* 157:89–95, 1991.
158. Ljungqvist, O.; Boija, P.O.; Esahili, H.; Larsson, M. and Ware, J. "Food deprivation alters liver glycogen metabolism and endocrine responses to hemorrhage". *Am J Physiol.* 259:E692–8, 1990.
159. Bark, T.; Katouli, M.; Svenberg, T. and Ljungqvist, O. "Food deprivation increases bacterial translocation after non-lethal haemorrhage in rats". *Eur J Surg.* 161:67–71, 1995.
160. Nettelbladt, C.G.; Katouli, M.; Volpe, A.; Bark, T; Muratov, V.; Svenberg, T. et al. "Starvation increases the number of coliform bacteria in the caecum and induces bacterial adherence to caecal epithelium in rats". *Eur J Surg.* 163:135–42, 1997.
161. Van Hoorn, D.E.C.; Boelens, P.G.; van Middelaar-Voskuilen, M.C.; Nijveldt, R.J.; Prins, H.; Bouritius, H. et al. "Preoperative feeding preserves heart function and decreases oxidative injury in rats". *Nutrition.* 21:859–66, 2005.
162. Van Hoorn, E.C.; van Middelaar-Voskuilen, M.C.; van Limpt, C.J.P.; Lamb, K.J.; Bouritius, H.; Vriesema, A.J.M. et al. "Preoperative supplementation with a carbohydrate mixture decreases organ dysfunction-associated risk factors". *Clin Nutr.* 24:114–23, 2005.
163. Friberg, B.; Heilborn, B.; Haggmark, T. and Ljungqvist, O. "Food deprivation prior to stress reduces stimulated muscle force both before and after hemorrhage in the rat". *Surg Res Comm.* 16:131–7, 1994.
164. Ljungqvist, O.; Efendic, S.; Eneroth, P.; Hamberger, B.; Nylander, G. and Ware, J. "Nutritional status and endocrine response to hemorrhage". *Can J Physiol Pharmacol.* 64:1185–8, 1986.
165. Ljungqvist, O. And Soreide, E. "Preoperative fasting". *Br J Surg.* 90:400–6. 2003.
166. Nygren, J.; Thorell, A.; Jacobsson, H.; Larsson, S.; Schnell, P.O.; Hysten, L. et al. "Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration". *Ann Surg.* 222:728–34, 1995.
167. Soop, M.; Nygren, J.; Thorell, A.; Weidenhielm, L.; Lundberg, M.; Hammarqvist, F. et al. "Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery". *Clin Nutr.* 23:733–41, 2004.
168. Bisgaard, T.; Kristiansen, V.B.; Hjortso, N.C.; Jacobsen, L.S.; Rosenberg, J.; Kehlet, H.; "Randomized clinical trial comparing an oral carbohydrate beverage with placebo before laparoscopic cholecystectomy". *Br J Surg.* 91:151–8, 2004.

169. Melis, G.C.; van Leeuwen, P.A.M.; von Blomberg-van der Flier, B.M.E.; Goedhart-Hiddinga, A.C.; Uitdehaag, B.M.J.; Strack van Schijndel, R.J.M. et al. "A carbohydrate-rich beverage prior to surgery prevents surgery-induced immunodepression: a randomized, controlled, clinical trial". *J Parenter Enteral Nutr.* 30:21–6, 2006.

170. Breuer, J-P.; von Dossow, V.; von Heymann, C.; Griesbach, M.; von Schickfus, M.; Mackh, E.; et al. "Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III–IV patients undergoing elective cardiac surgery". *Anesth Analg.* 103: 1099–108, 2006.

171. Nygren, J.; Soop, M.; Thorell, A.; Sree Nair, K. and Ljungqvist, O. "Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance". *Clin Nutr.*18:117–20, 1999.

172. Thorell, A.; Alston-Smith, J. and Ljungqvist, O. "The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery". *Nutrition.* 12:690–5, 1996.

173. Svanfeldt, M.; Thorell, A.; Hausel, J.; Soop, M.; Nygren, J. and Ljungqvist, O. "Effect of "preoperative" oral carbohydrate treatment on insulin action – a randomised cross-over unblinded study in healthy subjects". *Clin Nutr.* 24:815–21, 2005.

174. Hausel, J.; Nygren, J.; Thorell, A.; Lagerkranser, M. and Ljungqvist, O. "Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy". *Br J Surg.* 92:415–21, 2005.

175. Awad, S.; Constantin-Teodosiu, D.; Macdonald, I.A. and Lobo, D.N. "Short-term starvation and mitochondrial dysfunction: a possible mechanism leading to postoperative insulin resistance". *Clin Nutr.* 28:497–509, 2009.

176. Awad, S.; Constantin-Teodosiu, D.; Constantin, D. et al. "Cellular mechanisms underlying the protective effects of preoperative feeding: a randomized study investigating muscle and liver glycogen content, mitochondrial function, gene and protein expression". *Ann Surg.* 252:247–253, 2010.

177. Spriet, L.L.; Tunstall, R.J.; Watt, M.J. et al. "Pyruvate dehydrogenase activation and kinase expression in human skeletal muscle during fasting". *J Appl Physiol.* 96:2082–2087, 2004.

178. Wang, Z.G.; Wang, Q.; Wang, W.J. and Qin, H.L. "Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery". *Br J Surg.* 97:317–327, 2010.

179. Awad, S.; Stephens, F.; Shannon, C. And Lobo, D. "Perioperative perturbations in carnitine metabolism are attenuated by preoperative carbohydrate treatment: Another mechanism by which preoperative feeding may attenuate development of postoperative insulin resistance". *Clin Nutr.* 31(5):717-20, 2012.

180. Li L.; Wang, Z.; Ying, X.; Tian, J.; Sun, T.; Yi, K.; Zhang, P.; Jing, Z. and Yang, K. "Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: a systematic review and meta-analysis". *Surg Today*. 42:613–624, 2012.
181. Ausk, K.J.; Boyko, E.J.; Ioannou, G.N. "Insulin resistance predicts mortality in nondiabetic individuals in the U.S". *Diabetes Care*. 33:1179–1185, 2010.
182. Sato, H.; Carvalho, G.; Sato, T.; Lattermann, R.; Matsukawa, T. and Schrickler, T. "The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery". *J Clin Endocrinol Metab*. 95(9): 4338–44, 2010.
183. Can, M.F.; Yagci, G.; Dag, B.; Ozturk, E.; Gorgulu, S.; Simsek, A. and Tufan, T. "Preoperative administration of oral carbohydrate-rich solutions: Comparison of glucometabolic responses and tolerability between patients with and without insulin resistance". *Nutrition*. 25: 72–77, 2009.
184. Schrickler, T.; Gougeon, R.; Eberhart, L. et al. "Type 2 diabetes mellitus and the catabolic response to surgery". *Anesthesiology*. 102 (2): 320–6, 2005.
185. Park, M.I. and Camilleri, M. "Gastroparesis: clinical update". *Am J Gastroenterol*. 101 (5): 1129–39, 2006.
186. Horowitz, M.; O'Donovan, D.; Jones, K.L. et al. "Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment". *Diabet Med*. 19 (3): 177–94, 2002.
187. Kong, M.F. and Horowitz, M. "Diabetic gastroparesis". *Diabet Med*;22(Suppl. 4):13e8, 2005.
188. Gustafsson, U.O.; Nygren, J.; Thorell, A.; Soop, M.; Hellstrom, P.M.; Ljungqvist, O, et al. "Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients". *Acta Anaesthesiol Scand*. 52(7):946e51, 2008.
189. Andersen, H.K.; Lewis, S.J. and Thomas, S. "Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications". *Cochrane Database Syst Rev*.(4):CD004080, 2006.
190. Lewis, S.J.; Andersen, H.K. and Thomas, S. "Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis". *J Gastrointest Surg*. 3:569-575, 2009.
191. Osland, E.; Yunus, R.M.; Khan, S. and Memon, M.A. "Early Versus Traditional Postoperative Feeding in Patients Undergoing Resectional Gastrointestinal Surgery: A Meta-Analysis". *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 35:473-487, 2011.
192. McWhirter, J.P. and Pennington, C.R. "Incidence and recognition of malnutrition in hospital". *BMJ*. 308:945-8,1994.

193. "The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients". *N Engl J Med.* 325:525-2, 1991.
194. Uden, P.; Blomquist, P.; Jiborn, H. and Zederfeldt, B. "Impact of longterm relative bowel rest on conditions for colonic surgery". *Am J Surg.* 156:381-5, 1988.
195. Irvin, T.T. and Hunt, T.K. "Effect of malnutrition on colonic healing". *Ann Surg.* 180:765-72, 1974.
196. Ward, M.W.; Danzi, M.; Lewin, M.R.; Rennie, M.J. and Clark, C.G. "The effects of sub-clinical malnutrition and refeeding on the healing of experimental colonic anastomoses". *Br J Surg.* 69:308-10. 1982.
197. Goodlad, R.A.; Al'Mukhtar, M.Y.; Ghatei, M.A.; Bloom, S.R. and Wright, N.A. "Cell proliferation, plasma enteroglucagon and plasma gastrin levels in starved and refed rats". *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 43:55-62, 1983.
198. Moss, G.; Greenstein, A.; Levy, S. And Bierenbaum, A. "Maintenance of GI function after bowel surgery and immediate enteral full nutrition. I. Doubling of canine colorectal anastomotic bursting pressure and intestinal wound mature collagen content. Clinical experience, with objective demonstration of intestinal absorption and motility". *J Parenter Enteral Nutr.* 4:535-8, 1980.
199. Schroeder, D.; Gillanders, L.; Mahr, K. and Hill, G.L. "Effects of immediate postoperative enteral nutrition on body composition, muscle function, and wound healing". *J Parenter Enteral Nutr.* 15:376-83, 1991.
200. Hancock, S.; Cresci, G. and Martindale, R. "The clear liquid diet: when is it appropriate?". *Curr Gastroenterol Rep.* 4:324-331, 2002.
201. Soop M, Carlson, G.L.; Hopkinson, J.; Clarke, S.; Thorell, A.; Nygren, J. And Ljungqvist, O. "Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol". *Br J Surg.* 91: 1138-1145, 2004.
202. Gustafsson, U.O.; Hausel, J.; Thorell, A.; Ljungqvist, O.; Soop, M. And Nygren, J. "Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery". *Arch Surg.* 146(5):571-7, 2011.
203. Dimick, J.B.; Chen, S.L.; Taheri, P.A.; Henderson, W.G.; Khuri, S.F. and Campbell, D.A. "Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program". *J Am Coll Surg.* 199:531-7, 2004.

204. Kariv, Y.; Delaney, C.P.; Senagore, A.J. et al. "Clinical outcomes and cost analysis of a "fast track" postoperative care pathway for ileal pouch-anal anastomosis: a case control study". *Dis Colon Rectum*. 50:137-46, 2007.
205. Manterola, C.; Pineda, V.; Vial, M.; Losada, H. Y Muñoz, S. "Cáncer de colon. Elección de un tipo de terapia quirúrgica basado en la evidencia Revisión sistemática de la literatura". *Rev Chil Cir*. 57: 220-228, 2005.
206. Wallström, A. and Frisman, G.H. "Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: a systematic review". *J Clin Nurs*. 23(1-2):24-44, 2014.
207. Lopez, F. "Manual de patología quirúrgica. Cáncer de colon y recto". Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina.
208. Lopes, J.P.; de Castro Cardoso Pereira, P.M.; dos Reis Baltazar, Vicente, A.F.; Bernardo, A. y de Mesquita, M.F. "Nutritional status assessment in colorectal cancer patients. *Nutr Hosp*. 28(2):412-8, 2013.
209. Faramarzi, E.; Mahdavi, R.; Mohammad-Zadeh, M. and Nasirimotlagh, B. "Validation of nutritional risk index method against patient-generated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients". *Chin J Cancer Res*. Oct;25(5):544-8, 2013.
210. Abe Vicente, M.; Barão, K.; Silva, T.D. and Forones, N.M. "What are the most effective methods for assessment of nutritional status in outpatients with gastric and colorectal cancer?" *Nutr Hosp*. 28(3):585-91, 2013.
211. Weimann, A.; Braga, M.; Harsanyi, L.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Soeters, P.; Jauch, K.W.; Kemen, M.; Hiesmayr, J.M.; Horbach, T.; Kuse, E.R. and Vestweber, K.H. "ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation". *Clin Nutr*. 25(2):224-44, 2006.
212. Polle, S.W.; Wind, J.; Fuhring, J.W.; Hofland, J.; Gouma, D.J. and Bemelman, W.A. "Implementation of a fast-track perioperative care program: what are the difficulties?" *Dig Surg*. 24(6):441-9, 2007.
213. Kahokehr, A.; Sammour, T.; Zargar-Shoshtari, K.; Thompson, L. and Hill, A.G. "Implementation of ERAS and how to overcome the barriers". *Int J Surg*. Feb;7(1):16-9, 2009.
214. Rona, K.; Choi, J.; Sigle, G.; Kidd, S.; Ault, G. and Senagore, A.J. "Enhanced recovery protocol: implementation at a county institution with limited resources". *Am Surg*. 78(10):1041-4, 2012.

215. Han-Geurts, I.J.; Jeekel, J.; Tilanus, H.W. and Brouwer, K.J. "Randomized clinical trial of patient-controlled versus fixed regimen feeding after elective abdominal surgery". *Br J Surg.* 88(12):1578-82, 2001.
216. Zhou, T.; Wu, X.T.; Zhou, Y.J.; Huang, X.; Fan, W. and Li, Y.C. "Early removing gastrointestinal decompression and early oral feeding improve patients' rehabilitation after colectostomy". *World J Gastroenterol.* 12(15):2459-63, 2006.
217. Feo, C.V.; Romanini, B.; Sortini, D.; Ragazzi, R.; Zamboni, P.; Pansini, G.C. and Liboni, A. "Early oral feeding after colorectal resection: a randomized controlled study". *ANZ J Surg.* 74(5):298-301, 2004.
218. Kawamura, Y.J.; Kuwahara, Y.; Mizokami, K.; Sasaki, J.; Tan, K.Y.; Tsujinaka, S.; Maeda, T.; Konishi, F. "Patient's appetite is a good indicator for postoperative feeding: a proposal for individualized postoperative feeding after surgery for colon cancer". *Int J Colorectal Dis.* 25(2):239-43, 2010.
219. Aarts, M.A.; Okrainec, A.; Glicksman, A.; Pearsall, E.; Victor, J.C. and McLeod, R.S. "Adoption of enhanced recovery after surgery (ERAS) strategies for colorectal surgery at academic teaching hospitals and impact on total length of hospital stay". *Surg Endosc.* 26(2):442-50, 2012.