

Sonia María Ortega Lucea

# Implantación de un protocolo Fast-Track en cistectomía radical en una hospital terciario: resultados

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Martínez Ubieto, Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO FAST-TRACK  
EN CISTECTOMÍA RADICAL EN UNA HOSPITAL  
TERCIARIO: RESULTADOS**

Autor

**Sonia María Ortega Lucea**

Director/es

Martínez Ubieto, Javier

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2013



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***“IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO  
FAST-TRACK EN CISTECTOMÍA RADICAL EN UN  
HOSPITAL TERCIARIO.  
RESULTADOS”***

AUTOR

SONIA MARÍA ORTEGA LUCEA

DIRECTOR

JAVIER MARTINEZ UBIETO

*Zaragoza, mayo 2013*



Universidad  
Zaragoza

El Dr. D. Javier Martínez Ubieta Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza

HACE CONSTAR:

Que la tesis doctoral titulada *“Implantación de un protocolo Fast-Track en cistectomía radical en un hospital terciario. Resultados”* realizada por Dña. Sonia Maria Ortega Lucea bajo mi dirección y tutela, reúne los requisitos de calidad necesarios para optar al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, mayo de 2013

Fdo. Dr D Javier Martínez Ubieta

*A Santi, Victor y Luzia*

# **AGRADECIMIENTOS**

Finalizado este trabajo quiero dar las gracias a todas las personas que de una u otra forma me han ayudado y han contribuido a su realización.

A mis padres por darme la oportunidad de realizar todas mis ilusiones; por enseñarme que el trabajo y el esfuerzo son las claves para lograr objetivos. Por la educación recibida, por el sacrificio realizado, por su cariño sin fin. Gracias

A mis hermanas, por las vivencias compartidas, por su apoyo incondicional, siempre pendientes de mis tareas, por arrancarme una sonrisa en los momentos más difíciles.

A Santi, por toda su infinita paciencia, con el ordenador y con todo lo demás, por su amor a lo largo de todos estos años, por su incansable apoyo. Gracias por el trabajo realizado en la presentación de esta tesis.

A Victor y Luzía, por dar sentido a este trabajo y a todo lo que me rodea, por ser el motor de todas mis ilusiones.

A mis amigas, Pili, Salomé y Paloma, por estar siempre a mi lado.

Al Dr. Javier Matínez Ubieto, mi director de tesis, por su confianza, por su constante estímulo, por su disponibilidad en todo momento y por el apoyo en la realización de este trabajo. Por su sonrisa perpetua, por empeñarse en que ese proyecto saliera adelante.

A Ana Pascual, incondicional compañera y amiga. Por todos los momentos compartidos, los buenos y los malos, que gracias a ella son menos malos.

A Concepción Fraca por su amistad a lo largo de estos años, serena y firme.

A Conchita Pardillos y Marian Ortega, por compartir conmigo tantas y tantas horas de guardias y hacer de ellas momentos divertidos y entrañables.

Al Dr Diego Júdez Legaristi, sin su inestimable ayuda no hubiera podido realizar este trabajo. Al Dr Guillermo Pérez Navarro, siempre dispuesto a colaborar conmigo en todo momento. A Ana Eced e Irene Molinos por su contribución en la elaboración de esta tesis.

A todos los miembros del Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), en especial a Luis Muñoz, Jose M<sup>a</sup> Sanz, Jesús Gil, Natividad Quesada, Ana Asensio, compañeros y amigos.

Al Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet, por su colaboración a la hora de realizar este trabajo.



# ÍNDICE

<b>I.Introducción</b> .....	9
I.1. Epidemiología y Factores de riesgo del cáncer vesical .....	10
I.2. Clasificación .....	17
I.3. Clínica y Diagnóstico del Tumor vesical musculo-invasivo .....	19
I.4. Tratamiento del cáncer vesival infiltrante .....	23
I.4.1.Terapias Adyuvantes al tratamiento quirúrgico .....	23
I.4.2.Cistectoía radical y derivación urinaria .....	24
I.4.3.Programas de Rehabilitación multimodal o Fast Track en cistectomía radical .....	32
I.4.4.Anestesia Epidural .....	52
<b>II.Justificación, hipótesis y objetivos</b> .....	62
II.1. Justificación .....	63
II.2. Hipótesis .....	65
II.3. Objetivos .....	65
<b>III.Material y Métodos</b> .....	66
III.1. Diseño .....	67
III.2. Ámbito .....	67
III.3. Población y periodo de estudio .....	67
III.4. Tamaño muestral .....	67
III.5. Criterios de inclusión .....	67
III.6. Criterios de exclusión .....	67
III.7. Instrumentos y fases del estudio .....	68
III.8. Base de datos .....	70
III.9. Análisis de datos .....	71
III.10. Confidencialidad y anonimidad .....	71
III.11. Comité de investigación .....	72
III.12. Cronograma .....	72
<b>IV.Resultados</b> .....	73
IV.1. Población de estudio .....	74
IV.2. Comparativo de pacientes con y sin complicaciones postoperatorias .....	82
IV.3. Comparativo de pacientes operados con protocolo Clásico vs Fast Track .....	90
IV.4. Complicación principal. Análisis de supervivencia .....	99

<b>V.Discusión</b> .....	103
V.1. Limitaciones del estudio .....	104
V.2. Sobre el tema de trabajo .....	105
V.3. Sobre los resultados .....	107
<b>VI.Conclusiones</b> .....	134
<b>VII.Anexos</b> .....	135
Anexo 1: Abreviaturas .....	136
Anexo 2: Listado de tablas .....	138
Anexo 3: Listado de figuras .....	140
Anexo 4: Cuestionario recogida de datos .....	141
Anexo 5: Definiciones operativas .....	142
Anexo 6: Clasificación de Clavien-Dindo de complicaciones quirúrgicas .....	149
Anexo 7: Protocolo clásico .....	150
Anexo 8: Protocolo Fast Track .....	152
<b>VIII.Bibliografía</b> .....	154

# I. INTRODUCCIÓN

## I.1. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

### I.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga es el séptimo tumor más frecuente en el mundo y el quinto en países desarrollados. Representa el 3% del total de todos los tumores (el 4,4% en hombres y el 1,6% en mujeres)<sup>1,2,3</sup>.

La incidencia más alta en ambos sexos se detecta en Europa, Norteamérica y Australia<sup>4</sup>. Concretamente, en el año 2009, en Estado Unidos se diagnosticaron 70.980 casos nuevos y 14330 muertes por cáncer vesical<sup>5</sup>.

En Europa el cáncer vesical ocupa el cuarto lugar en incidencia en varones y el séptimo en mortalidad. La proporción de acuerdo con el sexo fue de 3,8:1 respectivamente<sup>2,3</sup>.

La incidencia en nuestro país es de las más altas del mundo ostentando la tasa de incidencia más alta de Europa<sup>2</sup>. El cáncer vesical ocupa el cuarto lugar en incidencia de cáncer en varones en España, (9,4% del total de los tumores), después del de próstata, pulmón y colon<sup>3</sup>. Presenta una tasa estimada ajustada a la edad y a la población europea de 27,7/100.000 habitantes<sup>3,6</sup> (figura 1) y la tendencia es a aumentar lentamente. En mujeres, tanto la incidencia como la mortalidad son bajas y relativamente estables<sup>2</sup>.

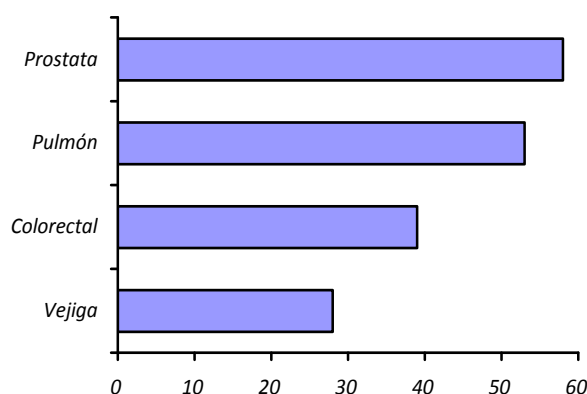


Figura 1: Incidencia cáncer varones España 2008. (Tasas estimadas, ajustadas a la edad y población europea/100000 hab.).

En la comunidad aragonesa el cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar en incidencia de cáncer<sup>7</sup>. Además de una alta incidencia, el tumor vesical provoca largas y numerosas estancias hospitalarias, añadido al gran número de visitas a los servicios de Urgencias y Atención primaria, poniendo de manifiesto (tal y como se *refleja* en un

estudio realizado en nuestro sector II en 2008<sup>8</sup> de la actividad de la Unidad de Urooncología del Hospital Universitario Miguel Servet) que el cáncer vesical genera:

- El mayor número de pacientes ingresados
- El mayor consumo de estancias hospitalarias.
- La segunda mayor estancia media, con la mayor diferencia con la estancia estándar.
- El mayor número de estancias evitables (50% del total del servicio), sobre todo derivado de realizar el estudio de extensión ingresado con ánimo de agilizarlo.
- El peor índice de consultas sucesivas/primera.
- El mayor coste económico por paciente de todos los tumores, derivado sobre todo de la alta incidencia y morbilidad secundaria a la hematuria conllevando consumo de estancias hospitalarias, de quirófano y de urgencias. Aunque los exámenes de seguimiento de tumores superficiales y de tumores infiltrantes supone un gasto significativo, el mayor determinante del coste del tumor vesical parece ser el tratamiento, médico y quirúrgico. Gran parte del coste económico también recae en la gran cantidad de especialidades médicas y quirúrgicas implicadas en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento, soporte domiciliario y cuidados paliativos en fases avanzadas de la enfermedad.

En lo que respecta a mortalidad, en España supone un importante problema de salud, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en varones en España, con una tasa estimada ajustada a la población europea de 12,52/100.000 habitantes, para los hombres y de 1,9 para las mujeres<sup>9</sup>. Esta tasa de mortalidad es de las más altas en hombres en el mundo<sup>3,10</sup>.

En la comunidad aragonesa, la tasa de mortalidad es del 14,1 para los hombres y del 1,9 para mujeres<sup>9</sup>.

En el momento del diagnóstico del cáncer de vejiga, el 70 % de los casos se diagnostica como CVSIM (cánceres de vejiga sin invasión muscular) y el 30 %, como enfermedad con invasión muscular. En pacientes tratados con una cistectomía radical por CVIM (cáncer de vejiga con invasión muscular), el 57 % tenía invasión muscular en el momento de presentación, en tanto que el 43 % había sido diagnosticado inicialmente de CVSIM, que progresa a pesar del tratamiento con conservación del órgano<sup>11</sup>. Aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados de CVIM presenta metástasis no detectadas en el momento del tratamiento del tumor primario<sup>12</sup>,

mientras que el 25 % de los que se someten a una cistectomía radical tiene afectación ganglionar en el momento de la intervención quirúrgica.

## **I.1.2. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE VEJIGA**

### **I.1.2.1. TABAQUISMO**

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor conocido del cáncer de vejiga, de modo que causa el 50%-65% y el 20%-30% de los casos en varones y mujeres, respectivamente. En estudios en los que pueden descartarse efectos del azar, sesgos y factores de confusión con una confianza razonable se ha comprobado una relación causal entre la exposición al tabaco y el cáncer<sup>13</sup>. Los supuestos componentes cancerígenos del humo del tabaco comprenden arilaminas, en particular, el potente carcinógeno 4-aminobifenilo (4-ABP), hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos N-nitrosos, aminas heterocíclicas y diversos epóxidos.

La incidencia del cáncer de vejiga guarda relación directa con la duración del hábito de fumar y el número de cigarrillos fumados al día<sup>14</sup>. El riesgo de cáncer de vejiga también es mayor en quienes empiezan a fumar a una edad temprana o en quienes están expuestos a humo de tabaco ambiental durante la infancia<sup>15</sup>. En un metaanálisis reciente se revisaron 216 estudios observacionales sobre tabaquismo y cáncer realizados entre 1961 y 2003, en los que se presentaron estimaciones de fumadores activos o ex fumadores. Las estimaciones conjuntas del riesgo de cáncer de vejiga revelaron una asociación significativa en los fumadores activos y ex fumadores. En un análisis de 21 estudios, el riesgo relativo global calculado para los fumadores activos fue de 2,77 mientras que un análisis de 15 estudios reveló que el riesgo relativo global calculado para los ex fumadores fue de 1,72<sup>16</sup>. Se observó una disminución inmediata del riesgo de cáncer de vejiga en los que dejaron de fumar. Esta reducción rondó el 40 % en los 1-4 años siguientes a dejar de fumar y el 60 % después de 25 años<sup>14</sup>. El fomento del abandono del tabaquismo haría que la incidencia de cáncer de vejiga disminuyera por igual en ambos sexos.

### **I.1.2.2. EXPOSICIÓN LABORAL A SUSTANCIAS QUÍMICAS**

La exposición laboral es el segundo factor de riesgo más importante de cáncer de vejiga. Los casos relacionados con el trabajo supusieron el 20 %-25 % de todos los casos de cáncer de vejiga en varias series. Los compuestos implicados en la

exposición a sustancias químicas han sido derivados del benceno y arilaminas (2-naftilamina, 4-ABP, 4,4'-metilenodianilina y o-toluidina) y es probable que se produzca en profesiones en las que se emplean colorantes, gomas, pinturas, cueros y productos químicos<sup>17</sup>. Estos productos químicos han contribuido mínimamente a la incidencia actual de cáncer de vejiga en los países occidentales debido a la aplicación de normativas estrictas. De hecho, se ha constatado una tendencia a la disminución del cáncer de vejiga debido a exposición laboral<sup>18</sup>.

Un ejemplo de exposición laboral es el de las aminas aromáticas. Estos carcinógenos probados para el urotelio pueden inactivarse mediante una vía de acetilación metabólica. La presencia de un genotipo de acetilación lenta n'acetiltransferasa (NAT2) se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de vejiga<sup>19</sup>, lo que indica que los pacientes que son acetiladores lentos podrían ser más vulnerables al cáncer de vejiga que los acetiladores rápidos. El tiempo medio de la exposición a la amina aromática es de 7 años, con un período de latencia de 20 años tras la finalización de la exposición. La odds ratio de desarrollar cáncer urotelial tras la exposición a aminas aromáticas es de 8,3<sup>20,21</sup>. En el caso de las mujeres, parece ser que a igualdad de producto tóxico, como el tabaco o exposición a arilaminas, presentan valores de toxicidad superiores a la de los hombres.

Otros factores de riesgo son la fenacetina, que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) incluyó en 1987 entre los carcinógenos humanos comprobados. Algunos estudios han señalado que el riesgo de cáncer de vejiga por fenacetina depende de la dosis; sin embargo, los datos relativos a su metabolito acetaminofeno son controvertidos<sup>22</sup>.

### **I.1.2.3. RADIOTERAPIA**

Se han descrito mayores tasas de neoplasias vesicales malignas secundarias después de aplicar radioterapia externa por neoplasias ginecológicas malignas, con un riesgo relativo de entre 2 y 4<sup>23</sup>. Dado que el cáncer de vejiga tarda mucho en desarrollarse, los pacientes tratados con radioterapia a una edad temprana son los que presentan un mayor riesgo y deben ser objeto de un seguimiento estrecho<sup>24</sup>.

### **I.1.2.4. FACTORES ALIMENTARIOS**

Se ha pensado que varios factores alimentarios están relacionados con el cáncer de vejiga; sin embargo este vínculo sigue siendo controvertido. En la actualidad, hay



pocas pruebas de una relación causal entre el cáncer de vejiga y factores alimentarios. Un metaanálisis de 38 artículos en los que se presentaron datos sobre la alimentación y el cáncer de vejiga respaldó la hipótesis de que el consumo de verduras y frutas redujo el riesgo de cáncer de vejiga<sup>25</sup>.

Se han realizado varios estudios que analizan la relación entre la ingesta de cafeína y el desarrollo del cáncer vesical, sin obtener resultado positivo alguno. Es dudoso que la cafeína sea carcinogénica, puesto que no se ha demostrado su mutageneidad en humanos. Incluso administrada en animales de experimentación con tumores incipientes tampoco parece acelerar su desarrollo<sup>26,27</sup>.

Se ha especulado con que la teobromina, o algún otro metabolito del té puedan producir un mayor riesgo de cáncer vesical. Lu<sup>28</sup> en su estudio afirma un incremento del riesgo de cáncer vesical por la ingestión de té verde o negro debido a su contenido en polifenoles. No obstante, también hay estudios que no encuentran relación alguna y otros que incluso se refieren a los polifenoles como antioxidantes con efecto anticarcinogénico, al menos, en animales de experimentación<sup>29</sup>.

#### **I.1.2.5. ESQUISTOSOMIASIS VESICAL**

La esquistosomiasis (bilharziosis) vesical se considera una causa definitiva de cáncer de vejiga, con un riesgo asociado cinco veces mayor. La esquistosomiasis es la segunda infección parasitaria más frecuente después del paludismo, con unos 600 millones de personas expuestas a esta infección en África, Asia, Sudamérica y el Caribe<sup>30</sup>. La respuesta inflamatoria vesical prolongada puede ser clave a la hora de que el epitelio transicional se transforme en escamoso, sobre esta metaplasia pueden producirse cambios displásicos que originan el carcinoma epidermoide<sup>31</sup>. Siguiendo un mecanismo patogénico similar, la infección de orina crónica, la sonda permanente y la litiasis vesical pueden producir también cambios metaplásicos y una mayor incidencia de carcinoma escamoso de la vejiga.

#### **I.1.2.6. QUIMIOTERAPIA**

El uso de ciclofosfamida, un alquilante utilizado en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas y otras afecciones no neoplásicas, se ha correlacionado con el desarrollo posterior de un CVIM con un periodo de latencia de 6-13 años por acción de la acroieina, un metabolito de la ciclofosfamida<sup>32,33</sup>.

### **I.1.2.7. TUMORES SINCRÓNICOS Y METACRÓNICOS**

En ciertos casos, existe una asociación entre tumores de las vías urinarias superiores (TVUS) y cáncer de vejiga. Se ha comunicado que la incidencia de TVUS después de un diagnóstico de CVSIM oscila entre el 1,7 % y el 26 %. Aunque los TVUS y los CVSIM sincrónicos son infrecuentes, el 46 % son invasores.

En una revisión retrospectiva de 1.529 pacientes con cáncer de vejiga superficial primario que se sometieron a un estudio inicial de las vías urinarias superiores mediante urografía excretora, aquellos con un tumor situado en el triángulo vesical tuvieron casi 6 veces más probabilidades de padecer un tumor sincrónico en las vías urinarias superiores<sup>34</sup>. Tan sólo la exploración de las vías urinarias superiores en los pacientes con un tumor localizado en el triángulo o con varios tumores vesicales podría diagnosticar el 41 % o 69 % de los TVUS, respectivamente.

### **I.1.2.8. SEXO Y RAZA**

El tumor vesical es 2,5 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres, algunas series muestran una proporción hombre/mujer de 4 a 1<sup>35</sup>. Es a partir de 1920 cuando se observa un claro aumento en el sexo femenino que viene a coincidir con la implantación entre las mujeres del hábito tabáquico, hecho comparable en el cáncer de pulmón. El riesgo de desarrollar cáncer vesical antes de los 75 años es del 2-3 % en el hombre y del 0,5-1 % en la mujer<sup>36</sup>.

En un estudio retrospectivo de pacientes que se sometieron a una cistectomía radical se demostró que las mujeres tuvieron más probabilidades de ser diagnosticadas de una enfermedad con invasión muscular primaria que los varones (85% frente al 51%)<sup>11</sup>. Se ha propuesto que las mujeres presentan más probabilidades de ser mayores que los varones cuando son diagnosticadas, con un efecto directo sobre su supervivencia. Además, un diagnóstico tardío es más probable en las mujeres tras la observación de hematuria, ya que, en ellas, el diagnóstico diferencial abarca enfermedades más prevalentes que el cáncer de vejiga<sup>37</sup>.

Las diferencias en la prevalencia de cáncer de vejiga según el sexo pueden deberse a otros factores aparte del tabaco y la exposición a sustancias químicas. En un estudio de cohortes prospectivo extenso, la postmenopausia se asoció a un mayor riesgo de cáncer de vejiga incluso tras efectuar ajustes respecto al tabaquismo. Este resultado indica que las diferencias existentes entre ambos sexos en las

concentraciones de estrógenos y andrógenos podrían ser responsables de algunas de las diferencias observadas en la prevalencia del cáncer de vejiga según el sexo<sup>38</sup>.

En cuanto a la raza, de acuerdo con los datos facilitados por el The National Cancer Data Base (NCDB) de Estados Unidos, el 90,09% de los casos diagnosticados en 2001 correspondieron a pacientes de raza blanca, el 4.93% a pacientes de raza negra, el 2.3% a hispanos, el 2.56% a asiáticos y el 0.12% a nativos americanos<sup>39</sup>. El carcinoma escamoso es dos veces más frecuente en la raza negra, una vez descontada la influencia de la esquistosomiasis.

También se han publicado diferencias raciales en cuanto a la supervivencia en pacientes con cáncer vesical. Hemos visto como existe una menor incidencia en los negros americanos, pero parece ser que la supervivencia global es peor, posiblemente debido a circunstancias socioeconómicas y a la mayor incidencia de carcinoma escamoso y adenocarcinomas.

#### **I.1.2.9. EDAD**

Más de dos terceras partes de los tumores vesicales se diagnostican a partir de los 60 años, siendo muy infrecuentes por debajo de los 40 años. La aparición tardía del cáncer vesical se ha atribuido al tiempo de actuación que necesitan los factores implicados en la carcinogénesis. Además de un aumento de incidencia, se observa un aumento de mortalidad, posiblemente por variantes más agresivas en la gente mayor, estadio más avanzado en el momento del diagnóstico, razones biológicas (déficit inmunitario...) y aplicación de tratamientos menos agresivos<sup>40</sup>.

#### **I.1.2.10. GENÉTICA Y HERENCIA**

Los tumores vesicales se caracterizan por una inestabilidad cromosómica manifestada como numerosas pérdidas de heterocigosidad. Para estadios más avanzados del tumor vesical se localizan principalmente en los cromosomas 3, 4, 8, 11,13, 17 y 18, siendo las pérdidas alélicas en las regiones 11p, 6q, 13q y 18q las más frecuentes.

En la mayoría de los cánceres de vejiga no se cuenta con evidencias sólidas de causa hereditaria. Kantor y col.<sup>41</sup> observaron que el aumento de riesgo entre los familiares afectaba sobre todo a parientes fumadores. Se requiere una correlación entre la predisposición familiar y posibles exposiciones a carcinógenos con los resultados de algunos de los análisis genotípicos/fenotípicos (genes GSTM1, NAT1 Y

NAT2 Y CYP1 A2) para poder identificar a los individuos en situación de riesgo en quienes serían mejor indicar medidas de prevención y estrategias de detención temprana.

## I.2. CLASIFICACIÓN

### I.2.1. CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE VEJIGA

La clasificación TNM (tumor, ganglios (nodes), metástasis) de los tumores malignos es el método más utilizado para clasificar el grado de diseminación del cáncer. Recientemente se ha publicado una séptima edición, en vigor desde 2010<sup>42</sup>. Con respecto a la edición anterior (2002), no hay modificaciones significativas en relación con el cáncer de vejiga.

Categoría T: Tumor Primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasor
Tis	Carcinoma in situ: "tumor plano"
T1	El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial
T2	El tumor invade el músculo
T2a	El tumor invade el músculo superficial (mitad interna)
T2b	El tumor invade el músculo profundo (mitad externa)
T3	El tumor invade el tejido perivesical
T3a	Microscópicamente
T3b	Macroscópicamente (masa extravesical)
T4	El tumor invade cualquiera de las estructuras siguientes: próstata, útero, vagina, pared de la pelvis, pared abdominal
T4a	El tumor invade la próstata, el útero o la vagina
T4b	El tumor invade la pared de la pelvis o la pared abdominal
Categoría N: Ganglios linfáticos	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
N2	Metástasis en varios ganglios linfáticos en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos ilíacos comunes
Categoría M: Metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 1: Clasificación TNM del cáncer de vejiga.

## I.2.2. GRADUACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES VESICALES SIN INVASIÓN MUSCULAR

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad internacional de patología urológica (International Society of Urological Pathology, ISUP) propusieron una nueva clasificación de los tumores uroteliales no invasores. Fue publicada por la OMS en 2004<sup>43,44</sup> (tabla 2). Su principal contribución es una descripción histológica detallada de los diversos grados, aplicando criterios citológicos y estructurales específicos.

Graduación de la OMS de 1973
Papiloma urotelial
Grado 1: bien diferenciado
Grado 2: moderadamente diferenciado
Grado 3: poco diferenciado
Graduación de la OMS de 2004
Papiloma urotelial
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM)
Carcinoma urotelial papilar de bajo grado
Carcinoma urotelial papilar de alto grado

Tabla 2: Graduación de la OMS de 1973 y 2004<sup>43-44</sup>.

La graduación de la OMS de 2004 diferencia entre papiloma, neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno (NUPBPM) y carcinomas uroteliales de bajo y alto grado.

El papiloma está compuesto por un núcleo fibrovascular delicado recubierto de urotelio normal. Una NUPBPM se define como un tumor fibrovascular papilar recubierto de urotelio proliferado que supera el espesor normal. Aunque las NUPBPM presentan un riesgo insignificante de progresión, no son completamente benignas y tienen tendencia a recidivar. El grupo del carcinoma urotelial papilar de bajo grado comprende todos los casos anteriores de grado 1 (OMS 1973) y algunos casos anteriores de grado 2 (en caso de existir una variación de las características estructurales y citológicas con un aumento alto), mientras que la mayoría de los de grado 2 y todos los de grado 3 se definen como carcinomas de alto grado. En este esquema, los tumores de grado 2 cuya morfología limita con la de los tumores de grado 1, pasan a ser carcinomas de bajo grado.

## **I.3. CLINICA Y DIAGNÓSTICO DEL TUMOR VESICAL MUSCULO-INVASIVO (TVMI)**

### **I.3.1 CLÍNICA**

Es de gran importancia conocer que síntomas pueden estar relacionados con la presencia de tumor vesical, puesto que en la mayor parte de los casos los mecanismos que nos llevarán al diagnóstico y a un posterior tratamiento, se pondrán en marcha a partir de la aparición de los primeros síntomas. El diagnóstico precoz en el tumor vesical sigue siendo nuestra asignatura pendiente, aún con los métodos más fiables de detección. Una de las principales causas radica en que inicialmente el tumor vesical suele ser asintomático. La duración del periodo asintomático dependerá de las características biológicas e histopatológicas del tumor.

El signo de presentación más frecuente es la hematuria, sea microscópica o macroscópica, la cual se observa hasta en un 80% de los casos. Aunque suele ser mono sintomática puede presentarse junto con sintomatología irritativa.

Los síntomas irritativos durante la micción son relativamente frecuentes entre los pacientes con cáncer de vejiga. En ocasiones pueden orientarnos a la presencia de un carcinoma in-situ (CIS). Esta asociación puede presentarse en un 12-15% de los casos<sup>40</sup>. Aunque localizaciones en el cuello vesical o en trigono pueden aparecer de la misma manera. En los tumores infiltrantes como consecuencia de la afectación de las capas profundas y de la necrosis tumoral suele asociarse además polaquiuria, disuria y dolor miccional.

Otra forma de manifestarse sólo o asociado a otros síntomas descritos es el dolor en flancos, hecho que nos puede orientar a una obstrucción de tracto urinario superior.

La presencia de síntomas constitucionales debe despertar la sospecha de un cáncer avanzado. Estos síntomas pueden ser derivados de metástasis óseas, dolores óseos, edemas en miembros inferiores, dificultades respiratorias. Constituyen una forma poco frecuente como primera manifestación de la enfermedad, tan sólo en un 1%<sup>40</sup>.

En ocasiones el diagnóstico aparece en un estudio de anemia, si el paciente ha ocultado sus síntomas o las pérdidas han sido microscópicas o de larga evolución. Más rara es la manifestación como síndrome paraneoplásico, siendo la más habitual la hipercalcemia como expresión de enfermedad avanzada.

### **I.3.2. DIAGNÓSTICO**

El cáncer vesical se sigue diagnosticando en la actualidad en estadios avanzados, sin existir aún ninguna prueba que pueda resultar útil en el diagnóstico precoz del cáncer de vejiga, en la población general sana y sin factores de riesgo.

Se han intentado realizar estudios de screening en cáncer vesical como los de Messing<sup>45</sup> y Britton<sup>46</sup>, donde a pesar de no tratarse de estudios aleatorizados y prospectivos, se comprobó una reducción de la mortalidad en el grupo de detección precoz. Se han intentado otros estudios en poblaciones de riesgo por exposición ocupacional, trabajadores del aluminio, benceno o con aminas aromáticas, pero no han sido claros debido a diversos sesgos<sup>47</sup>.

La falta de un medio de diagnóstico precoz en el cáncer vesical debe de fomentar el interés por la investigación de métodos estandarizados de diagnóstico precoz, con suficiente sensibilidad y especificidad para realizar screening en la población general, con la intención de disminuir la mortalidad en el cáncer vesical.

Una posibilidad que podría plantearse sería el screening para el cáncer de vejiga, en aquellas personas con antecedentes familiares de cáncer de vejiga diagnosticado previamente, también en personas que desarrollan trabajos en industrias con empleo de determinadas sustancias cancerígenas, y en fumadores. El cáncer de vejiga ocupa una posición intermedia en la jerarquía de enfermedades candidatas a screening. Porque, para la aplicación de screening en una población deben cumplirse varias premisas: debe tratarse de una enfermedad común e importante, además la enfermedad debe ser accesible al diagnóstico temprano y que de la intervención se obtenga un resultado en la historia natural de la enfermedad<sup>48</sup>. En las últimas citas bibliográficas concluyen que hoy por hoy no está indicado el screening ni si quiera en personas de riesgo, demostrado en estudios en los que se realizó pruebas con VPP (valor predictivo positivo) inferiores al 10%, utilizando posiblemente procedimientos innecesarios con daños asociados<sup>49</sup>.

#### **I.3.2.1. EXPLORACIÓN FÍSICA**

La exploración física debe incluir una palpación bimanual del recto y la vagina. En los pacientes con tumores localmente avanzados puede identificarse una masa pélvica palpable. Además, ha de realizarse una exploración bimanual antes y después de la resección transuretral (RTU) para valorar si existe una masa palpable o si el tumor se encuentra fijado a la pared de la pelvis<sup>50,51</sup>.

### **I.3.2.2. CITOLOGÍA URINARIA Y MARCADORES URINARIOS**

El examen de una muestra de orina miccionada u obtenida mediante lavado vesical en busca de células cancerosas exfoliadas tiene una sensibilidad elevada en los tumores de alto grado. Por consiguiente, resulta útil cuando existe una neoplasia maligna de alto grado o un carcinoma in situ.

Una citología urinaria positiva puede indicar la presencia de un tumor urotelial en algún lugar de las vías urinarias, desde el cáliz hasta la vejiga y la porción proximal de la uretra, pasando por los uréteres. En manos expertas, sin embargo, la especificidad supera el 90%<sup>52</sup>. No hay ningún marcador urinario autorizado expresamente para el diagnóstico del cáncer de vejiga invasor. Sin embargo, dado que la mayoría de los tumores invasores son de alto grado, el valor predictivo positivo de los marcadores podría ser superior<sup>53</sup>.

### **I.3.2.3. CISTOSCOPIA Y RESECCIÓN TRANSURETRAL (RTU) DE TUMORES VESICALES INVASORES**

El diagnóstico del cáncer de vejiga depende básicamente de la exploración cistoscópica de la vejiga y del examen histológico del tejido resecado. Cuando en los estudios de imagen iniciales se ha observado un tumor vesical sin duda alguna, puede omitirse la cistoscopia diagnóstica porque el paciente se someterá a una RTU para obtener un diagnóstico histológico.

Se requiere una descripción meticulosa de los hallazgos, que ha de incluir la consignación del lugar, tamaño, número y aspecto (papilar o sólido) de los tumores, así como una descripción de las alteraciones de la mucosa.

El objetivo de la RTU es permitir un diagnóstico correcto por parte del anatomopatólogo, lo que supone la inclusión de músculo vesical en las biopsias por resección de tamaño suficiente.

Tras la RTU inicial hay un riesgo notable de presentar tumor residual<sup>54,55</sup>. En el 33 %-53 % de los pacientes se observa enfermedad persistente<sup>56,57,58,59,60,61</sup>. Una segunda resección aporta información acerca de la presencia de enfermedad residual.

Además, es posible que la resección inicial clasifique el tumor por debajo de su estadio real. Existe una probabilidad del 10 % de que tumores clasificados inicialmente en un estadio inferior realmente presenten invasión muscular<sup>56,57</sup>.



#### **I.3.2.4. ECOGRAFÍA**

La sensibilidad de la ecografía transabdominal en la detección de los tumores de vejiga es muy alta, de hasta un 98% en algunos casos, en comparación con el 54% de la UIV (urografía intravenosa)<sup>62</sup>.

La ecografía transabdominal posibilita la caracterización de masas renales voluminosas, la detección de hidronefrosis y la visualización de defectos de llenado intraluminales en la vejiga. Ayuda en el diagnóstico de cálculos cuando se combina con radiografías abdominales<sup>50, 51</sup>.

#### **I.3.2.5. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

La tomografía axial computarizada (TAC) es la modalidad que se emplea con más frecuencia para la estadificación de un cáncer de vejiga invasor<sup>63</sup>. Las ventajas de la TAC comprenden un menor tiempo de obtención, una mayor cobertura en una única pausa de respiración y una menor vulnerabilidad a diversos factores del paciente. Aunque tiene sus limitaciones, pues la exactitud de la TAC para determinar la extensión extra vesical del tumor oscila entre el 55% y el 92%<sup>64</sup> y aumenta con una enfermedad más avanzada<sup>65</sup>. Así mismo, la sensibilidad de la TAC para detectar metástasis en los ganglios linfáticos regionales oscila de un 50 a un 85% de los casos<sup>66</sup>.

#### **I.3.2.6. RESONANCIA MAGNÉTICA**

La resonancia nuclear magnética (RNM) adquirió una gran popularidad como técnica diagnóstica por imágenes para la estadificación de cáncer vesical infiltrante. Como ventajas con respecto al TAC, tiene una resolución del contraste de tejidos blandos superior a la de la TAC y puede utilizarse en aquellos casos con alergia a contraste yodado. Eso sí, las limitaciones de la RNM para la detección de diseminación tumoral microscópica en los ganglios linfáticos son similares a las del TAC<sup>67</sup>.

Tanto con el TAC como con la RNM aparecen problemas de subestadificación y sobreestadificación y se producen en un 30% de los casos<sup>65</sup>.

### **I.3.2.7. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES**

El estudio con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se basa en la captación de fluorodesoxiglucosa por parte de las células tumorales. En la actualidad, no hay pruebas que respalden el uso sistemático de PET-TC en la estadificación ganglionar del cáncer de vejiga, aunque este método se ha evaluado con resultados dispares en pequeños ensayos prospectivos<sup>68,69</sup>.

## **I.4. TRATAMIENTO DEL CANCER VESICAL INFILTRANTE**

### **I.4.1. TERAPIAS ADYUVANTES AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

#### **I.4.1.1. RADIOTERAPIA PREOPERATORIA**

En las décadas de 1960, 1970 y parte de los 80 se aplicaron distintos regímenes de radioterapia preoperatoria en un intento de mejorar el control local de la enfermedad<sup>70,71</sup>.

En diversos estudios comparativos con grupos tratados con radioterapia preoperatoria y sin ella, e incluso en un metaanálisis<sup>72</sup> basado en cinco estudios, se demostró que su uso no está justificado, al no aumentar de modo significativo la tasa de supervivencia específica para la enfermedad. Además resulta inefectiva para controlar las metástasis<sup>73,74,72,75</sup>.

#### **I.4.1.2. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

El tratamiento habitual de los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular es la cistectomía radical. Sin embargo, este tratamiento de referencia sólo depara supervivencia a los 5 años en alrededor del 50 % de los casos<sup>76,77,78,79,80</sup>. A fin de mejorar estos resultados se ha investigado el uso de quimioterapia preoperatoria con combinaciones de cisplatino desde los años ochenta.

La quimioterapia neoadyuvante, es decir, la administración de quimioterapia a pacientes con un carcinoma urotelial de vejiga operable antes de la cirugía definitiva (o radioterapia) prevista, tiene muchas ventajas, entre ellas: se administra en el momento más temprano, cuando la carga prevista de micrometástasis es baja, la quimiosensibilidad in vivo está demostrada y por último cabe prever que la tolerabilidad de la quimioterapia sea mejor antes que después de la cistectomía.

Los inconvenientes de la quimioterapia neoadyuvante incluyen, por una parte el exceso de tratamiento puesto que en cuanto a la estadificación clínica mediante TC o RM, es probable que se produzca una clasificación por encima o por debajo del estadio real, con una exactitud de la estadificación de tan sólo el 70%<sup>81,82</sup> y por otra parte, se difiere la cistectomía y puede comprometerse el resultado en los pacientes que no son sensibles a la quimioterapia<sup>83,84</sup>.

Han de tenerse en cuenta los efectos secundarios de la quimioterapia neoadyuvante que afectan a la variable de morbilidad quirúrgica. En un ensayo aleatorizado se observó la misma distribución de complicaciones postoperatorias mayores (de grado 3-4) en los dos grupos del estudio<sup>85</sup>. Sin embargo, en general, la neuropatía y la anemia preoperatoria fueron más frecuentes en el grupo de quimioterapia.

Un aspecto controvertido es el retraso de la cistectomía tras la quimioterapia. Según los resultados del estudio del MCR/EORTC<sup>86</sup>, el retraso de la cistectomía no parece comportar un incremento de la mortalidad por cáncer, en la cual, con una progresión del 6% durante el período desde la indicación hasta la realización de la cistectomía, no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes en los que no pudo realizarse la cistectomía por progresión de la enfermedad.

La poliquimioterapia neoadyuvante con cisplatino mejora la supervivencia global en un 5%-7% a los 5 años, con independencia del tipo de tratamiento definitivo utilizado<sup>87,88,89</sup>.

#### **I.4.2. CISTECTOMÍA RADICAL Y DERIVACIÓN URINARIA**

La cistectomía radical es el tratamiento de referencia del cáncer de vejiga con invasión muscular localizado en la mayoría de los países del hemisferio occidental<sup>90</sup>. El estado funcional y la edad influyen en la elección del tratamiento primario, así como en el tipo de derivación urinaria. La utilidad de evaluar la salud general antes de recomendar y proceder a la cirugía se ha puesto de relieve en un reciente análisis multifactorial, en el que se constató una asociación entre enfermedades coexistentes y resultados anatomopatológicos y de supervivencia adversos después de la cistectomía radical<sup>91</sup>.

Sigue habiendo controversia acerca de la edad, la cistectomía radical y el tipo de derivación urinaria. La cistectomía se acompaña de la mayor reducción del riesgo de

mortalidad relacionada y no relacionada con la enfermedad en los pacientes mayores de 80 años<sup>91</sup>. El estudio multicéntrico retrospectivo sobre la cistectomía más extensa que se ha efectuado hasta ahora reveló que los pacientes mayores de 80 años presentaron una mayor morbilidad postoperatoria, pero no una mayor mortalidad. Algunos pacientes incluso se sometieron con éxito a una técnica de neovejiga en este grupo, si bien la mayoría fueron tratados mediante una derivación con conducto ileal<sup>92</sup>.

#### **I.4.2.1. INDICACIONES**

Tradicionalmente, la cistectomía radical se recomienda en los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular T2-T4a, N0-Nx, M0<sup>90</sup>.

Otras indicaciones igualmente válidas de la cistectomía radical son la recidiva de tumores vesicales superficiales de alto riesgo, como T1G3 o Tis, refractarios a la inmunoterapia intravesical. La afectación tumoral extensa, en aquellos casos endoscópicamente o clínicamente incontrolables puede ser otra posible indicación<sup>93</sup>.

La cistectomía es generalmente recomendada para pacientes refractarios a BCG (bacilo de Calmette-Guerin), porque el riesgo de progresión a carcinoma infiltrante es del 80%. La enfermedad refractaria a BCG es definida como recurrencia de la enfermedad superficial entre 3 y 6 meses después de iniciar la terapia de BCG. Así mismo, se considera también fracaso terapéutico la existencia de empeoramiento de la enfermedad y la aparición de progresión a enfermedad músculo-infiltrante durante la terapia de mantenimiento con BCG<sup>94,95</sup>.

La cistectomía de rescate se encuentra indicada en los pacientes que no responden al tratamiento conservador, en las recidivas tras tratamientos con conservación de la vejiga, en carcinomas no uroteliales (estos tumores responden mal a la quimioterapia y la radioterapia) y como intervención meramente paliativa, por ejemplo, por formación de fístulas, dolor o macrohematuria recurrente<sup>96</sup>.

#### **I.4.2.2. TÉCNICA Y EXTENSIÓN**

La cistectomía radical supone la extirpación de la vejiga y los órganos adyacentes, es decir, próstata y vesículas seminales en los varones y útero y anejos uterinos en las mujeres<sup>97</sup>. Sin embargo, recientemente se ha cuestionado la inclusión de toda la próstata en los varones, así como la extensión de la uretrectomía y resección vaginal en las mujeres<sup>98,99</sup>.

Se han propuesto diversas técnicas de cistoprostatectomía parcial con conservación de la próstata en varones con tumores localizados y se han publicado los resultados de series con un seguimiento más prolongado<sup>100,101,102</sup>. No existe un estudio aleatorizado en el que se compare a pacientes con y sin porciones remanentes de la próstata y será difícil de realizar. Estudios de autopsias y estudios en que se analizó la incidencia no sospechada de cáncer de próstata en piezas de cistoprostatectomía indican que en el 23%-54% de los pacientes se identifica un cáncer de próstata en la pieza de cistoprostatectomía<sup>103,104,105</sup>.

Además, se detectó un cáncer urotelial de próstata en el 32% y 33% de los pacientes que se sometieron a una cistoprostatectomía radical<sup>104,105,106</sup>. En otro estudio, el 41% piezas de cistoprostatectomía extirpadas por un cáncer urotelial tenían un cáncer de próstata no sospechada<sup>107</sup>. En conjunto, en las series mencionadas anteriormente, tan sólo el 26%-33% de los pacientes que se sometieron a una cistoprostatectomía por un cáncer de vejiga carecía de cáncer de próstata o cáncer urotelial prostático en la pieza.

La cistectomía radical también supone una disección de los ganglios linfáticos regionales. El papel de la linfadenectomía pelviana es doble, por un lado aporta información acerca de la extensión local de la enfermedad y por otro, en pacientes con compromiso tumoral limitado de los ganglios linfáticos, permite mejores tasas de supervivencia a largo plazo. Existe una cantidad notable de bibliografía sobre la extensión de la linfadenectomía. No obstante, los datos relativos a su importancia clínica son controvertidos. En estudios retrospectivos se ha propuesto que la extirpación de más de 15 ganglios linfáticos resulta suficiente para evaluar el estado ganglionar, así como que es beneficiosa para la supervivencia global<sup>108,109,110</sup>.

Debe researse un segmento ureteral distal (longitud no especificada)<sup>111</sup>. La uretrectomía se recomienda cuando hay bordes positivos a la altura de la disección uretral o bordes positivos en cualquier parte de la pieza vesical (en ambos sexos), cuando el tumor primario se encuentra localizado en el cuello de la vejiga o la uretra (en las mujeres) o cuando el tumor infiltra extensamente la próstata<sup>90,112,113</sup>.

#### **I.4.2.3. DERIVACIÓN URINARIA TRAS LA CISTECTOMÍA RADICAL**

Desde un punto de vista anatómico, actualmente se utilizan tres opciones después de la cistectomía:

- Derivación abdominal, como ureterocutaneostomía, conducto ileal o de colon y varias formas de reservorio continente.
- Derivación uretral, que incluye diversas formas de reservorio digestivo acoplado a la uretra como derivación urinaria ortotópica continente (neovejiga, sustitución de vejiga ortotópica).
- Derivaciones rectosigmoideas, como una uretero(íleo)rectostomía.

Se han utilizado diferentes tipos de segmentos intestinales para reconstruir las vías urinarias, entre ellos, estómago, íleon, colon y apéndice<sup>114</sup>. En varios estudios se han comparado ciertos aspectos de calidad de vida relacionada con la salud, como la función sexual, la continencia urinaria y la imagen corporal, en cohortes de pacientes con diversos tipos de derivación urinaria. Sin embargo, se necesitan más investigaciones sobre el estadio del tumor y la situación funcional, preoperatorios, la situación socioeconómica, el intervalo hasta la intervención primaria, etc.

En el caso de una cistectomía, se necesitan los mismos preparativos generales que para cualquier otra intervención de cirugía pélvica y abdominal mayor. Cuando la derivación urinaria se construye a partir de segmentos del tubo digestivo, ha de tenerse en cuenta la longitud o el tamaño de los segmentos correspondientes y su fisiopatología a la hora de almacenar la orina<sup>115</sup>. A pesar de la interrupción necesaria y la reanastomosis del intestino, es posible que no sea necesaria una preparación intestinal formal<sup>116</sup>. Además, el tiempo de recuperación intestinal se ha reducido mediante el uso de la movilización precoz, la ingesta oral precoz y la estimulación digestiva con metoclopramida y chicles<sup>117</sup>.

#### **I.4.2.4. COMPLICACIONES DE LA CISTECTOMÍA RADICAL**

##### **I.4.2.4.1. Mortalidad**

En cuanto a las tasas de mortalidad perioperatoria, existe una considerable variabilidad en la literatura, con cifras que oscilan desde 0.8%<sup>118</sup> al 8.3%<sup>119</sup>. No existe tampoco consenso para definir mortalidad perioperatoria. Era común considerar muerte perioperatoria, aquella acaecida en los primeros 30 días del postoperatorio. No obstante con las mejoras incluidas en los cuidados postquirúrgicos se consideran por algunas series hasta 90 días. Aproximadamente un tercio de la mortalidad perioperatoria ocurre en los 30 primeros días y otro tercio ocurre entre el 30 y 60 día postcirugía. Si aumentamos el periodo de tiempo aumentamos lógicamente la tasa de mortalidad. Un estudio reciente muestra unas cifras de mortalidad a 30-60-90 días de

1,1%-2,4%-3,9% respectivamente<sup>120</sup>. Muchos autores encuentran relación entre el número de cistectomías realizadas por centro hospitalario por año y mortalidad. En general, los cirujanos y los hospitales con más experiencia, que realizan un mayor número de casos, han observado una menor morbimortalidad<sup>121,122</sup>. En otros estudios la mayor asociación se observa con el grado ASA preoperatorio de los pacientes, es decir con la comorbilidad<sup>123</sup>.

#### I.4.2.4.2. Morbilidad

La cistectomía radical es el procedimiento urológico que se asocia con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias, pero afortunadamente la mayoría son complicaciones menores. Las cifras publicadas en la literatura varían según los grupos desde un 28% a un 45%<sup>124</sup>. Estudios como los de Novara<sup>125</sup> demuestran que el 49% de los pacientes tienen complicaciones en los tres primeros meses del postoperatorio, si bien la mayoría de éstas son consideradas como menores y sólo un 13% de pacientes tuvieron complicaciones mayores (grado 3-5).

No existe un criterio ni una clasificación estandarizada para recoger y clasificar las complicaciones de la cistectomía radical y los autores las describen por grado o por aparición el tiempo.

Lowrance et al<sup>124</sup> presentó una clasificación muy práctica, que agrupa las complicaciones en 3 categorías, según al tiempo de aparición y la importancia de las mismas (Tabla 3):

1. Complicaciones perioperatorias mayores.
2. Complicaciones peioperatorias menores y
3. Complicaciones tardías.

Complicaciones perioperatorias – Clasificación de Lowrance <sup>124</sup>	
MAYORES	MENORES
Re-intervención precoz	Íleo paralítico.
IAM	ITU
ACV	Infección de herida
Fallo respiratorio	TVP
TEP	Arritmia cardiaca
Fuga intestinal	Neumonía
Sepsis	Absceso
Evisceración	Fuga urinaria
Obstrucción intestinal	Linfocele.
	Necesidad de NPT
	Alteración del estado mental
	Reingreso precoz

Tabla 3: Complicaciones peroperatorias mayores y menores.

1. Complicaciones perioperatorias mayores, en este grupo se incluyen:

- *Reintervenciones precoces*, por sangrado, oclusión o más tardías por lesión rectal, evisceración o fístulas:

En cuanto al sangrado, como media, un paciente pierde de 560 ml<sup>126</sup> a 3000ml de sangre<sup>127</sup> durante la cistectomía radical, lo que conlleva la necesidad de transfusión sanguínea. La transfusión sanguínea se asocia a un mayor número de complicaciones<sup>123</sup> y a una mayor estancia hospitalaria y gasto sanitario<sup>128</sup>. Entre las medidas sugeridas para minimizar la pérdida hemática se incluyen la realización de la intervención bajo anestesia epidural<sup>129</sup>, la restricción de fluidoterapia intraoperatoria y una hemostasia quirúrgica minuciosa utilizando dispositivos tales como ligaSure y bisturí armónico<sup>130,131</sup>.

Lesión de órganos vecinos: La lesión rectal no es muy frecuente y aparece en alrededor del 1% de los pacientes<sup>132</sup>.

Las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica en el postoperatorio precoz, la dehiscencia de la herida, la eventración y la evisceración, constituyen el 15% de las complicaciones<sup>133</sup>. Diversos factores se han estudiado en relación con la dehiscencia de sutura, uno de los cuales es el tipo de sutura de forma que en un metaanálisis se publicó que las heridas suturadas de forma discontinua se asocian a menor tasa de dehiscencia, mientras que no hubo diferencias significativas en cuanto al desarrollo de eventración posterior<sup>134</sup>.

Las fístulas entéricas asociadas a una mayor morbimortalidad se presentan con una frecuencia aproximada del 3%<sup>119</sup>.

- *Complicaciones médicas graves*, como sepsis, fracaso multiorgánico, cardíacas, respiratorias, neurológicas como accidente cerebrovascular (ACV) o digestivas:

Las complicaciones cardíacas graves, tipo infarto de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular, el fallo multiorgánico son poco frecuentes en el postoperatorio de la cistectomía radical, con tasas de alrededor del 6%. Las complicaciones postoperatorias más graves aparecen significativamente asociadas al grado ASA de los pacientes de forma que se hace imprescindible la evaluación preoperatoria exhaustiva en pacientes con signos, síntomas o antecedentes de trastornos cardíacos significativos<sup>125</sup>.



El tromboembolismo pulmonar (TEP) no es una entidad frecuente en el postoperatorio, pero junto con la trombosis venosa periférica representan el 8% de todas las complicaciones, a pesar de la movilización precoz y a la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular<sup>133</sup>.

2. Complicaciones peroperatorias menores, en este grupo podemos destacar:

- *Ileo paralítico.*

Los eventos del tracto gastrointestinal quizás sean las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio de la cistectomía radical contribuyendo a aumentar la estancia hospitalaria<sup>131</sup>. De entre las complicaciones gastrointestinales destaca el íleo postoperatorio, definido como una de las causas más comunes de retraso en la recuperación y de prolongación de los días de ingreso hospitalarios, cuya frecuencia varía según las series, de un 6 a un 23%<sup>133</sup> en series recientes; aunque menos del 10% de éstos requerirán cirugía para su resolución. Según el estudio de Senarriaga<sup>135</sup> et al. la dificultad de la técnica intraoperatoria, la infección de la herida quirúrgica y las reintervenciones posteriores podrían predecir un mayor riesgo de íleo postoperatorio. Así mismo concluyen que ni la edad, el sexo o antecedentes de cirugía abdominal contribuyen a un aumento del riesgo. Son varios los factores que influyen en la aparición y el mantenimiento del íleo postoperatorio. El grado de manipulación del contenido intestinal y la duración del procedimiento juegan un papel reseñable en el desarrollo del íleo posterior. De ahí que se postule que la laparoscopia pueda constituir un factor orientado a la reducción del íleo<sup>136,137,138</sup>. Una pérdida hemática aumentada con la consiguiente transfusión posterior, así como una situación de hipoxemia e hipotermia, predicen una mayor probabilidad de íleo postoperatorio<sup>139,140</sup>. También han sido cuestionadas medidas como la preparación mecánica intestinal y el uso rutinario de sonda nasogástrica<sup>136</sup>. La percepción del dolor es un factor promovedor de íleo, de modo que la analgesia epidural torácica tiende a mejorarlo. Varios estudios han demostrado que la nutrición enteral precoz tiende a mejorar el sistema inmune, reducir las complicaciones infecciosas postoperatorias y a su vez, a minimizar el íleo<sup>137,138</sup>. Por último, el chicle ha sido ampliamente utilizado en el período postoperatorio como una forma de alimentación simulada, mediante la cual una sustancia se mastica pero no entra en el estómago. Produce una estimulación vagal dando lugar a un aumento de la motilidad gástrica y de la liberación de hormonas como la gastrina, neurotensina, colecistoquinina y polipéptido pancreático con el resultado final de una estimulación de las fibras musculares lisas. Numerosos estudios demuestran sus efectos beneficiosos

en cirugía colorectal y urológica mediante una mejora de la función gastrointestinal en el postoperatorio y una reducción del íleo<sup>117,141,142</sup>.

- *La fístula urinaria* aparece según series de un 3 a un 25%<sup>132</sup>.
- *Infecciones*: absceso con necesidad de actuación, infección de herida quirúrgica infección del tracto urinario (ITU). Quizás los cuadros infecciosos sean la segunda complicación más frecuente, constituyendo el 25% de las complicaciones precoces en los primeros 90 días postoperatorios<sup>133</sup>. La aplicación de una profilaxis antimicrobiana peroperatoria es una práctica estandarizada en esta cirugía pero no hay un consenso respecto a la secuencia óptima.
- *Complicaciones médicas*: hemorragia digestiva, neumonía, acidosis metabólica, depresión.

En cuanto a la neumonía una medida que ha demostrado ser eficaz para disminuir su aparición es la retirada precoz de la sonda nasogástrica, porque disminuye la aparición de atelectasias<sup>136</sup>.

La depresión es una reacción frecuente en todo postoperatorio y más en la población cistectomizada. La prevalencia de trastornos psíquicos en estos pacientes es aproximadamente del 45%<sup>143</sup>.

- *Linfocele*. Aunque hay autores que abogan por una disección linfática extensa porque no aumenta la morbilidad<sup>144</sup>, no hay estudios prospectivos que comparen la incidencia de linfocele en las linfadenectomías estándar comparado con las linfadenectomías ampliadas. Se ha descrito un descenso de la linforrea cuando las heparinas de bajo peso molecular son administradas en la mitad superior del brazo, en comparación con cuando se administran en la mitad inferior del cuerpo tras la linfadenectomía<sup>145</sup>.

### 3. Complicaciones tardías

- *Reparación o reconversión de la derivación*
- *Complicaciones en el reservorio*: litiasis, estenosis de las anastomosis
- *Estenosis de la anastomosis ureteroenterales* no tumorales con una incidencia próxima al 3%<sup>146</sup>.
- *Las alteraciones metabólicas*, los déficits vitamínicos, la infección crónica del tracto urinario se observan con frecuencia diversa según la derivación utilizada<sup>147,148</sup>.
- *Eventración* necesitando reparación y colocación de malla.

Otra clasificación ampliamente utilizada es la de Clavien. Desarrollada originariamente en la década de los 90 para cirugía de trasplante de órganos<sup>149</sup>, fue modificada en 2004<sup>150</sup>. Este sistema puede ser utilizado en cualquier especialidad quirúrgica en todas las partes del mundo y ha sido utilizado en series de cistectomía radical<sup>133,125</sup>. Agrupa las complicaciones según su gravedad y el manejo en el postoperatorio, tal y como aparece en la tabla 4. Siguiendo esta clasificación, los grados 1 y 2 son considerados complicaciones menores, y los grados  $\geq 3$  mayores.

Clasificación de Clavien	
Grado I	Alteraciones del curso postoperatorio ideal, pero que no amenazan la vida y no tienen secuelas duraderas. Se permite aplicación de tt <sup>o</sup> farmacológico como antieméticos, analgésicos... Incluye infección de herida quirúrgica tratable en la cama del paciente.
Grado II	Se requiere de tt <sup>o</sup> farmacológico con fármacos diferentes a los anteriores. Incluye transfusión y nutrición parenteral total.
Grado III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
Grado IV	Complicaciones que amenazan la vida y requieren tratamiento en unidades de cuidados intermedios o intensivos
Grado V	Muerte del paciente

Tabla 4: Clasificación de Clavien<sup>150</sup>

#### **I.4.3. PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL (RHMM) o FAST-TRACK EN CISTECTOMÍA RADICAL**

La aplicación de programas de rehabilitación multimodal (RHMM) o Fast-Track pretende acelerar la recuperación postquirúrgica sin aumentar la morbilidad. Este concepto, que nace casi con el nuevo milenio, fue promovido por Kehlet et al<sup>151,152</sup> en la Universidad de Hvidovre de Dinamarca y ha significado una auténtica revolución. Se basa en la actuación conjunta de cirujanos, anestesistas y personal a cargo del paciente y el resultado pretendido es una reducción de la morbilidad y estancia hospitalaria con una más cómoda recuperación.

Podemos definir la rehabilitación multimodal (RHMM) o Fast-Track (FT) como el conjunto de modalidades peroperatorias encaminadas a acelerar la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía convencional o laparoscópica, sin incrementar la morbilidad de los cuidados peroperatorios tradicionales. Los métodos utilizados

incluyen anestesia epidural o regional alta, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y unos cuidados postoperatorios agresivos, incluidas la restricción en la fluidoterapia, la mejora del control del dolor y de las náuseas postoperatorios, la nutrición enteral temprana y la movilización temprana. La combinación de estos procedimientos reduce la respuesta al estrés y la disfunción orgánica postquirúrgicas, y acorta por lo tanto el tiempo necesario para la recuperación completa de los pacientes<sup>153</sup>.

A continuación se describen sus características.

### **I.4.3.1 PERÍODO PREOPERATORIO**

#### **I.4.3.1.1.- Educación del paciente**

Todos los pacientes son informados verbalmente y/o de forma escrita acerca del programa de rehabilitación multimodal (por un equipo formado por cirujanos, anestesistas y enfermería con dedicación al programa FT): opciones quirúrgicas, expectativas que se tienen en cuenta al alta hospitalaria (2 o 3 días), cuándo deberán comenzar la ingesta oral, la deambulación, y la recuperación de la función intestinal. Algunos estudios han demostrado que los pacientes que están informados presentan menor ansiedad preoperatorio y requieren menos analgesia en el postoperatorio, e incluso pueden mejorar así su recuperación<sup>153,154</sup>.

#### **I.4.3.1.2. Evitar el ayuno preoperatorio**

La cirugía mayor induce un estado catabólico, una de cuyas características fundamentales es el desarrollo de resistencia a la insulina. Está mediada por la secreción de catecolaminas, cortisol, glucagón y hormonas del crecimiento, pero también de citoquinas, afecta al metabolismo de todos los principios inmediatos y persiste unas semanas.

Numerosos estudios clínicos y Guías Clínicas muestran que la ingesta preoperatoria (hasta 2 h antes de la intervención quirúrgica) de bebidas ricas en hidratos de carbono puede reducir la respuesta endocrina catabólica al estrés quirúrgico, y mejorar la resistencia a la insulina, así como disminuir la deshidratación postoperatoria con beneficios en la recuperación clínica del paciente. Así mismo establecen que dicha ingesta es segura, sin más riesgo de broncoaspiración que con el ayuno clásico<sup>155,156</sup>.

### **I.4.3.1.3.- No preparación mecánica intestinal**

Aunque la preparación mecánica intestinal previa a la cirugía colorectal se ha convertido en un dogma quirúrgico, hay poca evidencia científica, que demuestre la eficacia de esta práctica en la reducción de la tasa de complicaciones infecciosas y de fuga anastomótica<sup>157</sup>. El objetivo de dicha preparación es limpiar el intestino grueso de contenidos fecales sólidos y reducir la carga bacteriana, sin embargo, cuando se utiliza esta preparación, es más difícil controlar las heces líquidas que las sólidas, lo que puede llevar a un aumento significativo en la tasa de contaminación intraoperatoria con contenido intestinal, y es casi imposible reducir la carga bacteriana en el intestino debido a la gran cantidad de microorganismos presentes en el tracto digestivo. Además, el hecho de no utilizar la preparación intestinal, ayuda a evitar la deshidratación postoperatoria y el desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes de edad avanzada en los que puede ser causa importante de morbilidad. Diversos estudios sugieren fuertemente que la cirugía colorectal puede realizarse de una manera segura sin el uso rutinario de preparación intestinal<sup>158,159</sup>.

En cuanto a la cistectomía radical, Shafii et al realizaron un estudio comparando las complicaciones de los pacientes intervenidos de cistectomía radical con y sin preparación intestinal. Estos autores concluyeron que en el grupo de pacientes que recibió preparación intestinal, se produjo una mayor incidencia de íleo postoperatorio, mayor riesgo de dehiscencia de la herida y una mayor estancia hospitalaria comparado con el grupo que no recibió preparación intestinal<sup>160</sup>.

### **I.4.3.2. PERÍODO OPERATORIO**

#### **I.4.3.2.1. Anestesia regional**

La patogenia de la morbilidad postoperatoria inespecífica, aquella no directamente relacionada con el tipo de técnica quirúrgica, se asocia con cambios en las funciones endocrino-metabólicas e inmunológico-inflamatorias. La clásica respuesta neurohumoral al estrés postlaparotomía incluye la liberación de hormonas catabólicas (cortisol y catecolaminas) y de una variedad de mediadores inflamatorios (citoquinas, y metabolitos del ácido araquidónico), lo que conlleva a un hipermetabolismo e incremento de las demandas de los diferentes órganos corporales. Se supone así que modificaciones en la respuesta quirúrgica al estrés pueden mejorar los resultados postoperatorios<sup>151</sup>.

La anestesia epidural torácica (TEA), al igual que la anestesia raquídea, produce bloqueo simpático, analgesia y bloqueo motor, pero, la solución anestésica es inyectada en el espacio epidural (EE).

Para lograr su efecto se requiere de un volumen de anestésico mayor que la utilizada en la anestesia raquídea y se caracteriza por producir un boqueo más gradual, con un período de latencia mayor, menor compromiso motor y por dar la posibilidad de prolongar su efecto anestésico o analgésico a través de un catéter epidural.

Los efectos dependerán del nivel de punción y de la extensión del bloqueo, como también de las características de la solución inyectada. Una vez inyectada la solución en el EE, ésta no se distribuye en forma homogénea, si no que avanza como en pequeños “canales paralelos” que existen a través de nervios, grasa y duramadre<sup>161</sup>. La distribución circunferencial alrededor de la duramadre es completa y sólo se limita por la fascia del ligamento longitudinal posterior, lo que facilita la distribución hacia el lateral a través de los agujeros de conjunción, siendo probablemente el ganglio de las raíces dorsales y el espacio en que los nervios espinales abandonan el espacio subaracnoideo y se envuelven en la vaina nerviosa, los principales sitios de acción de los anestésicos locales a nivel epidural<sup>161</sup>.

La analgesia epidural produce un bloqueo segmentario que se caracteriza por producir interrupción de la transmisión nerviosa en los segmentos más cercanos al sitio de punción, disminuyendo la calidad del bloqueo en los segmentos espinales más distales, preservando la función neurológica de estos últimos. Al existir una congruencia entre el espacio vertebral donde se punciona y los segmentos de las raíces nerviosas comprometidas durante el acto quirúrgico, se logra un mejor efecto anestésico o analgésico, con menor volumen y cantidad de drogas y con menor incidencia de efectos indeseados como hipotensión, retención urinaria, bloqueo motor, etc<sup>162</sup>.

La analgesia epidural produce un bloqueo diferencial, que se expresa por un nivel de bloqueo simpático mayor que el nivel de bloqueo sensitivo y motor. Durante la analgesia epidural este bloqueo diferencial es menos importante que el que se produce por la anestesia raquídea en que la diferencia entre el bloqueo simpático y sensitivo puede ser hasta de seis segmentos espinales. Lo anterior probablemente se puede explicar por la distribución menos homogénea que se produce en el EE comparado con el espacio subaracnoideo<sup>163</sup>. Este bloqueo diferencial está dado por la mayor susceptibilidad de bloqueo que poseen las fibras nerviosas tipo C y B, que

transmiten la información autonómica, comparado con la menor susceptibilidad de bloqueo que poseen las fibras A $\alpha$  y A $\beta$  (motoras), que necesitan una mayor concentración de anestésico local para bloquearse.

Beneficios adicionales de la TEA son la reducción de la retención urinaria y del sondaje prolongado (la sonda vesical se retira a las 48 h cuando se suspende la TEA), la simpatectomía limitada, lo que disminuye la incidencia de hipotensión; y la reducción de casi el 30% de la dosis de anestésico local necesario, comparado con la administración lumbar estándar. Además también reduce el consumo miocárdico de oxígeno, la presión capilar pulmonar y en la arteria pulmonar, lo que asimismo aumenta la perfusión arterial coronaria<sup>164,165</sup>. Mejora también la función pulmonar postoperatoria, al revertir la función diafragmática tras la laparotomía, y mejora la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo<sup>166</sup>.

#### **I.4.3.2.2. Restricción de la fluidoterapia**

Todavía es relativamente poco lo que se sabe de la influencia que puede tener la administración de diferentes pautas de fluidoterapia en los resultados de la cirugía. La sobrecarga de volumen peroperatoria puede causar edema generalizado (incluido el ámbito visceral)<sup>167</sup>, retraso en la recuperación de la motilidad gastrointestinal, dificultad en la cicatrización tisular y un aumento de las complicaciones cardiorespiratorias. En cirugía de colon se ha demostrado que una restricción de la fluidoterapia perioperatoria se acompaña de una tasa de complicaciones postoperatorias menor (Brandstrup et al)<sup>168</sup>. El edema pulmonar subclínico y en otros tejidos puede provocar la disminución en la oxigenación tisular, lo que explica así el mayor número de complicaciones respiratorias. La hipoproteinemia se asocia con el enlentecimiento del vaciado gástrico, la demora en la motilidad intestinal y, por lo tanto, en la persistencia del íleo paralítico<sup>169</sup>. De esta forma podemos afirmar que la fluidoterapia intravenosa perioperatoria, que no modifique el peso corporal reduce sustancialmente las complicaciones tras la cirugía colorectal electiva<sup>168</sup>.

#### **I.4.3.2.3. Normotermia intraoperatoria**

La hipotermia (temperatura corporal central menor de 36<sup>o</sup>) es el trastorno de la temperatura más frecuente en pacientes quirúrgicos y debe ser evitada como medida de reducción de la morbilidad operatoria y de los costes quirúrgicos, así como de incremento de la satisfacción percibida por el paciente. En efecto, durante la cirugía

no es infrecuente una caída de la temperatura de entre 2 y 4 °C. Esto provoca una estimulación del centro termorregulador con la producción secundaria de cortisol y catecolaminas, y aumenta todavía más la respuesta al estrés quirúrgico. La hipotermia intraoperatoria, por lo tanto, conlleva el incremento de la morbilidad, al alterar diversos sistemas y funciones del organismo, que se desarrollan a continuación:

A- Escalofríos y activación simpática: Habitualmente los pacientes suelen comentar que los escalofríos son una de las experiencias más desagradables del postoperatorio inmediato, y muchos refieren que su aparición aumenta el dolor durante dicho período. Los escalofríos se producen como respuesta al frío y son el resultado de una actividad muscular involuntaria que aumenta la producción de calor metabólico. Consisten en contracciones musculares seguidas de relajación a razón de 4-8 ciclos/min.

El incremento del metabolismo muscular local puede llegar a un 600% de forma puntual, pero lo habitual es que si persisten origine un aumento del 100% del calor basal. Hay que tener presente que los incrementos en el consumo de O<sub>2</sub> pueden constituir un factor de desequilibrio en ciertos pacientes afectados de patologías con gasto cardíaco fijo, shunts intrapulmonares y/o reserva respiratoria limitada. Por otra parte, la hipoxemia suele reducir la aparición y amplitud de los escalofríos.

La presencia de movimientos rítmicos puede interferir con el diagnóstico diferencial y complicar el manejo de pacientes con enfermedades del sistema nervioso central, puesto que pueden existir movimientos similares pero secundarios a efectos no convulsivantes de fármacos (etomidato), o fármacos con posibilidad de inducir convulsiones y/o mioclonias (anestésicos generales y locales)<sup>170</sup>.

Hay que tener en cuenta que los escalofríos son raros en los ancianos dado que la edad avanzada contribuye a la desregulación térmica, por lo tanto el aumento de complicaciones cardíacas en los ancianos no parecen estar mediadas por los escalofríos ni por un aumento del metabolismo y sí por la liberación de catecolaminas. La hipotermia estimula y amplifica las respuestas adrenérgicas, con liberación de noradrenalina, vasoconstricción periférica e hipertensión, todos ellos factores favorecedores de la isquemia miocárdica. Además de sufrir una incidencia más alta de hipotermia, los pacientes ancianos tardan más tiempo en recuperarse de la misma. La mayor parte de los pacientes mayores de 80 años no desarrollan respuestas con escalofríos hasta que la temperatura (T<sup>a</sup>) central cae por debajo de los 35,2°C.

La meperidina no sólo es un tratamiento adecuado de los escalofríos sino que comparada con otros fármacos agonistas de los receptores  $\mu$ , es el fármaco más



eficaz a concentraciones equianalgésicas. La meperidina reduce el umbral de los escalofríos el doble que el umbral de la vasoconstricción a diferencia de otros fármacos (propofol, midazolam, dexametasona y anestésicos generales)<sup>171</sup>.

**B- Sistema cardiovascular:** En los últimos años diversos estudios han demostrado la relación de la hipotermia intraoperatoria moderada con un aumento de la respuesta adrenérgica de los pacientes, situación que conlleva una mayor morbilidad cardiovascular, sobre todo en la cada vez más numerosa población anciana que es sometida a intervenciones quirúrgicas<sup>172,173</sup>. Sin embargo, hasta hace pocos años, la relación entre la hipotermia perioperatoria no intencionada y la isquemia miocárdica no había sido contemplada como una relación causa–efecto. En un estudio realizado por Frank SM et al.<sup>174</sup> se relacionó la T<sup>a</sup> corporal y la morbilidad cardíaca durante el período perioperatorio en pacientes de más de 60 años, sujetos a intervenciones abdominales, torácicas o vasculares, con antecedentes de enfermedad coronaria o con alto riesgo de sufrir patología coronaria. Unos pacientes fueron calentados activamente hasta una T<sup>a</sup> final de  $36,7 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  frente a otros a la T<sup>a</sup>  $35,4 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  del grupo control. La incidencia de morbilidad cardíaca (angina/isquemia, infarto de miocardio y paro cardíaco) fue la misma en los dos grupos durante el intraoperatorio, pero fue inferior en el grupo normotérmico durante el postoperatorio (1,4% frente al 6,3% del grupo control,  $p=0,02$ ). La hipotermia intraoperatoria fue un factor predictivo independiente de la morbilidad cardíaca, reduciéndose ésta en un 55% cuando se mantuvo la normotermia. La incidencia de taquicardia ventricular también fue menor en el grupo normotérmico (2,4% frente a 7,9%;  $p=0,04$ ). Los pacientes que presentaron morbilidad miocárdica postoperatoria tuvieron una estancia un 25% más prolongada en cuidados intensivos.

Tras la finalización de la anestesia el sistema nervioso central deja de estar deprimido por los efectos anestésicos, recuperando el paciente sus funciones fisiológicas. Los centros termoreguladores también recuperan su actividad habitual, detectando una temperatura central muy por debajo de los niveles fisiológicos, por lo que se desencadenará una rápida e intensa respuesta vasoconstrictora habitualmente acompañada de escalofríos. La hipotermia intraoperatoria incrementa las concentraciones de noradrenalina, induciendo la vasoconstricción periférica, lo que puede producir o favorecer la disfunción miocárdica por aumento de las resistencias periféricas, aumento del trabajo cardíaco y del consumo de O<sub>2</sub>, por lo tanto la hipotermia puede y debe ser evitada sobre todo en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado<sup>175</sup>.

C- Cicatrización e infección: La hipotermia moderada afecta varias funciones inmunológicas. La disminución del flujo sanguíneo, resultado de la vasoconstricción, reduce el aporte de oxígeno ( $O_2$ ), viéndose alterada la movilidad de los leucocitos y deteriorándose la función oxidativa de los neutrófilos, así como su capacidad fagocítica, lo cual debilita las líneas de defensa frente a la infección, traducida en la menor producción de ciertas citoquinas como las interleuquinas (IL), IL-1 y la IL-2. Esta última es un factor de crecimiento de los linfocitos T, y además estimula la producción de citoquinas por dichos linfocitos, su menor producción en la hipotermia deteriorará las defensas inmunológicas<sup>176</sup>. Como es sabido por el empleo de la profilaxis antibiótica, el período intraoperatorio es crucial en la contaminación de las heridas quirúrgicas, aunque la clínica de infección no se exprese hasta las 48 ó 72 horas del postoperatorio. En 1996 Kurz et al.<sup>177</sup> demostró que la hipotermia intraoperatoria acompañada de vasoconstricción constituye un factor independiente que retrasa la cicatrización y aumenta la incidencia de infecciones de la herida quirúrgica. El grupo normotérmico sometido a cirugía colorectal además de presentar menor tasa de infecciones, también tuvo una menor estancia media hospitalaria. La correlación de normotermia y menor incidencia de infecciones también ha sido demostrada en pacientes sometidos a cirugía "limpia" (mama, varices, hernias). A pesar de presentar idéntica incidencia de hematomas y seromas posquirúrgicos, el grupo normotérmico presentó un 5% de infecciones, frente al 14% del grupo hipotérmico<sup>178</sup>.

D- Coagulación: La hipotermia incluso a niveles moderados ( $35^{\circ}C$ ) altera los mecanismos fisiológicos de la coagulación al alterar la función plaquetaria y modificar las reacciones enzimáticas. Las plaquetas se conservan cuantitativamente, pero se altera su función al reducirse la liberación de tromboxano  $A_2$ , esta alteración es completamente reversible al recuperarse los niveles fisiológicos de  $T^a$ . En cuanto a las modificaciones de las reacciones enzimáticas puede costar detectarlas pues las pruebas que habitualmente se suelen solicitar al laboratorio se realizan a la  $T^a$  "teórica" del paciente de  $37^{\circ}C$ , cuando en realidad deberían procesarse a la  $T^a$  corporal en que la muestra sanguínea fue extraída. Por ello los resultados suelen presentar valores dentro del rango fisiológico, no reflejando los incrementos patológicos en dichos tiempos causados por la hipotermia, por lo que hay que ser conscientes de estas alteraciones a la hora de interpretar los resultados analíticos, puesto que el enmascaramiento de los tiempos de coagulación reales, conjuntamente con la menor actividad plaquetar, producen un aumento del sangrado y mayores necesidades de transfusión. La hipotermia impide la formación del coágulo, a diferencia de la hipertermia que produce su destrucción por fibrinólisis<sup>179</sup>.

E- Farmacocinética: La hipotermia, incluso la moderada, reduce la tasa metabólica del organismo, lo cual se traduce en una prolongación del efecto de ciertos fármacos empleados durante la anestesia y una menor predictibilidad de sus efectos y las reacciones de los pacientes. Esto es especialmente importante en los pacientes ancianos, puesto que con el aumento de edad tanto la función hepática como la renal disminuyen, ralentizando el aclaramiento de muchos agentes anestésicos, lo que conlleva una prolongación de sus efectos. Los bloqueantes musculares ven modificada su farmacocinética incluso con reducciones de la T<sup>a</sup> central de sólo 2°C<sup>180</sup>. La repercusión clínica difiere según el fármaco, así el atracurio parece ser menos dependiente de la T<sup>a</sup> que el vecuronio, rocuronio o pancuronio<sup>181</sup>. La repercusión de estas alteraciones se acentúa entre los pacientes de mayor edad con déficits metabólicos, factores que pueden favorecer el aumento de la morbilidad respiratoria<sup>182</sup>. En el caso de los anestésicos inhalatorios, la hipotermia incrementa los coeficientes de partición tejidos/gas de cada agente inhalatorio. Al recuperar el paciente la normotermia los tejidos liberarán mayor cantidad de anestésico inhalatorio acumulado durante el intraoperatorio, por lo que la fase de recuperación puede verse prolongada<sup>183</sup>. En el caso de los anestésicos locales, la cardiotoxicidad de la bupivacaína aumenta en caso de hipotermia. Los pacientes diabéticos con afectación del sistema nervioso autónomo (neuropatía) y que son sometidos a cirugía abdominal, suelen desarrollar mayor grado de hipotermia que los pacientes diabéticos pero sin neuropatía.

El mejor método para asegurar la normotermia es la prevención. El propósito de las medidas de prevención es minimizar las pérdidas de calor. Para ello, la temperatura debe ser considerada como una constante vital más y todo el personal implicado en el cuidado del paciente quirúrgico debe estar concienciado con el mantenimiento de la misma dentro de la normalidad. Medidas recomendadas en la prevención incluyen<sup>184</sup>:

- Pre calentamiento de todos los pacientes mediante aire forzado para minimizar la caída de temperatura producida por la inducción anestésica.
- Monitorización de la temperatura en todas las intervenciones con duración superior a 30 minutos.
- Calentamiento de fluidos en caso de administración de volúmenes elevados, así como en caso de necesitar transfusiones.
- Calentamiento activo intraoperatorio con aire forzado.

- Cubrimiento en la medida de lo posible de la superficie del paciente para evitar la pérdida de calor por radiación y convección.
- Tratamiento activo farmacológico, y mediante calentamiento si hay temblor en el postoperatorio.

#### **I.4.3.2.4. Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)**

A pesar de la mejora en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, así como de los avances en farmacología antiemética, la incidencia de NVPO en la población general se mantiene constante alrededor de un 20-30%<sup>185</sup>, pudiendo llegar hasta un 80% en pacientes de alto riesgo. "The Big Little Problem", como algunos autores han calificado a la NVPO<sup>186</sup>, está ganando importancia con la mayor preocupación actual por la calidad asistencial y el progreso de la cirugía de alta precoz entre otros.

Desde el punto de vista del paciente, tener NVPO es uno de los problemas que más preocupa, especialmente si el paciente ha sido operado previamente y en el postoperatorio ha sufrido episodios de NVPO. Un estudio prospectivo realizado con 10.811 pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de diferente tipo, situaba las NVPO como el tercer problema en preocupación para el paciente, por detrás del dolor postoperatorio y de la posibilidad de sufrir un episodio de despertar intraoperatorio<sup>187</sup>.

Las NVPO tienen implicaciones clínicas como la interrupción o retraso de la dieta y medicación oral, la hipovolemia e hipotensión ortostática, alteraciones electrolíticas etc o más graves como la dehiscencia de suturas, hemorragias o formación de hematomas, elevación de la presión intraocular o intracraneal entre otras.

La variedad de estímulos que pueden producir náuseas y vómitos es muy amplia: hipotensión arterial, hipovolemia, estimulación vagal (tracción sobre el mesenterio, dilatación del cuello uterino, etc.), dolor, hipoxemia, o uso de fármacos que lo favorecen (óxido nítrico, opiáceos, etomidato, neostigmina, etc.). No todos estos estímulos actúan por la misma vía y, por consiguiente, cada uno de los antieméticos no los bloqueará con la misma eficacia.

Pese a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de NVPO, especialmente de las estructuras anatómicas y de los sistemas de receptores implicados, la NVPO puede desencadenarse por la acción de diversos estímulos que en algunas ocasiones quedan fuera del control del anestesiólogo. Su prevención y tratamiento sigue siendo un problema clínico y necesita un abordaje multifactorial.

### A. Valoración del riesgo de NVPO

Rara vez un solo factor es el único causante, siendo habitual que factores del paciente, de la anestesia o de la cirugía aparezcan combinados en el enfermo que las padece<sup>188</sup>. Son factores de riesgo aquéllos que en la mayoría de los estudios se han revelado como predictores independientes.

Los factores de riesgo para sufrir NVPO se han clasificado comunmente en tres grupos: relacionados con el propio paciente, con la técnica anestésica o con la intervención quirúrgica<sup>189</sup>. Entre ellos, el tipo de la cirugía no es unánimemente admitido como factor independiente del riesgo, quizá por las múltiples variables que ocurren en el contexto quirúrgico, salvo cuando las consecuencias de las NVPO pueden ser especialmente graves (postoperatorio de cirugía maxilofacial con oclusión bucal, riesgo de dehiscencia de sutura, etc.), lo cual implicaría riesgo inverso.

Otros factores no independientes de riesgo son la gastroparesia con vaciado lento del estómago (diabéticos), el ayuno prolongado, la ansiedad, la irritación peritoneal, o el uso de neostigmina para revertir la acción de los bloqueantes neuromusculares. Pueden serlo también los antecedentes de migraña, pertenecer a ciertos grupos étnicos y el uso de opiáceos de larga duración. No parecen serlo, sin embargo, la fase precoz de la menstruación, la obesidad o la administración de oxígeno a concentraciones intermedias-bajas (30%). Existen pacientes con un bajo umbral para las NV en otras situaciones (cinetosis, dispepsia, etc.) que presentan un riesgo más elevado de NVPO quizá debido a un arco reflejo para el vómito muy desarrollado.

#### *A.1. Factores de riesgo dependientes del paciente*

El sexo femenino se considera un predictor de riesgo independiente de NVPO en diferentes análisis multivariados. Se estima que las mujeres tienen 3 veces más riesgo de sufrir NVPO que los hombres<sup>190</sup>.

El tabaquismo parece tener una influencia protectora sobre la aparición de NVPO, sin un mecanismo fisiopatológico claro. Se estima que los no fumadores tienen 2 veces más riesgo de sufrir NVPO que los fumadores<sup>191</sup>.

El tercer factor de riesgo dependiente del paciente es la predisposición personal a sufrir náuseas y/o vómitos, considerándose de mayor riesgo aquellos pacientes con historia previa de NVPO o de cinetosis<sup>190</sup>.

#### *A.2. Factores de riesgo relacionados con la técnica anestésica*

La técnica anestésica empleada durante la intervención quirúrgica adquiere gran importancia en relación a la posterior aparición de NVPO.

Pese a la incidencia de vómitos asociados a los cuadros de predominio vagal tras la anestesia espinal, es posible afirmar que, de forma global, hay una menor incidencia de NVPO cuando se emplean técnicas de anestesia regional en comparación con la anestesia general<sup>192</sup>.

Dentro de las diversas opciones de anestesia general, el riesgo de presentar NVPO es dos veces mayor en los pacientes sometidos a anestesia general balanceada, basada en el mantenimiento con agentes inhalatorios, comparado con los sometidos a técnicas intravenosas puras<sup>193</sup>.

El efecto antiemético del propofol podría estar mediado por varios mecanismos: el bloqueo del receptor dopaminérgico D2, una acción depresora en la zona gatillo, núcleo del vago y córtex olfatorio, y se ha observado también una disminución de los niveles de serotonina en el área postrema tras perfusiones prolongadas. En un estudio comparativo entre ondansetrón y propofol en la prevención de NVPO<sup>194</sup>, se observó que el propofol administrado en la inducción y mantenimiento anestésico fue más efectivo que el ondansetrón (anestesia con tiopental/isoflurano) en la prevención del vómito postoperatorio, y se asoció a un menor requerimiento de terapia antiemética en el postoperatorio inmediato. Fueron igualmente efectivos en la prevención de náusea en las primeras 6 horas postoperatorias. En aquellos pacientes en los que se empleó propofol sólo como inductor anestésico o bien una dosis al final de la intervención, el efecto protector del propofol frente a la aparición de NVPO fue menor que en el grupo de anestesia intravenosa total con propofol.

Otro factor de riesgo para NVPO relacionado con la anestesia es el empleo de óxido nitroso durante el mantenimiento anestésico. Tramer et al<sup>195</sup> realizaron un metanálisis en el que observaron que la anestesia con propofol y la omisión de óxido nitroso tenían resultados similares en relación exclusivamente a la prevención del vómito postoperatorio, sin obtener una menor incidencia de náuseas. Divatia et al<sup>196</sup>, basándose también en un metanálisis, estimó el potencial emetógeno del óxido nitroso con un riesgo relativo de 1,4.

Se ha estudiado también la posible influencia protectora del empleo de una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) alta durante el intraoperatorio y/o postoperatorio. En un estudio con 240 pacientes programadas para cirugía laparoscópica ginecológica (anestesia con tiopental/isoflurano) se observó una incidencia de náuseas y vómitos en las primeras 24 horas postoperatorias de un 44% en el grupo al que se le administró oxígeno al 30% durante el intraoperatorio y de un 22% en el grupo al que se le administró oxígeno al 80%<sup>197</sup>. En otro estudio con 231

pacientes que se intervinieron de cirugía de resección intestinal (anestesia con tiopental/isoflurano), se comparó la incidencia de NVPO entre un grupo al que se le administró oxígeno al 21% durante el intraoperatorio y las primeras 2 horas postoperatorias con otro grupo al que se le administró oxígeno al 80%. Se obtuvo una incidencia de náuseas y vómitos durante las primeras 24 horas postoperatorias de 30% y 17% respectivamente<sup>198</sup>. Los mismos autores demostraban en otro trabajo que el empleo de FiO<sub>2</sub> altas durante períodos cortos, como la duración de una intervención quirúrgica, no incrementaba la aparición de atelectasias pulmonares<sup>199</sup>. Más recientemente, otros autores no han encontrado diferencias en cuanto a la incidencia de NVPO respecto a la FiO<sub>2</sub> recibida, en pacientes sometidos a cirugía del estrabismo<sup>200</sup>.

Es conocida la acción emetizante de los opioides, pero se sabe también que elevadas dosis pueden llegar a bloquear la emesis por estimulación de receptores  $\mu$ . Menores dosis estimulan receptores dopamina en la zona quimiorreceptora. El alfentanilo tiene menos riesgo de NVPO comparado a fentanilo y sufentanilo<sup>201</sup>. El uso de remifentanilo en lugar de fentanilo intraoperatorio parece no reducir de una forma clínicamente significativa la incidencia de NVPO.

Apfel et al, en un artículo de revisión reciente<sup>191</sup>, anota que la ventilación con mascarilla facial durante la inducción anestésica y la colocación profiláctica de una sonda nasogástrica para aspiración gástrica peroperatoria, no afectan a la incidencia de NVPO.

### *A.3. Factores de riesgo relacionados con la intervención quirúrgica.*

La incidencia de NVPO varía según el tipo, la localización y la duración de la cirugía. Las cirugías consideradas comúnmente más emetógenas son: cirugía maxilofacial, ginecológica, ortopédica, otorrinolaringológica, oftalmológica, neurocirugía y cirugía general abdominal<sup>190</sup>. Existe controversia a la hora de considerar el tipo de cirugía como factor de riesgo independiente para la aparición de NVPO. Las diferencias observadas tendrían que buscarse posiblemente en las diferentes características que presentan los pacientes o las técnicas anestésicas empleadas en cada tipo de cirugía. Sí se ha relacionado en cambio el tiempo quirúrgico con la mayor o menor aparición de NVPO<sup>189</sup>.

La variedad de factores de riesgo comentados anteriormente evidencia de nuevo la etiología multifactorial de las NVPO, lo que requerirá también de diferentes abordajes, farmacológicos o no, para su prevención y tratamiento.

### *A.4. Escalas de riesgo*

Se han desarrollado distintas escalas que permiten estratificar a los pacientes según el riesgo de padecer NVPO. Entre ellas cabe destacar la escala de Apfel<sup>202</sup>, ampliamente utilizada por su sencillez de manejo y su capacidad predictiva. Los cuatro factores predictivos más importantes fueron: sexo femenino, antecedentes de cinetosis o NVPO previos, no fumador, y el uso de opiáceos postoperatorios. La probabilidad estimada de NVPO es 10%, 21%, 39%, 61% y 78 % si ninguno, uno, dos, tres o cuatro de los factores de riesgo están presentes (Tabla 5). En base a la presencia o no de alguno de los factores, se clasifica a los pacientes en riesgo bajo de NVPO (tener ninguno o 1 predictor de riesgo, 10-20%), riesgo moderado (tener 2 predictores de riesgo, 40%) y riesgo alto (tener 3 ó 4 predictores de riesgo, 60-80%)<sup>190</sup>.

Factores de riesgo	Puntuación	Riesgo	
Mujer	1	Basal: 10%	Riesgo bajo (0-1 punto, 10-20%);
No fumador	1	1 punto: 20%	
Historia previa de NVPO y/o cinetosis	1	2 puntos: 40%	moderado (2 puntos, 40%)
Uso de opiodes postoperatorios	1	3 puntos: 60%	alto (3-4 puntos, 60-80%)
		4 puntos: 80%	

Tabla 5: Escala Apfel para estratificación de riesgo de NVPO<sup>190</sup>.

### B-Opciones de profilaxis farmacológica de las NVPO

El objetivo principal respecto a las NVPO es la prevención. Actualmente, la estrategia aceptada es identificar el riesgo basal y según su estratificación, adoptar medidas de reducción del riesgo y aplicar la profilaxis farmacológica<sup>203</sup>.

Los agentes empleados actualmente para la profilaxis de las NVPO son, casi todos, antagonistas de los receptores implicados en activar el reflejo emético. En España, únicamente los setrones, el droperidol, el apreptant y la metoclopramida (a dosis de 10 mg) incluyen esta indicación en su ficha técnica.

*Antagonistas dopaminérgicos D2:* El droperidol (0,625-1,25 mg) presenta la mejor relación coste-efectividad en estudios previos para la profilaxis de las NVPO con un NNT (número de pacientes que deben ser tratados para conseguir alguno de los efectos deseados en uno de ellos) de 5<sup>204</sup>. A dosis de 1,25 mg es más antinauseoso que el ondansetrón sin aumentar la sedación ni otros efectos secundarios. Es más efectivo cuando se administra al final de la cirugía pero en este caso puede producir una ligera sedación postoperatoria. Desde que la FDA emitió en el año 2001 una alerta por la posibilidad de arritmias ventriculares graves, se dejó de disponer de él en España. Recientemente se ha reintroducido con dos únicas indicaciones: prevención y



tratamiento de las NVPO, y de las NV inducidas por la morfina o derivados en la analgesia controlada por el paciente (PCA). En otros países es actualmente recomendado como fármaco de primera línea en la profilaxis de NVPO<sup>205</sup>.

El haloperidol a dosis bajas (1-2 mg) es eficaz en la profilaxis y tratamiento de las NVPO (NNT entre 4 y 6). Ha mostrado una efectividad similar al droperidol y el ondansetrón, con los mismos efectos adversos<sup>202</sup>. Sin embargo, la ficha técnica del haloperidol no incluye la indicación para la profilaxis de las NVPO.

La metoclopramida es un antiemético procinético muy utilizado en nuestro entorno, pese a cuestionarse su eficacia a la dosis habitual de 10 mg iv<sup>206</sup>.

*Corticosteroides:* La dexametasona ha mostrado efectividad (NNT 4) en la prevención de las NVPO<sup>207</sup>. Las dosis empleadas varían de 4 a 10 mg iv y presenta una eficacia similar al ondansetrón y droperidol. Es más eficaz cuando se administra antes o durante la inducción anestésica.

*Antagonistas de los receptores de serotonina (HT3):* El ondansetrón (4 a 8 mg iv) es útil en la prevención de las NVPO (NNT 8 y 6 respectivamente) y equivalente a dexametasona o droperidol<sup>208</sup>. Se aconseja administrarlo al final de la cirugía.

Dentro de este grupo se incluyen otros fármacos para la prevención de las NVPO: dolasetrón (12,5 mg) (no disponible en nuestro país), tropisetron (5 mg), granisetron (0,35-1 mg) y palonosetrón (1 µg/kg). No existe evidencia de diferencias en cuanto a eficacia o perfil de seguridad entre ellos, sin embargo el palonosetrón presenta la vida media más larga<sup>209</sup>.

*Antagonistas neuroquinérgicos (NK1):* El aprepitant (40 mg oral, 1-3 h antes cirugía) es el único antagonista NK1 admitido en la actualidad para la profilaxis de las NVPO<sup>210</sup>. Su eficacia en la prevención de vómitos parece superior y de más larga duración que la de otros antieméticos, aunque no muestra superioridad en el caso de la prevención de las náuseas. El lugar que ocupa en la profilaxis de las NVPO todavía está por definir.

### C. Abordaje multimodal

En pacientes con riesgo moderado o alto se recomienda aplicar un abordaje multimodal, también denominado “antiemesis balanceada” o “manejo antiemético multimodal”, utilizando por un lado técnicas perioperatorias y anestésicas que reduzcan el riesgo basal y por otro profilaxis farmacológica<sup>211</sup>. Se ha dicho que el empleo adecuado de esta estrategia podría reducir la incidencia de NVPO hasta casi 0%<sup>212</sup>. Las medidas generales incluyen: anestesia regional en vez de general; propofol

en la inducción y mantenimiento; evitar el óxido nitroso y los agentes halogenados; disminuir los opiáceos perioperatorios; evitar dosis altas de neostigmina (>2,5 mg); hiperhidratación (> 20 ml/kg/h); así como otras medidas con evidencia cuestionable: reducir la ansiedad con midazolam, mantener FiO<sub>2</sub> perioperatorias altas, evitar la bradicardia y/o la hipotensión, evitar la hipoxia, la hipoglucemia y el dolor.

La profilaxis puede realizarse con monoterapia o mediante la asociación de varios fármacos. Pese a no ser factor independiente de riesgo, como ya se ha mencionado, la mayoría de autores consideran el tipo de cirugía en la indicación de la profilaxis.

La utilización de un solo fármaco para prevenir la aparición de NVPO puede ser adecuada para algunos pacientes con riesgo bajo o moderado, pero ninguno ofrece una protección completa frente al vómito. La administración de un solo fármaco reduce la incidencia de NVPO aproximadamente en un 26%. La combinación de fármacos que bloquean diferentes receptores es aditiva y está indicada para la profilaxis en algunos pacientes con riesgo moderado y en todos los pacientes de riesgo alto<sup>204</sup>. En estos pacientes, si además se emplea un abordaje multimodal, se podría reducir un 56% el riesgo basal (desde 80% hasta 24% en pacientes con puntuación Apfel=4)<sup>213</sup>. Las combinaciones de antieméticos más estudiadas han sido el droperidol y/o la dexametasona con un antagonista de la serotonina y han mostrado una eficacia similar pero superior respecto a un fármaco único<sup>214</sup>. La asociación de droperidol con dexametasona es una buena opción en general, teniendo la ventaja de reservar los setrones para el tratamiento cuando fracasa la profilaxis. En los pacientes de riesgo alto se establece con frecuencia una terapia farmacológica triple (droperidol, setrones, dexametasona).

Si bien clásicamente no se recomendaba la profilaxis en pacientes de bajo riesgo, últimos estudios ponen de manifiesto la rentabilidad de la profilaxis en dichos pacientes en los que se puede rebajar el riesgo a un umbral mínimo<sup>215</sup>.

#### *D.Terapia antiemética en caso de profilaxis fallida o no realización de profilaxis y aparición de NVPO*

Se plantean diferentes situaciones dependiendo del empleo o no de profilaxis previa y del tipo de fármaco empleado en ella. Se exponen en la Tabla 6 las recomendaciones descritas según las guías de consenso clínicas ya publicadas sobre manejo de NVPO<sup>216</sup> En caso de haber utilizado ondansetrón o dexametasona como profilaxis y aparecer NVPO, no se recomienda repetir dosis del mismo fármaco si no han pasado más de 6 horas en el caso de ondansetrón o más de 8 horas en el caso de dexametasona, desde su administración inicial<sup>189</sup>.

Las opciones terapéuticas posibles una vez realizada la profilaxis recomendada son limitadas, y el manejo de las NVPO establecidos, difícil. Es importante descartar causas tratables de NVPO como hipotensión arterial, hipovolemia, dolor, disminución postoperatoria de la motilidad gastrointestinal, etc.

Profilaxis inicial	Tratamiento propuesto
Sin profilaxis Dexametasona Droperidol	Antagonistas 5 HT3 (II A)
Antagonista 5-HT3	Droperidol u otro agente antiemético (V)
Terapia doble	Usar agente diferente a la profilaxis (V)
Terapia. Triple Vómitos en las 6 primeras horas	No repetir terapia Usar fármacos diferentes a triple terapia (V) Propofol 20 mg iv (IIIB)
Terapia triple Vómitos a partir de las 6 primeras horas	Repetir 5 HT3 o droperidol. No repetir dexametasona o parche de escopolamina Usar fármaco diferente clase (V)

Tabla 6: Recomendaciones de tratamiento de NVPO en caso de profilaxis fallida o sin profilaxis<sup>216</sup>.

#### I.4.3.2.5. Incisiones

En el caso de cirugía abierta convencional el uso de incisiones transversas o curvas ha contribuido también a mejorar el curso postoperatorio, dado que estas incisiones conllevan menor dolor y disfunción pulmonar que las verticales<sup>217</sup>.

### I.4.3.3. PERÍODO POSTOPERATORIO

#### I.4.3.3.1. Revisión de los regímenes de cuidados postoperatorios.

Muchos cirujanos utilizan rutinariamente un drenaje profiláctico en las anastomosis intestinales. Existe una abundante evidencia<sup>218,219</sup> que sugiere que esta práctica no tiene ningún efecto beneficioso en la identificación o drenaje de las fugas anastomóticas, e incluso puede ser perjudicial, ya que retrasan la movilización del paciente y hacen más engorrosos los cuidados postoperatorios<sup>220</sup>.

El uso en el postoperatorio de sondaje vesical se ha convertido en una rutina tras la cirugía mayor. Se recomienda dejar una sonda vesical en cirugía rectal baja durante un máximo de 3 días y tan sólo 48 h tras otros tipos de cirugía colónica<sup>221</sup>.

Desde el comienzo de la cirugía convencional moderna, los cirujanos evitaban la ingesta oral temprana tras cirugía abdominal, y se asociaba una sonda nasogástrica (SNG) profiláctica de descompresión de forma rutinaria, con la intención de:

- Acelerar la recuperación del peristaltismo.
- Disminuir la distensión gástrica y acelerar su vaciado progresivo, facilitar la respiración y disminuir el riesgo de un broncoaspirado de contenido gástrico, para así disminuir las posibilidades de complicaciones pulmonares (neumonía).
- Aumentar el confort del paciente, al disminuir la distensión abdominal, y con ello la sensación de náuseas y los vómitos.
- Proteger las anastomosis intestinales recientemente constituidas, y así prevenir la fuga anastomótica.
- Acortar la estancia hospitalaria.

Sin embargo, el uso rutinario de la SNG se ha relacionado con un número mayor de episodios de fiebre e infecciones respiratorias, además de una iniciación tardía de la tolerancia. Se ha demostrado que esta medida es inefectiva en la consecución de cualquiera de estos objetivos, y que en realidad este beneficio se podría obtener evitando el sondaje prolongado. Sólo en un 8-13% de los pacientes hay necesidad de colocar de nuevo la sonda por persistencia de vómitos y cierto grado de dilatación gástrica<sup>222</sup>.

#### **I.4.3.3.2. Control del dolor**

La analgesia epidural torácica es en la actualidad uno de los métodos más utilizados por las unidades de tratamiento del dolor agudo para el manejo del dolor postoperatorio de la cirugía torácica y abdominal mayor. En los últimos 25 años la analgesia epidural y, en especial la analgesia epidural torácica (TEA), se ha transformado en una técnica anestésica común, asociada a una anestesia general durante la cirugía abierta de tórax y de abdomen superior, y en el tratamiento del dolor postoperatorio<sup>223</sup>. Ha mantenido una gran popularidad debido a las ventajas que se le atribuyen, entre las cuales las más importantes son la mejor calidad de la analgesia, la mayor satisfacción de los pacientes, la preservación de la actividad muscular normal de las extremidades inferiores y la disminución de las complicaciones postoperatorias<sup>224</sup>.

Block et al<sup>223</sup>, realizaron un metaanálisis que incluyó 100 trabajos controlados randomizados que medían eficacia de la analgesia epidural (AE) comparada con manejo de la analgesia con opiodes parenterales (OP). Los autores encontraron que los pacientes sometidos AE tenían en forma significativa un mejor control del dolor postoperatorio en los distintos grupos estudiados independientemente del sitio quirúrgico, del lugar de cateterización epidural y de la solución utilizada (anestésicos locales con o sin opiodes u opiodes solos). Sólo en un estudio no se encontró diferencia entre ambos grupos, correspondiendo a pacientes sometidos a cirugía torácica manejados con analgesia epidural con opiodes sin anestésicos locales. La complicación más frecuente fue el bloqueo motor en el grupo de AE y las náuseas y vómitos la complicación más frecuente en grupo con OP. El grupo de analgesia epidural lumbar con opiodes presentó una incidencia mayor de prurito (38%) comparado el grupo OP (6%). El grupo de TEA con o sin opiodes presentó mayor incidencia de hipotensión (14%) que el grupo OP (2%). Estos resultados concuerdan con otra revisión sistemática que incluyó cerca de 20.000 pacientes, en que el uso de AE se asoció a un porcentaje más bajo de dolor moderado y severo que cuando se comparó con administración de OP. Un 71% de los pacientes con AE estuvo libre de dolor, comparado con un 54% en el grupo con PCA endovenosa<sup>225</sup>.

Más recientemente se publicó un metaanálisis, midiendo el efecto de las distintas técnicas analgésicas en relación a la calidad de la analgesia y a la evaluación del propio paciente, en términos de satisfacción, calidad de vida y calidad de recuperación postoperatoria. Se encontró que las técnicas regionales proveen al paciente de una mejor calidad de analgesia que los OP, pero no se tradujo en una diferencia en las otras variables evaluadas por el paciente. El subgrupo que recibió AE mostró una superior calidad de la analgesia comparada con la analgesia con OP, efecto más notorio cuando las soluciones contienen anestésicos locales y el catéter está ubicado lo más cercano a los segmentos que cubren el área quirúrgica. En términos de efectos adversos la anestesia epidural se asocia a menor incidencia de náusea y vómitos, pero mayor incidencia de prurito, retención urinaria y bloqueo motor<sup>226</sup>.

La literatura actual establece que la AE provee mejor calidad de analgesia cuando se compara con OP, en término de mejores puntuaciones de escalas que evalúan dolor en reposo o dinámico y en términos de menos efectos colaterales en los distintos grupos quirúrgicos. La calidad de la analgesia es mejor si las soluciones infundidas poseen anestésicos locales y si existe congruencia catéter-incisión<sup>227</sup>.

#### I.4.3.3.3. Nutrición enteral temprana

La dieta absoluta postoperatoria es clásica en el manejo de los pacientes. El razonamiento teórico es la prevención de náuseas y vómitos y permitir que la anastomosis cicatrice sin el traumatismo del paso del alimento. Pero no hay evidencias de que retrasar la alimentación sea beneficioso, sino todo lo contrario.

El íleo postoperatorio es un fenómeno transitorio que ocurre tras cirugía abdominal, debido a una inhibición de la motilidad intestinal secundaria a un estímulo del reflejo simpático como parte del traumatismo quirúrgico de la cavidad abdominal. La hiperreactividad simpática se asume inducida por la laparotomía, la manipulación continuada del mesenterio y del intestino, la cirugía prolongada y la resección extensa<sup>228</sup>. La actividad peristáltica del intestino delgado se recupera a las 6-12 h de la cirugía, la del estómago, a las 12-24 h, y la del colon, a las 48-120 h. El íleo paralítico contribuye al dolor postoperatorio, al malestar y a la morbilidad pulmonar y prolonga la estancia hospitalaria<sup>138</sup>, por lo que la reducción de éste puede facilitar la ingesta oral y mejorar la capacidad física del paciente, con la disminución de la morbilidad.

La literatura médica actual no apoya la tan difundida práctica de prescribir la abstinencia alimentaria por varios días tras resecciones intestinales electivas. La adecuada nutrición ha sido siempre un objetivo importante del cuidado postoperatorio. Hoy se sabe que la alimentación oral temprana es segura y que la mayoría de los pacientes pueden tolerarla. Acorta la duración del íleo, acelera la recuperación del funcionamiento intestinal y disminuye las alteraciones del balance nitrogenado. Mejora el estado nutricional global de los pacientes en el postoperatorio, con la reducción de las complicaciones sépticas y la respuesta catabólica a la cirugía, y secundariamente la morbilidad general, comparada con la nutrición parenteral<sup>229</sup>. Uno de los primeros metaanálisis, aunque relativamente pequeño, encontró que no hay ninguna ventaja en mantener a los pacientes en ayuno después de la cirugía electiva gastrointestinal y la alimentación temprana puede ser realmente beneficiosa al reducir las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria<sup>230</sup>. Lewis et al demostraron una tendencia hacia una menor incidencia de dehiscencia anastomótica, infección de la herida, neumonía, absceso intraabdominal o mortalidad en los pacientes que recibieron alimentación oral temprana. En una actualización del metaanálisis original, Lewis et al<sup>231</sup> confirmaron una reducción de las complicaciones. Recientemente un estudio prospectivo sobre 159 pacientes sometidos a cistectomía radical y derivación urinaria mostró importantes desventajas de la nutrición parenteral total con respecto a la nutrición oral, con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (69% en grupo de NPT frente a 49% en el grupo de alimentación oral) sobre todo infecciosas (32% frente al 11%)<sup>232</sup>.

Finalmente, otra ventaja potencial, aunque difícil de cuantificar, es la sensación de bienestar de los pacientes con alimentación oral. El impacto psicológico de ésta puede desempeñar un importante papel en el proceso de recuperación.

#### **I.4.3.3.4 - Movilización temprana**

Desde hace muchos años se han reconocido los beneficios de la movilización en el postoperatorio. A pesar de ello, se presta poca atención a ésta, y rara vez se moviliza a la mayoría de los pacientes durante los primeros días del postoperatorio. El avance de la movilización activa temprana con más horas fuera de la cama durante la primera semana postoperatoria en pacientes con rehabilitación multimodal contribuye a la mejora de la función pulmonar y de la saturación de oxígeno, la menor reducción de masa muscular, con mantenimiento de la fortaleza de ésta y a la disminución de las complicaciones respiratorias y tromboembólicas<sup>233</sup>. La movilización temprana postoperatoria requiere que al mismo tiempo se efectúe el programa de mejora del tratamiento del dolor anteriormente citado y una coordinación del personal sanitario.

Se aconseja utilizar criterios para dar de alta al paciente en el programa FT; que el paciente tenga alimentación oral completa, haya tenido deposición, sea ambulante y, lo que es importante, esté de acuerdo con el alta son criterios importantes que se deben respetar.

#### **I.4.4. ANESTESIA EPIDURAL**

La analgesia epidural tiene la capacidad de reducir o eliminar las respuestas fisiológicas al estrés perioperatorio de la cirugía y por tanto reducir complicaciones quirúrgicas y mejorar los resultados<sup>234</sup>. Dado el papel tan relevante que ocupa la anestesia epidural en los programas Fast Track revisamos a continuación sus efectos sobre la fisiología cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, inmune y coagulación, así como posibles complicaciones derivadas.

##### **I.4.4.1. SISTEMA CARDIOVASCULAR**

La morbilidad cardíaca es la causa más común de muerte después de procedimientos quirúrgicos mayores. Las técnicas anestésicas que reducen la morbilidad cardíaca tienen por tanto potencial para mejorar la morbimortalidad quirúrgica. La anestesia epidural torácica (TEA) con anestésicos locales pueden

producir un bloqueo selectivo segmentaria de la inervación simpática cardíaca<sup>235</sup>. Dado que la activación simpática perioperatoria juega un papel causal en el desarrollo de la isquemia miocárdica y el infarto, la inhibición de esta activación se espera que reduzca la morbilidad cardíaca. Además, la activación simpática también juega un papel en el desarrollo de estado de hipercoagulabilidad postoperatoria, lo que puede contribuir a la trombosis coronaria<sup>236</sup>. La anestesia epidural torácica con anestésicos locales, por el bloqueo selectivo de fibras simpáticas cardíacas, evitaría los efectos adversos del estrés quirúrgico. Aunque el flujo total de sangre coronaria normalmente se mantiene sin cambios, cuando la TEA se realiza el flujo de sangre a regiones isquémicas de miocardio podría incrementarse<sup>237</sup>. Mediante el bloqueo de la constricción coronaria simpática, la relación entre el flujo sanguíneo endocardio-epicardio se mejora, por lo tanto se optimiza la distribución regional del flujo sanguíneo miocárdico. El bloqueo simpático torácico también reduce importantes determinantes de la demanda miocárdica de oxígeno, como la presión arterial, frecuencia cardíaca y la contractilidad. La TEA por tanto, mejora el equilibrio entre la oferta y la demanda cardíaca. Los modelos animales demuestran de manera convincente que la TEA durante oclusión coronaria aguda se asocia con una disminución del tamaño del infarto de miocardio<sup>238</sup>. Del mismo modo, la TEA ha sido utilizada como un tratamiento eficaz de la isquemia miocárdica refractaria en humanos<sup>237,239</sup>. Smeets et al<sup>240</sup>, estudiaron a un grupo pequeño de pacientes sometidos a reconstrucciones aórticas y encontraron niveles significativamente más bajos de la excreción urinaria de catecolaminas en los pacientes con epidural en comparación con los pacientes con anestesia general. Gold et al<sup>241</sup>, también comparó la liberación de catecolaminas en pacientes sometidos a reparación de aneurisma de aorta abdominal con asignación al azar a la anestesia epidural lumbar o general. Se informó de un gran aumento en los niveles de catecolaminas en suero en el grupo de anestesia general, pero no el grupo epidural.

Los estudios de pacientes de alto riesgo quirúrgico asignados al azar a TEA, más anestesia general o anestesia general por sí sola han demostrado un menor número de complicaciones cardíacas en pacientes con TEA<sup>242</sup>. Estos estudios sugieren que existe una reducción de aproximadamente 4 veces en las incidencias en postoperatorio de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, y muerte en pacientes tratados con anestésicos locales epidurales en comparación con aquellos tratados con anestesia general balanceada<sup>243</sup>. Un estudio también sugirió que los pacientes con TEA tienen menos episodios de isquemia miocárdica que un grupo de anestesia general. (5% frente al 17%)<sup>244</sup>. Aunque datos de estudios relativamente pequeños sugieren que TEA intraoperatoria y analgesia en el postoperatorio epidural,



con anestésicos locales, se asocian a reducción de la morbilidad y la mortalidad, la mayoría de los estudios cuentan con insuficiente fuerza para demostrar clínica y estadísticamente beneficios significativos al respecto<sup>244</sup>. Es importante destacar que los efectos beneficiosos de la anestesia regional sobre la morbilidad cardíaca es probable que se limiten a técnicas epidurales torácicas con anestésicos locales. La anestesia epidural lumbar o torácica pero sólo con opiáceos (por ejemplo, fentanilo) no bloquearán nervios simpáticos cardíacos.

En resumen de lo anterior, estudios amplios que incluyeron a los pacientes de cirugía de alto riesgo (por ejemplo, la reconstrucción de la aorta) han informado de reducciones significativas en la morbilidad cardíaca asociada al uso de la anestesia/analgesia epidural intraoperatoria y postoperatoria con anestésicos locales, además de usar opioides<sup>245</sup>. Además, la administración epidural intraoperatoria de los anestésicos locales minimiza la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico y modifica el estado de hipercoagulabilidad perioperatoria de importancia, como hemos reseñado en pacientes con cardiopatía. Esto ocurre a través de varios mecanismos, tales como el bloqueo simpático, actividad fibrinolítica mejorada, y la absorción sistémica de los anestésicos locales. La relevancia clínica de estos fenómenos se ven confirmadas por datos convincentes de que la anestesia epidural intraoperatoria mejora la permeabilidad del injerto en los pacientes sometidos a cirugía de reconstrucción vasculares de extremidades inferiores<sup>246</sup>.

#### **I.4.4.2. HEMOSTASIA Y FENÓMENOS TROMBÓTICOS**

Los eventos tromboembólicos en el postoperatorio se han relacionado con un estado de hipercoagulabilidad iniciado durante la cirugía. Los mayores contribuyentes a este estado pro-trombótico es una reducción en el flujo de sangre venosa secundaria a la ventilación con presión positiva, el bloqueo neuromuscular, y la activación del sistema simpático. La estimulación simpática produce un notable incremento en el factor VIII y el factor de von Willebrand, que inhibe la fibrinólisis, disminuye la antitrombina III, e inicia la agregación plaquetaria<sup>247</sup>. La analgesia y anestesia epidural (AAE) atenúa el estado de hipercoagulabilidad perioperatoria y disminuye las complicaciones tromboembólicas asociadas con la cirugía por la disminución de la respuesta simpática y por mejorar el flujo de sangre de extremidades inferiores. Además, la absorción sistémica de los anestésicos locales, la mejora en el control del dolor, y la deambulación más precoz, es probable que disminuya la incidencia de la formación de coágulos. Como se dice en la literatura una vez más, la disminución de la

respuesta simpática a la cirugía con AAE, se asocia con efectos demostrados sobre la cascada de coagulación con la normalización tanto de factor VIII y factor VIII de von Willebrand, la disminución de PAI-1, y un aumento de la antitrombina III<sup>248</sup>.

Las ventajas clínicas de la analgesia epidural en los efectos sobre la coagulación se han abordado en 2 metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados. Rodgers et al<sup>249</sup>, analizaron 141 ensayos clínicos aleatorios que comparaban AAE a la anestesia general y la reducción calculada del 44% en la trombosis venosa profunda y la consiguiente reducción del 55% en la embolia pulmonar. Otro análisis de 22 estudios aleatorios en pacientes sometidos a cirugía abdominal baja y cirugía ortopédica de extremidades inferiores encontró una reducción significativa de las complicaciones tromboembólicas cuando se comparó anestesia-analgésica general más epidural frente a general exclusivamente (28% a 62%, respectivamente)<sup>250</sup>.

Así mismo, la anestesia epidural minimiza significativamente la pérdida de sangre durante la cirugía abdominal, pelvis y cirugía de cadera. Uno de los mecanismos propuestos es mediante la reducción de la presión arterial media (MAP) a través del bloqueo simpático producido<sup>234</sup>.

Podemos decir por tanto, que en los pacientes sometidos a operaciones mayores o importantes bajo anestesia-analgésica epidural podremos obtener beneficios como mejor flujo sanguíneo venoso, disminución de la respuesta simpática al estímulo quirúrgico, prevención de eventos tromboembólicos, entre las citadas, por una más precoz deambulación y un menor sangrado por disminución de la MAP.

#### **I.4.4.3. FUNCIÓN PULMONAR**

La morbilidad pulmonar en el postoperatorio se ha atribuido al tipo de agente anestésico y a cambios-alteraciones fisiológicas del sistema pulmonar. La anestesia-analgésica epidural puede reducir la incidencia de atelectasia postoperatoria, neumonía y la hipoxemia por influir directamente en estas variables<sup>251</sup>.

Quizá el mayor efecto de la cirugía mayor, abdominal y torácica, en la función pulmonar es la reducción de la capacidad residual funcional (CRF), debido a la disfunción diafragmática, disminución de la distensibilidad de la pared torácica, y la inspiración limitada por el dolor. Como resultado, la CRF disminuye por lo menos un 20% después de la cirugía abdominal, alcanzando su punto más bajo a las 24-48 horas y no volver a su estado normal hasta según estudios, pasada una semana<sup>252</sup>. Por otro lado, AAE con anestésico local y anestesia general cuando se compara con

analgesia intravenosa controlada por el paciente (IV-PCA) y anestesia general, resultó en un incremento del 27% en la CRF y una mejora global en la evolución pulmonar, cuando se aplica AAE<sup>253</sup>. Por otro lado, la inhibición refleja del nervio frénico después de una cirugía mayor también hace medible el deterioro consecuente de la contractilidad del diafragma que persiste hasta 5-7 días después de la operación<sup>254</sup>. La inhibición de este reflejo no se ve afectada por el uso de opiáceos sistémicos o epidurales, sin embargo, la AAE con anestésico local interrumpe el arco reflejo y permite la función normal de diafragma<sup>252</sup>. Además, el aumento en el tono muscular de la pared torácica y la disminución de la distensibilidad de la pared torácica secundaria al dolor disminuyen con la AAE. Por lo tanto, la AAE mejora la función pulmonar evaluada por la disminución-inhibición de estos arcos reflejos espinales, mejorando el control del dolor, y aumentando la distensibilidad de la pared torácica. Cabe señalar, sin embargo, que si bien hay una mejoría demostrada en las pruebas de función pulmonar después de cirugía mayor abdominal o torácica con la AAE, otros estudios realizados no han encontrado ninguna correlación significativa entre las pruebas de función pulmonar postoperatoria y la incidencia de complicaciones pulmonares<sup>251</sup>, por lo tanto, la morbilidad pulmonar debe ser evaluada no sólo por los marcadores de función pulmonar, sino por la incidencia de neumonía, insuficiencia respiratoria, atelectasia y la hipoxemia.

La hipoxemia postoperatoria contribuye a la disfunción pulmonar y la isquemia miocárdica<sup>255</sup>. En concreto, Catley et al<sup>256</sup> encontraron significativamente menos episodios hipoxémicos en pacientes ancianos sometidos a cirugía ortopédica de extremidades inferiores cuando recibieron anestesia epidural con anestésicos locales. El uso de opiáceos sistémicos y vía epidural se asocia con una mayor incidencia de eventos de hipoxia en comparación con la analgesia epidural con anestésicos locales solo<sup>242</sup>. Un metaanálisis de 141 ensayos aleatorios encontró una reducción del 39% en neumonía y una reducción del 59% en la depresión respiratoria en pacientes tratados con AAE con anestesia local, en comparación con los pacientes tratados con anestesia general y analgesia controlada por el paciente<sup>257</sup>. Una revisión de 462 pacientes quirúrgicos con cáncer encontró que los pacientes que recibieron analgesia epidural fueron extubados antes (0,5 días frente a 1,2 días), pasaron menos tiempo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (1,3 días frente a 2,8 días), y pasaron menos tiempo en el hospital (11 días versus 17 días)<sup>244</sup>. Como ya describimos anteriormente, en el estudio de Park WY et al<sup>245</sup>, también resultó en la disminución de los tiempos de intubación y estancias en la UCI en los pacientes manejados con AAE después de operaciones de aorta abdominal.

#### I.4.4.4. FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

El íleo tiene consecuencias sobre la morbilidad y la duración de la estancia hospitalaria después de cirugía mayor<sup>138</sup>. La fisiopatología del íleo postoperatorio se relaciona claramente con dolor abdominal y el estrés quirúrgico derivado de la actividad simpática. Las fibras aferentes de dolor y fibras simpáticas eferentes contribuyen al íleo. Un bloqueo de estas fibras por la anestesia analgesia epidural intra y postoperatoria abolirían la respuesta al estrés y así se minimizaría el efecto de la cirugía sobre la función intestinal<sup>235</sup>. Así, en teoría y en práctica, la AAE puede mejorar la motilidad intestinal, no sólo por la producción de alivio del dolor y la disminución de la respuesta de estrés sistémico, sino también por la creación de un bloqueo simpático. La estimulación simpática, el dolor, los opioides, anestésicos inhalatorios, y aumento de las catecolaminas endógenas contribuyen a íleo postoperatorio, y este efecto está disminuido en los pacientes tratados con AAE en el perioperatorio<sup>234</sup>. Steinbrook<sup>258</sup>, propuso 6 mecanismos por los cuales la AAE puede promover la motilidad gastrointestinal: (A) el bloqueo de los nervios aferentes nociceptivos, (B) el bloqueo de los nervios eferentes simpáticos toracolumbares, (C) acción eferente parasimpática sin oposición simpática; (D) reducción de la necesidad de opiáceos postoperatorios; (F) aumento del flujo sanguíneo gastrointestinal, y (G) la absorción sistémica del anestésico local.

Muchos estudios que comparan AAE en comparación con la anestesia general balanceada y analgesia con opiáceos sistémicos han informado de una más rápida recuperación de la función intestinal en pacientes con AAE<sup>259</sup>. La función gastrointestinal “normalmente” se recupera 2-3 días antes en los pacientes tratados con AAE postoperatoria. Criterios de valoración objetivos como el tránsito de radio-opaco, así como los criterios de valoración más subjetivos, tales como gases o movimientos intestinales, mejoran considerablemente<sup>260</sup>. Existen estudios prospectivos en la literatura que han concluido que los pacientes tratados con AAE muestran una recuperación más rápida de la función gastrointestinal que los pacientes tratados con anestesia balanceada y analgesia sistémica con opioides<sup>235</sup>. La literatura también demuestra que la motilidad gastrointestinal se reanuda más rápidamente con el uso de anestésicos locales epidurales en comparación con opiáceos vía epidural<sup>259</sup>. Se hace hincapié en que hay varios requisitos previos para el logro de este resultado. En primer lugar, la epidural debe ser colocada antes de la estimulación y el estrés quirúrgico. En segundo lugar, el catéter epidural debería estar incluido en los dermatomas de T5 a L2, y la solución administrada por el catéter debe incluir anestésicos locales. En tercer

lugar, los anestésicos locales epidurales se administrarán hasta 2-3 días post intervención quirúrgica para alcanzar todos los beneficios de la técnica comentados.

Por el contrario, algunos autores han cuestionado si la AAE podría ser perjudicial para la cicatrización de las anastomosis gastrointestinales, debido a la mayor motilidad intestinal, pero existe evidencia sustancial actualmente tanto experimental como clínica que la AAE es segura para los pacientes sometidos a resecciones intestinales con anastomosis. Además, estudios en animales y humanos han demostrado que la AAE con anestésico local durante la estimulación quirúrgica mantiene el flujo sanguíneo de la mucosa intestinal y el pH de la mucosa gástrica en los niveles fisiológicos en comparación con los controles tratados con anestesia general<sup>261</sup>. Se ha postulado por tanto, que el mayor flujo de la mucosa favorecería la cicatrización de la anastomosis<sup>259</sup>.

#### **I.4.4.5. EFECTO SOBRE EL SISTEMA INMUNE**

El acto quirúrgico, la anestesia, el dolor perioperatorio y el estrés psicológico son factores que producen depresión en la respuesta inmunológica celular y humoral, la que puede prolongarse por un período variable de tiempo. Se ha medido las concentraciones de interleukina (IL) 1, 2 y 6, linfocitos NK (natural killer) y linfocitos mitogénicos, encontrando que los pacientes con AE presentaban mejor analgesia y que los niveles de IL 1 y 6 no cambiaba en comparación con grupos que reciben opioides. El grupo de AE presenta una respuesta proinflamatoria menor, con preservación de la función linfocitaria<sup>262</sup>.

#### **I.4.4.6. RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO**

La respuesta del estrés a la cirugía inicia una cascada de eventos predecibles fisiológicos y metabólicos a través de la activación del sistema nervioso simpático. La respuesta comienza con el inicio de la anestesia general y dura de 3 a 4 días postoperatorio<sup>250</sup>. La consiguiente liberación de mediadores neuroendocrinos y citoquinas produce clínica de taquicardia, hipertensión, fiebre, inmunosupresión, hiperglucemia y catabolismo proteico, que alcanza su pico máximo después de la operación y se relaciona temporalmente con la morbilidad postoperatoria<sup>263</sup>. La magnitud de la respuesta al estrés, como se refleja en marcadores séricos y urinarios, probablemente se corelaciona con la morbilidad postoperatoria cardíaca, vascular e infecciosa, por tanto, su atenuación disminuiría estas patologías. La anestesia epidural

tiene el potencial de bloquear o al menos atenuar, la respuesta simpática a la cirugía<sup>264</sup>. Esto queda demostrado por estudios como el ya citado de Smeets MJ et al<sup>240</sup>, en el que pacientes sometidos a cirugía electiva de aneurisma de aorta abdominal con anestesia epidural, tenían marcada reducción en niveles de cortisol en suero y las catecolaminas urinarias. Sin embargo, proporcionar adecuada analgesia postoperatoria no equivale necesariamente con el bloqueo de la respuesta simpática, pues los opiáceos vía epidural sin asociarse a anestésicos locales, no consiguen bloquear esta respuesta aun logrando una buena analgesia<sup>263</sup>.

Existen estudios que han demostrado la superioridad de la AAE sobre otros analgésicos en la atenuación de la respuesta al estrés secundario a la cirugía. Kehlet y Holte<sup>250</sup>, evaluaron el efecto de la analgesia, incluyendo IV-PCA, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y la anestesia epidural, en la atenuación de esta respuesta. Sólo la analgesia epidural redujo significativamente la magnitud de la respuesta al estrés.

La disminución en la morbilidad postoperatoria tanto cardíaca, pulmonar e infecciosa ha sido demostrada en pacientes tratados con técnicas epidurales, probablemente, como se ha ido comentando, relacionada con la atenuación de la respuesta al estrés. Por lo tanto, la cascada de eventos predecibles iniciados durante la respuesta al estrés puede ser mitigado con la AAE y puede reducir las complicaciones postoperatorias<sup>263</sup>.

#### **I.4.4.7. COMPLICACIONES**

La anestesia y la analgesia epidural son consideradas como seguras en cuanto a la aparición de eventos adversos posteriores al procedimiento, ya que sus complicaciones aunque pueden ser graves, son poco frecuentes. Además de sus indicaciones y las ventajas obvias ya descritas, el conocimiento de las posibles complicaciones debe formar parte de la toma de decisión de su uso<sup>265</sup>.

Las complicaciones del bloqueo neuroaxial central, dependen de la experiencia, así como la no familiarización con materiales y equipos, y también la presencia de factores de riesgo. Un estudio epidemiológico realizado en Suecia durante un periodo de 10 años reveló una tasa de complicaciones graves 1 de cada 10.000 anestesiología neuroaxiales<sup>266</sup>. Las complicaciones graves, si no se reconocen y se tratan de forma precoz, puede resultar en pérdida permanente de la función e incluso muerte. Como resultado del cumplimiento minucioso de técnicas de esterilidad, técnica no traumática en la inserción del catéter y su manejo, así como una cuidadosa evaluación riesgo-

beneficio, las complicaciones de la anestesia epidural son poco frecuentes, en particular, las relacionadas con una infección o sangrado, y si se dan la muchas se resuelven<sup>266</sup>.

Las complicaciones pueden ocurrir de forma temprana si están relacionadas con una inserción del catéter traumática, o si aparecen en un tiempo posterior, se relacionan más con lesiones ocupantes de espacio, tales como hematoma epidural o formación de abscesos, y son poco frecuentes entre la población general. Aunque su incidencia es menor que cuando está asociado con la anestesia espinal<sup>267</sup>, las lesiones neurológicas transitorias se estudiaron en un metaanálisis de Ruppen y sus colegas encontrando que, las relacionadas con el catéter epidural se dan en 1 de cada 6.700, seguido de las ocasionadas por infecciones profundas epidurales en 1 de cada 145.000, y el temido hematoma epidural en 1 de cada 150.000-168.000<sup>268</sup>.

Los eventos adversos pueden resultar de una lesión mecánica directa o respuestas fisiológicas adversas<sup>265</sup>.

Como respuestas fisiológicas, la hipotensión y bradicardia, secundarias al bloqueo simpático son dos de las principales consecuencias hemodinámicas de la AAE.<sup>263</sup> Un ensayo multicéntrico encontró que la incidencia de hipotensión después de la anestesia epidural más general, definida como una reducción del 30% de la presión arterial basal, se dio en el 41% frente a un 23% con la anestesia general sola. No hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca o episodios de bradicardia<sup>269</sup>.

Otro problema potencial con la analgesia postoperatoria epidural con opioides es la depresión respiratoria inducida. Se describe una incidencia de depresión respiratoria menor del 1%, comparable a la morfina por vía oral y parenteral<sup>270</sup>.

Las complicaciones neurológicas derivadas de la entrada accidental de la duramadre son similares a los que ocurren con la anestesia espinal. La punción inadvertida de la duramadre y cefalea post punción dural, lesión neural directa, anestesia espinal total y bloqueo subdural, están bien descritas en la literatura. La incidencia de punción dural accidental oscila entre 0.19-0.5%. La cefalea post punción dural, descrita como un dolor en región nucal y cuello, que empeora con la bipedestación y mejora con el decúbito se puede desarrollar en un 75% de los pacientes<sup>271</sup>. La lesión neural directa tiene una incidencia de 0.006%<sup>268</sup>, y se ha asociado con parestesias durante la colocación de la aguja y el dolor con la inyección<sup>267</sup>. La anestesia espinal total se puede producir si la solución utilizada para la anestesia epidural se administra inadvertidamente en el espacio subdural en grandes volúmenes<sup>272</sup>.

Las complicaciones hemorrágicas son los resultados adversos más graves que puedan surgir de la anestesia neuroaxial. El hematoma epidural es una rara, pero potencialmente fatal complicación que requiere la descompresión de emergencia en caso de deterioro clínico. Rara vez se atribuye a una fuente arterial, y puede desarrollarse de manera espontánea<sup>273</sup>. Un hematoma clínicamente significativo es más probable con alteraciones de la coagulación ya sean congénitas o adquiridas, trombocitopenia, anomalías anatómicas, la edad avanzada, intentos repetitivos en la inserción del catéter, y su colocación traumática<sup>266</sup>. El riesgo aumenta exponencialmente cuando hay un uso concomitante de anticoagulantes, y no se toman las debidas precauciones. Administrar en el momento apropiado los fármacos anticoagulantes es importante para disminuir el riesgo de sangrado<sup>274</sup>. Los síntomas más comunes que presenta un hematoma epidural espinal son el dolor de espalda de nueva aparición, dolor radicular, y la progresiva debilidad de las extremidades inferiores. Los síntomas rara vez se presentan inmediatamente después de la cirugía. Un retraso en el diagnóstico puede conducir a resultados nefastos<sup>275</sup>.

Las infecciones relacionadas con el catéter epidural son raras. Un análisis retrospectivo de Sethna et al. encontró una incidencia que oscila entre 3-13/10.000 catéteres en niños<sup>276</sup>. El absceso epidural y la meningitis se estima que se presentan en 1 de cada 1.000 y 1 de cada 50.000 catéteres epidurales respectivamente<sup>266</sup>. Aunque los catéteres epidurales se colocan bajo condiciones asépticas, la contaminación de la aguja o del catéter se produce incluso durante la punción aséptica y manipulación estéril de dispositivos<sup>277</sup>. La incidencia de infección aumenta después de tres días de su colocación<sup>278</sup>.



**II. JUSTIFICACIÓN,  
HIPÓTESIS  
Y  
OBJETIVOS**

## II.1. JUSTIFICACIÓN

- La incidencia del cáncer vesical en nuestro país es de las más altas del mundo, y la más alta de Europa<sup>2</sup>
- En lo que respecta a mortalidad, en España el cáncer de vejiga, fue la cuarta causa de muerte por cáncer en varones en España.
- En Aragón, la tasa de mortalidad en hombres fue de 14,1 y 1,9 para mujeres<sup>9</sup>.
- El cáncer vesical infiltrante se caracteriza por su alta agresividad, sin existir, en la actualidad, ninguna prueba que pueda resultar útil en su diagnóstico precoz, en la población general sana y sin factores de riesgo. Por lo que todavía hoy se sigue diagnosticando en estadios avanzados.
- Desde la década de 1960, la cistectomía radical más linfadenectomía ha sido el tratamiento de elección del tumor vesical músculo invasivo. Las complicaciones potenciales de la cistectomía comprenden desde alteraciones menores hasta la muerte. El rango de complicaciones varía según los grupos desde un 28% a un 65%.<sup>133</sup>
- Así mismo, es la neoplasia de las vías genitourinarias con mayor coste económico<sup>279</sup>.
- La aplicación de programas de rehabilitación multimodal o Fast-Track pretende acelerar la recuperación postquirúrgica sin aumentar la morbilidad. Se basa en la actuación conjunta de cirujanos, anestesistas y personal a cargo del paciente y el resultado pretendido es una reducción de la morbilidad y estancias hospitalarias con una más cómoda recuperación, y por consiguiente, una disminución del coste económico.
- Los métodos utilizados incluyen anestesia epidural alta, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y unos cuidados postoperatorios agresivos, incluidas la restricción en la fluidoterapia, la mejora del control del dolor y de las náuseas postoperatorias, la nutrición enteral temprana y la movilización precoz. La combinación de estos procedimientos reduce la respuesta al estrés y la disfunción orgánica postquirúrgicas, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad, y acorta por lo tanto el tiempo necesario para la recuperación completa de los pacientes.

- Por tal motivo planteamos este estudio para valorar los resultados del protocolo Fast-Track en cistectomía radical, implantado en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) en 2011, en términos de morbilidad y estancia hospitalaria.
- Con los datos obtenidos, se realizó un estudio comparativo con los pacientes que se intervinieron de cistectomía radical siguiendo el protocolo clásico. Se pretendía averiguar si la aplicación del protocolo Fast-Track en cistectomía radical supone una mejora en los resultados de morbilidad y estancia hospitalaria.

## **II.2. HIPÓTESIS**

La aplicación del protocolo Fast-Track en los pacientes sometidos a cistectomía radical supone una disminución en términos de estancia hospitalaria y morbimortalidad.

## **II.3. OBJETIVOS**

1. Conocer los resultados del protocolo Fast-Track en cistectomía radical en términos de morbimortalidad y estancia hospitalaria.
2. Comparar los resultados de morbimortalidad y de estancia hospitalaria en el grupo de pacientes sometidos a cistectomía radical más derivación urinaria siguiendo el protocolo Fast-Track, en comparación con pacientes intervenidos de cistectomía radical más derivación urinaria siguiendo el protocolo Clásico.
3. Averiguar si la aplicación del protocolo Fast-Track en los pacientes sometidos a cistectomía radical supone una reducción del número y gravedad de complicaciones postquirúrgicas.
4. Averiguar si la aplicación del protocolo Fast-Track en cistectomía radical supone una reducción del número de días de ingreso en una unidad de cuidados críticos.
5. Averiguar si la aplicación del protocolo Fast-Track en cistectomía radical supone una reducción del número de días de ingreso hospitalario.

**III. MATERIAL**

**Y**

**MÉTODOS**

### **III.1. DISEÑO**

Estudio de cohortes prospectivo y retrospectivo.

### **III.2. ÁMBITO**

Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

### **III.3. POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO**

Todos pacientes intervenidos de cistoprostatectomía radical más derivación urinaria por cáncer vesical durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y octubre de 2012. Es un trabajo que analizó todas las intervenciones de la población de estudio en esos años, en el que la recogida de información empezó en enero de 2011 y finalizó en octubre de 2012, fecha en la cual todos pacientes incluidos dentro del periodo de estudio estaban dados de alta.

### **III.4. TAMAÑO MUESTRAL**

El cálculo del tamaño de muestra se ha realizado en base al cálculo del tamaño muestral para la comparación de dos proporciones<sup>280</sup>. Se estimó el tamaño muestral necesario para obtener un porcentaje de complicaciones para el grupo Clásico de 55% y del grupo Fast-Track de 25%<sup>133,118</sup>. Además, esta diferencia se estimó para un riesgo  $\alpha$  del 5%, con una hipótesis bilateral y una potencia del 80%. Con estos condicionantes, el tamaño necesario por grupo fue de 41 pacientes en cada grupo.

### **III.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes que fuesen intervenidos de cistectomía radical por el Servicio de Urología durante el periodo de estudio.

### **III.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron los pacientes que cumplían las siguientes condiciones:

- Pacientes que durante este período se intervinieron de cáncer de vejiga en los que se realizó otro tipo de intervención (cistectomía parcial más reimplante de uréteres o cistectomía más resección intestinal).
- Pacientes dados de alta fuera del periodo de estudio.

### III.7. INSTRUMENTOS Y CUESTIONARIO

#### III.7.1. Fuentes de datos y fases del estudio:

Las fuentes de información que se han utilizado han sido las siguientes:

- Información proporcionada por el Servicio de Admisión y Documentación Clínica.
- Historia clínica del paciente.
- Protocolo anestésico.

#### III.7.2. Fases del estudio:

La metodología llevada a cabo ha consistido en una revisión desde el ingreso hasta el alta del paciente de todas las intervenciones realizadas de cistectomía radical en el servicio de Urología. Las historias clínicas de los pacientes intervenidos en 2010 fueron revisadas de forma retrospectiva, mientras que a partir de enero de 2011 hasta octubre de 2012 los datos se obtuvieron de forma prospectiva.

#### III.7.3. Cuestionario

Las diversas variables analizadas que se han recogido en el cuestionario (anexo 4) se presentan a continuación en las siguientes tablas.

Número de historia clínica	
Sexo	Variable dicotómica (Hombre/Mujer)
Fecha de nacimiento	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa
Fecha de ingreso	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa
Fecha de alta	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa

Tabla 7: Variables demográficas.

Cirugía previa	Variable dicotómica (Sí/No)
ASA	Variable ordinal de 1 a 4, siendo 1 sano, 2 enf leve, 3 limitación funcional y 4 amenaza de muerte o moribundo
Hipertensión	Variable dicotómica (Sí/No)
Diabetes	Variable dicotómica (Sí/No)
Aterosclerosis	Variable dicotómica (Sí/No)
Cardiopatía isquémica	Variables dicotómica (Sí/No)
EPOC	Variables dicotómica (Sí/No)
Insuficiencia renal	Variables dicotómica (Sí/No)
Enfermedades neurológicas	Variables dicotómica (Sí/No)

Tabla 8: Comorbilidades\*.

Fecha de intervención quirúrgica	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa
Protocolo**	Variable dicotómica (Clásico/Fast Track)
Técnica anestésica	Variable dicotómica (General/Combinada)
Tipo de intervención	Variable categórica (Hautmann, Bricker, Ureterostomía, Mainz II)
Duración IQ	Variable cuantitativa (minutos)
Sueroterapia CRISTALOIDES	Variable cuantitativa (ml)
Sueroterapia COLOIDES	Variable cuantitativa (ml)
Extubación	Variable dicotómica (Sí/No)
Transfusión CH	Variable cuantitativa (Concentrados)
Transfusión PFC	Variable cuantitativa (ml)
Transfusión plaquetas	Pool de plaquetas

Tabla 9: Variables recogidas de la cistectomía.

Complicaciones respiratorias en la IQ	Variable dicotómica (Sí/No)
Complicaciones cardíacas en la IQ	Variable dicotómica (Sí/No)
Complicaciones metabólicas en la IQ	Variable dicotómica (Sí/No)
Sangrado	Variable cuantitativa (ml)

Tabla 10: Complicaciones intraoperatorias

Fecha de salida de REA	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa
Fecha inicio tolerancia	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa

Tabla 11: Variables postoperatorias.

Complicación1***	Variable cadena (literal)
Fecha complicación1	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa
TipoComplicación1.1	Variable dicotómica (Mayor/Menor)
TipoComplicación1.2	Variable dicotómica (Quirúrgica/Médica)
TipoComplicación1.3	Grados de Clavien****. Variable ordinal de 7 categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 5.
Complicación2***	Variable cadena (literal)
TipoComplicación2.1	Variable dicotómica (Mayor/Menor)
TipoComplicación2.2	Variable dicotómica (Quirúrgica/Médica)
TipoComplicación2.3	Grados de Clavien****. Variable ordinal de 7 categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 5.
Complicación3***	Variable cadena (literal)
TipoComplicación3.1	Variable dicotómica (Mayor/Menor)
TipoComplicación3.2	Variable dicotómica (Quirúrgica/Médica)
TipoComplicación3.3	Grados de Clavien****. Variable ordinal de 7 categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 5.
Complicación4***	Variable cadena (literal)
TipoComplicación4.1	Variable dicotómica (Mayor/Menor)
TipoComplicación4.2	Variable dicotómica (Quirúrgica/Médica)
TipoComplicación4.3	Grados de Clavien****. Variable ordinal de 7 categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 5.
Complicación5***	Variable cadena (literal)
TipoComplicación5.1	Variable dicotómica (Mayor/Menor)
TipoComplicación5.2	Variable dicotómica (Quirúrgica/Médica)
TipoComplicación5.3	Grados de Clavien****. Variable ordinal de 7 categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 5.
Complicación6***	Variable cadena (literal)
TipoComplicación6.1	Variable dicotómica (Mayor/Menor)
TipoComplicación6.2	Variable dicotómica (Quirúrgica/Médica)
TipoComplicación6.3	Grados de Clavien****. Variable ordinal de 7 categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 5.
Complicación principal****	Variable cadena (literal)
Fecha complicación principal	Variable tipo fecha dd/mm/aaaa



TipoComplicación pr1	Variable dicotómica (Mayor/Menor)
TipoComplicación pr2	Variable dicotómica (Quirúrgica/Médica)
TipoComplicación pr3	Grados de Clavien****. Variable ordinal de 7 categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b y 5.

Tabla 12: Complicaciones postoperatorias.

Reintervención	Variable dicotómica (Sí/No)
Tipo de reintervención1	Variable cadena (literal)
Tipo de reintervención2	Variable cadena (literal)

Tabla 13: Reintervenciones.

\*NOTA: La definición de las comorbilidades se puede ver en el anexo 5.

\*\*NOTA: Protocolo: Comentar que habitualmente en las cistectomías se aplica un protocolo al que se le ha llamado Clásico (anexo 6) con administración de preparación intestinal previa a cirugía, permanencia de SNG y ayuno postoperatorio hasta comprobar función intestinal. En esta tesis se ha valorado también las cistectomías en las que se ha seguido un protocolo postquirúrgico Fast-Track (anexo 7), sin preparación intestinal, con ingesta de líquidos claros hasta 2 horas antes de cirugía, aplicación de analgesia epidural, retirada de SNG tras cirugía e inicio de tolerancia el día de la intervención.

\*\*\*NOTA: Complicación. Anexo 5. Se han valorado hasta 6 posibles complicaciones en cada paciente.

\*\*\*\*NOTA: Complicación principal: En cada paciente se podían recoger hasta un máximo de 6 complicaciones. La complicación principal era para los pacientes que sólo tenían una complicación esa misma complicación. Para los pacientes que tenían más de una complicación era la considerada más importante (entre complicación mayor o menor, la mayor; entre complicación quirúrgica o médica, la quirúrgica; por grados de Clavien, de más grados a menos).

\*\*\*\*\*NOTA: Grados de Clavien. Anexo 8

\*\*\*\*\*NOTA: División de las complicaciones en mayores y menores y en médicas y quirúrgicas, basado en la clasificación de Lawrence<sup>124</sup> y referida en Maffezzini<sup>281</sup>.

### III.8. BASE DE DATOS

Los datos que se han recogido durante el periodo de estudio se han introducido en una base de datos excel desarrollada para la realización de la tesis. Esta base ha permitido la fácil introducción de datos para su posterior exportación a SPSS.

### III.9. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se describieron los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media y desviación típica para variables con criterios de normalidad; mediana y rango intercuartílico para variables que no se distribuían normalmente) y porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivalente se emplearon los tests de la ji cuadrado para la asociación entre variables cualitativas y la t de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis para las cuantitativas, según normalidad valorada por el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para el cálculo de las incidencias acumuladas, densidades de incidencia, riesgos relativos y de los respectivos intervalos de confianza al 95% se utilizó el programa Epi6 del Center for Disease Control (CDC).

Se analizó la existencia de correlación lineal con la Rho de Spearman.

Se obtuvieron curvas de supervivencia para la complicación principal con el método de Kaplan-Meier, analizando las diferencias mediante el test de rangos logarítmicos. Finalmente, se realizó un análisis multivariante mediante la regresión de Cox (test de wald) para ajustar por diversas variables de los pacientes y su relación con la presencia de efecto adverso. Las covariables se seleccionaron en función de su disponibilidad, la relevancia que la bibliografía sobre sucesos adversos les atribuía y el análisis bivalente previo.

En la aplicación de las pruebas se ha utilizado la hipótesis bilateral y la significación estadística de la diferencia se consideró a partir de valores p inferiores a 0,05. Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95% (IC95%).

Los datos introducidos en la base comentada en el apartado anterior se exportaron a una base de datos del programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 15 para su posterior análisis y explotación estadística.

### III.10. CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMIDAD

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la OMS y de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS. De esta manera, se garantizó la absoluta anonimidad de los pacientes y que los datos no iban a ser utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente que eran los de registrar y detectar acontecimientos adversos en la práctica médica para establecer su magnitud e impacto y, posteriormente, intentar

poner los medios posibles correctores y mejorar en todo lo que se pueda la asistencia sanitaria garantizando una calidad óptima. La presentación de datos siempre fue agregada, de tal modo que en ningún caso, a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento la anonimidad de los mismos.

Durante todo el estudio no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiera una nueva revisión de la historia.

Se ha mantenido una confidencialidad absoluta sobre la información a la que se tuvo acceso en el transcurso del estudio.

### III.11. COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Para la realización de esta tesis se ha solicitado la autorización del Comité de Investigación del hospital.

### III.12. CRONOGRAMA

Se resume de una manera sucinta las distintas fases que ha habido en la realización de esta tesis: Tabla 14.

- Enero 2011 a abril 2013: lectura artículos relacionados con el tema.
- Enero 2011 a octubre 2012: revisión de las historias clínicas.
- Marzo 2012 a enero 2013: introducción de los datos en la base informática diseñada para la ocasión.
- Enero 2013 a abril 2013: análisis de la base de datos.
- Junio 2012 a abril 2013: redacción de la tesis.

	2011												2012												2013			
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Lectura artículos																												
Revisión de las historias clínicas																												
Introducción de los datos en la base informática																												
Análisis de la base de datos																												
Redacción de la tesis																												

Tabla 14: Cronograma.

## **IV. RESULTADOS**

## IV.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el periodo de estudio del 1 de enero de 2010 al 31 de octubre de 2012 han sido ingresados en la unidad de cirugía estudiada 102 pacientes pertenecientes a dicho servicio, de los cuales fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión 3 personas. De estos 99 ingresos incluidos fueron controlados y analizados 99 (100%) con lo que el porcentaje de cumplimiento ha alcanzado niveles suficientes de calidad.

Por otro lado se ha alcanzado el tamaño muestral necesario, ya que se han estudiado 99 pacientes, 51 del grupo Clásico y 48 del Fast-Track.

### IV.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

La distribución de las cistectomías por años y tipo de cirugía se presenta en la figura 2.

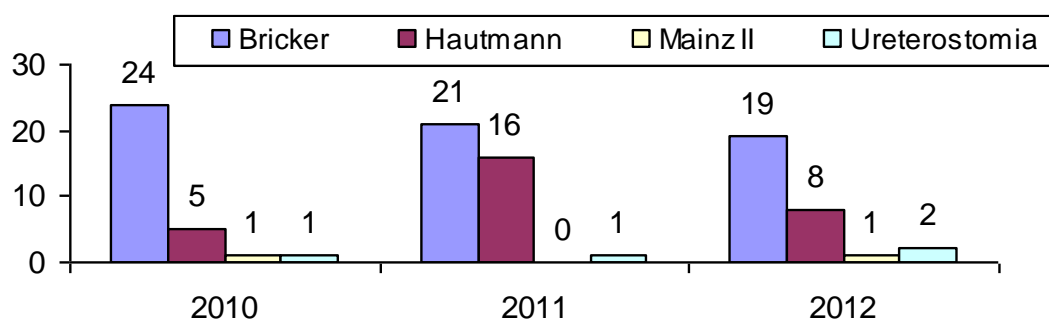


Figura 2: Años y tipo de cirugía

La edad media de los pacientes fue de 68,3 años (DT: 9,8; mediana: 69,3; RI: 16) y un percentil 25 y 75 de 61,0 y 77,4 años respectivamente. El 81,8% de las operaciones se realizaron en varones (18,2% mujeres).

La estancia media fue de 26,1 días (IC95%: 23,5-28,6), mediana de 24, con una desviación típica de 12,7 días, RI de 15 y unos respectivos percentiles 25 y 75 de 17 y 32 días, acumulando un total de 2.579 estancias.

Los estadísticos de la estancia se resumen en la siguiente tabla.

	Estancia*	Estancia preintervención*	Estancia postintervención*	Estancia en REA*
Media	26,05	4,41	21,64	1,7
IC 95% Linf	23,52	3,26	19,45	1,58
IC 95% Lsup	28,58	5,57	23,82	1,82
Mediana	24	2	21	2
DT	12,675	5,773	10,942	0,597
RI	15	3	10	1
Mínimo	8	1	7	1
Máximo	77	26	75	3
Rango	69	25	68	2

Tabla 15: Estadísticos de la estancia. Variables no normales.

### IV.1.2 COMORBILIDADES

De los 99 pacientes estudiados, sólo 13 (13%) habían tenido alguna cirugía previa; 16 (16,2%) eran ASA I, 44 (44,4%) eran ASA 2, 38 (38,4%) ASA 3 y 1 (1,0%) ASA 4 (Figura 3). 83 personas tenían al menos alguna comorbilidad, de manera que 16 (16,2%) no tenían ninguna comorbilidad, 30 (30,3%) una comorbilidad, 24 (24,2%) dos comorbilidades, 18 (18,2%) tres, 10 (10,1%) cuatro y un (1,0%) tenía cinco comorbilidades. Se muestra la distribución de las comorbilidades referenciando en función de pacientes, casos y comorbilidades en la tabla 16 y figura 4.

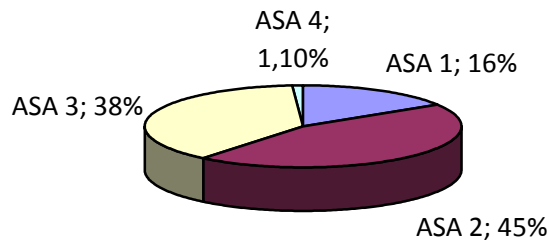


Figura 3: Distribución del ASA.

	n	% pac Sobre 99	% casos Sobre 83	% comor Sobre 177
Hipertensión	48	48,5%	57,8%	27,1%
Diabetes	23	23,2%	27,7%	13,0%
Aterosclerosis	50	50,5%	60,2%	28,2%
Card ISq	11	11,1%	13,3%	6,2%
EPOC	39	39,4%	47,0%	22,0%
Neurológicas	3	3,0%	3,6%	1,7%
Renales	3	3,0%	3,6%	1,7%
	177			

Tabla 16: Comorbilidades analizadas.

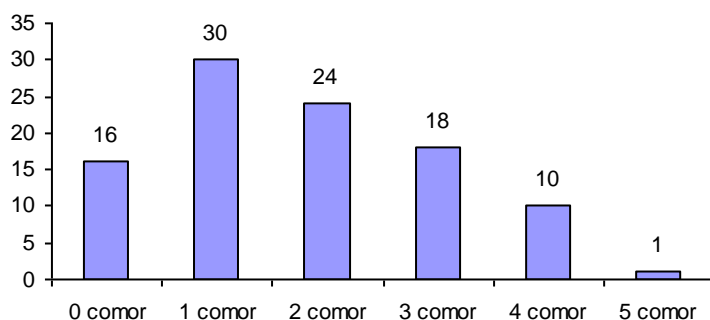


Figura 4: Número de comorbilidades por paciente.

#### IV.1.3 INTRAOPERATORIO

51 pacientes (51,5%) fueron operados utilizando en el postoperatorio las normas clásicas mientras que en 48 (48,5%) se aplicó el protocolo Fast-Track. La distribución del protocolo utilizado (Clásico versus Fast-Track) y el tipo de cirugía realizado se muestra en la siguiente figura.

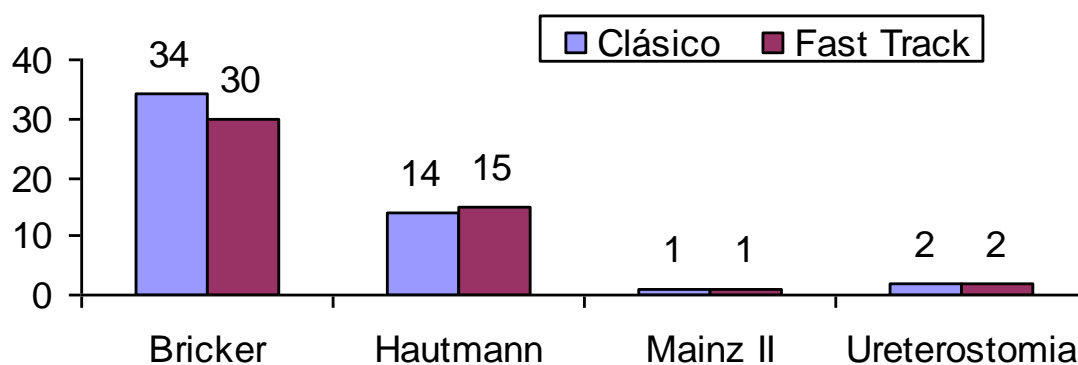


Figura 5: Distribución de protocolo y tipo de cirugía

En 46 (46,5%) se utilizó anestesia general y en 53 (53,5%) fue una anestesia combinada (epidural más general). Prácticamente todos (92,9%) pacientes se extubaron en quirófano antes de ir a REA.

La duración media de la cirugía fue de 288,2 minutos (DT 50,2, mediana 290 y RI 60).

La sueroterapia y las pérdidas sanguíneas se muestran en la siguiente tabla:

	Sueroterapia CRISTALOIDES*	Sueroterapia COLOIDES*	Sangrado*	Transfusión CH*
Media	3121,21	719,7	940,4	1,78
IC 95% Linf	2956,24	658,31	851,26	1,36
IC 95% Lsup	3286,18	781,08	1029,55	2,19
Mediana	3000	500	900	1
DT	827,126	307,792	446,967	2,088
Mínimo	1000	0	300	0
Máximo	5500	1500	3500	8
Rango	4500	1500	3200	8
RI	1000	500	500	3

Tabla 17: Estadísticos de sueroterapia, sangrado y trasfusión. Variables no normales.

Además, hubo tres pacientes (3,0%) que precisaron plasma fresco congelado (uno recibió 500 ml de PFC y dos recibieron 800 ml) y un solo paciente (1,0%) recibió 1 pool de plaquetas.

En 39 (39,4%) casos tuvieron un sangrado superior o igual a 1000 ml y en 59 (59,6%) pacientes necesitaron ser trasfundidos, mostrando el número de concentrados de hematíes por paciente en la siguiente figura

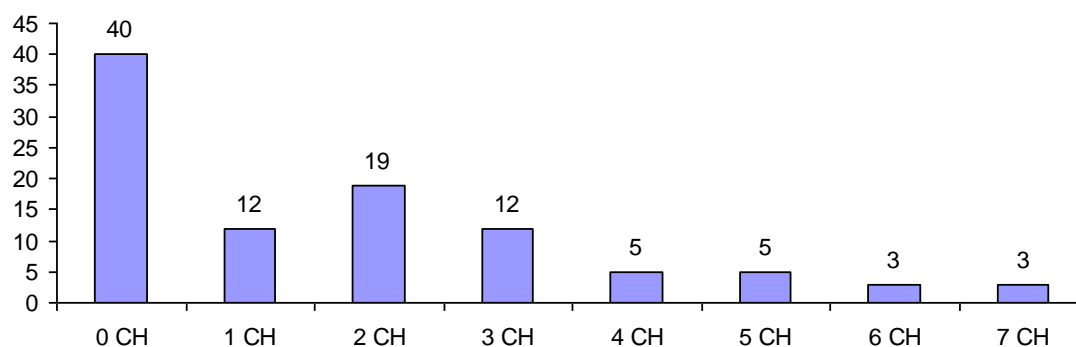


Figura 6: Número de concentrados de hematíes

#### IV.1.3.1 Complicaciones Intraoperatorias

Dentro de las complicaciones valoradas (respiratorias, cardíacas y metabólicas) se observó que 62 (62,6%) pacientes tuvieron al menos alguna complicación intraoperatoria siendo su distribución la siguiente: 37 (37%) pacientes no tuvieron ninguna complicación y 35 (35,4%), 26 (26,3%) y 1 (1,0%) tuvieron una, dos y tres complicaciones respectivamente.



	N	% pac Sobre 99	% casos Sobre 62	% comor Sobre 90
Complicaciones respiratorias	7	7,1%	11,3%	7,8%
Complicaciones cardiacas	25	25,3%	40,3%	27,8%
Complicaciones metabólicas	58	58,6%	93,5%	64,4%
	90			

Tabla 18: Complicaciones intraoperatorias

#### IV.1.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS

El 47 (47,5%) inició tolerancia en el mismo día de la cirugía con una media en el inicio de tolerancia de 3,4 días (DT 4,1, mediana 2 y RI 16). La estancia en REA y postintervención se presenta en la tabla 15.

##### IV.1.4.1 Complicaciones postoperatorias

Hubo 45 (45,5%) pacientes que presentaron al menos algún tipo de complicación, registrando un total de 85 complicaciones (0,86 complicaciones de media por paciente) siendo la distribución de las complicaciones de la siguiente manera: 18 (18,2%) presentaron sólo una complicación, otros 18 (18,2%) dos complicaciones, 7 (7,1%) personas tuvieron tres complicaciones, una persona (1%) cuatro y hubo otra persona que tuvo hasta seis complicaciones. Figura 7.

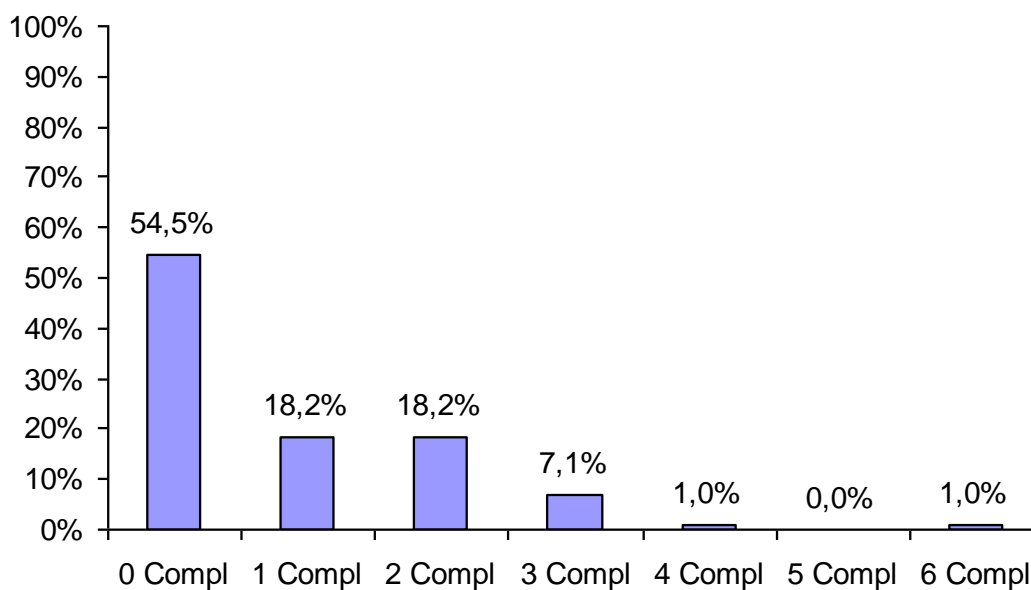


Figura 7: Complicaciones postoperatorias por paciente.

El listado de complicaciones postoperatorias se presenta en la siguiente tabla.

	M/Q*	M/m**	Clavien	n	% pac Sobre 99	% casos Sobre 45	% complic Sobre 85
Absceso pélvico	Q	m	2/3a/3b	4	4,0%	8,9%	4,7%
Bacteriemia	M	m	2	1	1,0%	2,2%	1,2%
Broncoaspiración	M	M	4b	1	1,0%	2,2%	1,2%
Coma hiperosmolar	M	M	4b	1	1,0%	2,2%	1,2%
Depresión	M	m	2	2	2,0%	4,4%	2,4%
Evisceración	Q	M	3b	3	3,0%	6,7%	3,5%
Exitus***	M/Q****	M	5	4	4,0%	8,9%	4,7%
Fuga urinaria	Q	m	1/3a	12	12,1%	26,7%	14,1%
Hemorragia digestiva	M	m	2	1	1,0%	2,2%	1,2%
Hipo	M	m	1	1	1,0%	2,2%	1,2%
IC aguda	M	m	2	1	1,0%	2,2%	1,2%
Ileo paralítico	M	m	1	17	17,2%	37,8%	20,0%
Infección Respiratoria	M	m	2	7	7,1%	15,6%	8,2%
Infección urinaria	M	m	2	1	1,0%	2,2%	1,2%
Infección/Seroma herida	Q	m	1	4	4,0%	8,9%	4,7%
Insuf renal	M	m	2	3	3,0%	6,7%	3,5%
Linfocele	Q	m	3b	1	1,0%	2,2%	1,2%
Linforragia	Q	m	2	4	4,0%	8,9%	4,7%
NVPO	M	m	1	7	7,1%	15,6%	8,2%
Oclusión ID	Q	M	3b	1	1,0%	2,2%	1,2%
Peritonitis	Q	M	4b	1	1,0%	2,2%	1,2%
Sangrado postoperatorio	Q	M	3b	1	1,0%	2,2%	1,2%
SCASEST	M	M	4a	1	1,0%	2,2%	1,2%
Sepsis	M	M	4b	3	3,0%	6,7%	3,5%
Trastorno adaptativo	M	m	1	1	1,0%	2,2%	1,2%
Trombosis venosa profunda	M	m	2	1	1,0%	2,2%	1,2%
TSV	M	m	2	1	1,0%	2,2%	1,2%
				85			

Tabla 19: Complicaciones postoperatorias.

\*NOTA: M/Q: Complicaciones Médicas (M) o Quirúrgicas (Q).

\*\*NOTA: M/m: Complicaciones Mayores (M) o Menores (m).

\*\*\*NOTA: Ha habido éxitus de causa médica y quirúrgica.

Si se clasifica las complicaciones en Mayores/menores, Quirúrgicas/Médicas/, una combinación de ambas clasificaciones o por grados de Clavien, se obtienen los datos que se presentan en las siguientes tablas.

Complicaciones	Tipo	n	% pac	% casos	% complic
Mayores/ menores	Mayor	20	20,2%	44,4%	23,5%
	Menor	65	65,7%	144,4%	76,5%
Quirúrgicas/ Médicas	Quirúrgica	33	33,3%	73,3%	38,8%
	Médica	52	52,5%	115,6%	61,2%
Combinando	Quirúrgica mayor	12	12,1%	26,7%	14,1%
	Quirúrgica menor	21	21,2%	46,7%	24,7%
	Médica mayor	8	8,1%	17,8%	9,4%
	Médica menor	44	44,4%	97,8%	51,8%
TOTAL		85			

Tabla 20: Complicaciones postoperatorias según clasificación Mayor/menor o Quirúrgica/Médicas.

Grados	n	% pac	% casos	% complic
1	39	39,4%	86,7%	45,9%
2	24	24,2%	53,3%	28,2%
3a	4	4,0%	8,9%	4,7%
3b	7	7,1%	15,6%	8,2%
4a	1	1,0%	2,2%	1,2%
4b	6	6,1%	13,3%	7,1%
5	4	4,0%	8,9%	4,7%
TOTAL	85			

Tabla 21: Complicaciones postoperatorias según clasificación de Clavien.

La suma total de estancias que han consumido los pacientes estudiados de este servicio quirúrgico ha sido de 2.579 días. Si se considera sólo las estancias postquirúrgicas, éstas han sido de 2.142 estancias. La densidad de incidencia de las 85 complicaciones postoperatorias ha sido finalmente de 3,89 complicaciones postoperatorias por cada 100 días (IC95%: 3,17/100 días-4,91/100 días).

#### IV.1.4.2 Complicación postoperatoria principal

Los pacientes tuvieron 85 complicaciones, seleccionando para aquellas personas con más de una complicación, sólo una complicación a la que es considerada como principal, de manera que hay 45 complicaciones principales. Se presenta en las

siguientes figuras y tablas el listado con las complicaciones seleccionadas como principales.

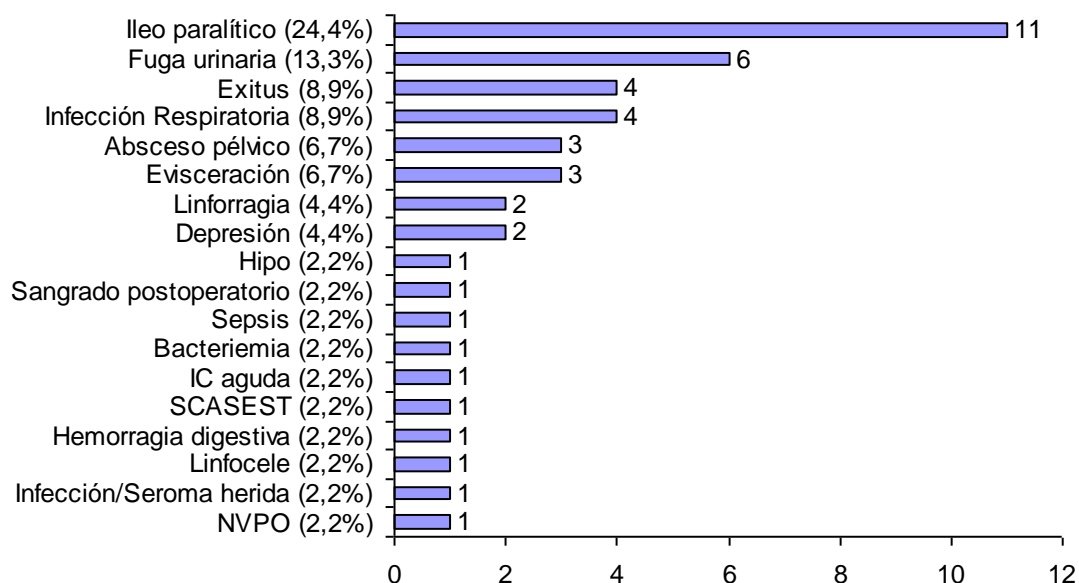


Figura 8: Complicaciones postoperatorias principales.

	N	% pac*	% casos**	% complic***
Mayor	13	13,1%	28,9%	15,3%
Menor	32	32,3%	71,1%	37,6%
Quirúrgicas	18	18,2%	40,0%	21,2%
Médica	27	27,3%	60,0%	31,8%
Quirúrgica mayor	8	8,1%	17,8%	9,4%
Quirúrgica menor	10	10,1%	22,2%	11,8%
Médica mayor	5	5,1%	11,1%	5,9%
Médica menor	22	22,2%	48,9%	25,9%
Grado 1	17	17,2%	37,8%	20,0%
Grado 2	14	14,1%	31,1%	16,5%
Grado 3a	2	2,0%	4,4%	2,4%
Grado 3b	6	6,1%	13,3%	7,1%
Grado 4a	1	1,0%	2,2%	1,2%
Grado 4b	1	1,0%	2,2%	1,2%
Grado 5	4	4,0%	8,9%	4,7%
TOTAL	45	45,5%	100,0%	52,9%

Tabla 22: Complicaciones postoperatorias principales según diversas clasificaciones.

\* NOTA: Porcentaje de las complicaciones respecto a los 99 pacientes del estudio.

\*\* NOTA: Porcentaje de las complicaciones respecto a los 45 pacientes con alguna complicación.

\*\*\* NOTA: Porcentaje de las complicaciones respecto a las 85 complicaciones.

#### IV.1.4.3 Reintervención

11 (11,1%) pacientes precisaron ser reintervenidos, siendo un paciente reintervenido en dos ocasiones. Las 12 operaciones han sido las siguientes: 3 eventroplastias, 2 drenajes de absceso, 2 NPP bilateral y 1 operación de drenaje hematoma perineal, drenaje linfocele, NPP izquierda, revisión quirúrgica y resección de intestino delgado respectivamente.

#### IV.2. COMPARATIVO DE PACIENTES CON Y SIN COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

De los 99 personas, presentaron alguna complicación 45 pacientes, con lo que su incidencia acumulada (IA) fue de 45,5% (IC 95% 35,4%-55,8%). Como se ha comentado anteriormente, la suma total de estancias que han consumido los pacientes del estudio de este servicio quirúrgico ha sido de 2.142 días, produciéndose un total de 85 complicaciones, con lo que la densidad de incidencia (DI) fue 3,97 complicaciones por cada 100 días (IC95%: 3,17/100 días-4,91/100 días).

La edad media de las personas que presentaron alguna complicación fue de 68,1 (DT 10,4) y la del grupo sin complicación de 68,6 (DT 9,3) no existiendo diferencias significativas ( $p=0,824$ ), de la misma manera que en el sexo ( $p=0,254$ ), donde 39 (48,1%) hombres presentaron alguna complicación por 6 (33,3%) mujeres.

Según el año de la intervención, hubo menos pacientes con complicaciones en el año 2012 (33,3%), mientras que en los años 2010 y 2011 fueron 51,6% y 50,0% respectivamente, no existiendo diferencias significativas ( $p=0,277$ ), presentando los datos en la figura 9.

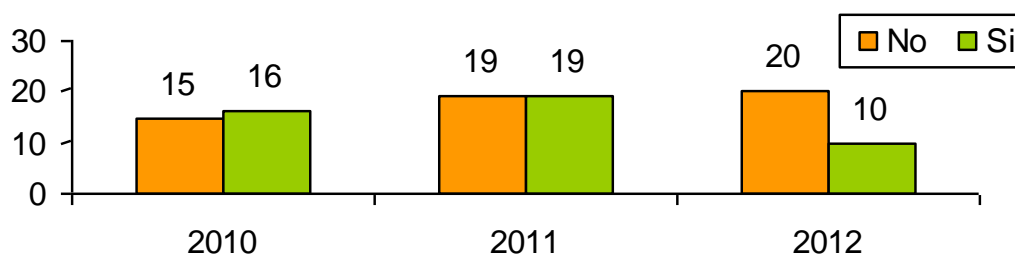


Figura 9: Distribución de años de cirugía y pacientes con complicación.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,699$ ) entre la presencia de cirugía previa y complicaciones postoperatorias (complicación fue de 45,83% en los de cirugía previa frente a 33,38% en los que no tenían ninguna previa). Tampoco con el grado de ASA (1-2 frente a 3-4) ( $p=0,078$ ) de manera que 23 (38,3%) de ASA 1-2 presentaron alguna complicación frente a 22 (56,4%) de los ASA 3-4.

Existía mayor número de comorbilidades en los pacientes que tuvieron complicaciones postoperatorias, de forma que el grupo sin complicaciones tenían de media 1,48, mediana de 1, DT 1,01 y RI 0,1, mientras que el grupo con complicaciones la media era 2,02, mediana de 2, DT 1,4 y RI 2, .sin alcanzar estas diferencias significación estadística ( $p=0,065$ ). Figura 10

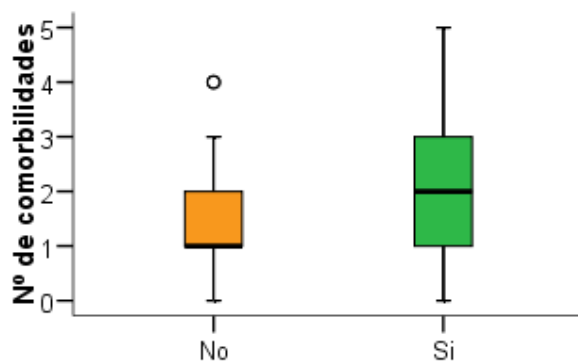


Figura 10: Número de comorbilidades y complicaciones postoperatorias.

La distribución de la comorbilidad en función de la presencia de complicaciones se muestra en las siguientes figuras y tabla.

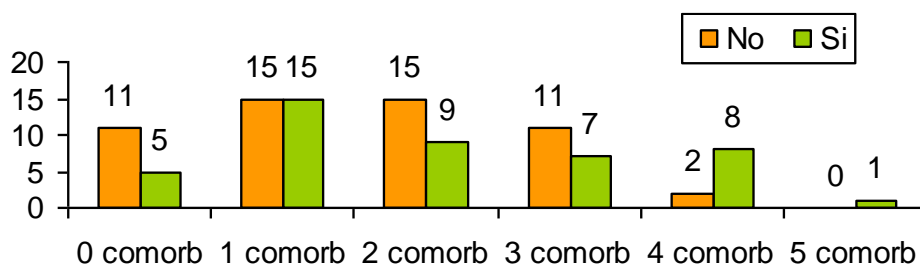


Figura 11: Número de comorbilidades por paciente y complicaciones postoperatorias.

		Complicaciones postoperatorias			OR			
		No	Si	Total	p*	Valor	Linf	LSup
Hipertensión	N	24	24	48	0,378	1,429	0,645	3,162
	% HTA	50,0%	50,0%	100%				
	% de compPost	44,4%	53,3%	48,5%				
Diabetes	N	10	13	23	0,224	1,788	0,697	4,584
	% Diabetes	43,5%	56,5%	100%				
	% de compPost	18,5%	28,9%	23,2%				
Aterosclerosis	n	25	25	50	0,359	1,450	0,655	3,211
	% Ateroscler.	50%	50%	100%				
	% de compPost	46,3%	55,6%	50,5%				
Cardiopatía isquémica	n	4	7	11	0,199	2,303	0,608	8,440
	% CI	36,4%	63,6%	100%				
	% de compPost	7,4%	15,6%	11,1%				
EPOC	n	17	22	39	0,078	2,082	0,917	4,724
	% EPOC	43,6%	56,4%	100%				
	% de compPost	31,5%	48,9%	39,4%				
Insuficiencia renal	n	1	2	3	0,454	2,465	0,216	28,11
	% IR	33,3%	66,7%	100%				
	% de compPost	1,9%	4,4%	3,0%				
Enfermedades neurológicas	n	1	2	3	0,454	2,465	0,216	28,11
	% Neurolog.	33,3%	66,7%	100%				
	% de compPost	1,9%	4,4%	3,0%				

Tabla 23: Comorbilidades según complicaciones postoperatorias.

\*NOTA. Test de la ji cuadrado.

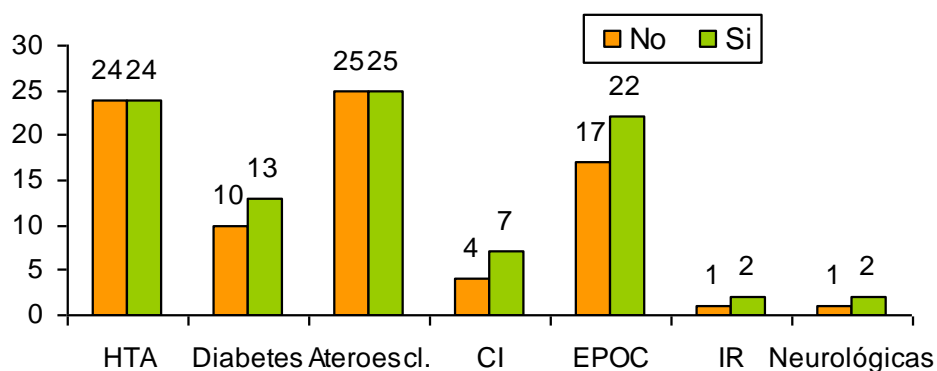


Figura 12: Comorbilidades según complicaciones postoperatorias.

La diferencia de medianas entre la estancia, estancia preintervención y postintervención se presenta en la tabla siguiente, siendo estadísticamente superior el número de días en el grupo complicaciones con unos valores  $p < 0,001$  en la estancia global y en la estancia postintervención, no siendo diferentes ni en la estancia preintervención ( $p = 0,063$ ) ni en la estancia en REA ( $p = 0,085$ ). Tabla 24.

	Comp PostIQ	Media	IC 95% Linf	IC 95% Lsup	Mediana	DT	RI
Estancia	No	21,0	18,7	23,3	19,5	8,5	12
	SI	32,1	27,8	36,4	29	14,2	15
Estancia preintervención	No	4,3	2,6	5,9	1	5,9	2
	SI	4,6	2,9	6,3	2	5,7	5
Estancia postintervención	No	16,8	15,2	18,4	16	5,8	8
	SI	27,5	23,7	31,3	25	12,7	11
Estancia en REA	No	1,6	1,4	1,8	2	0,6	1
	SI	1,8	1,6	2	2	0,5	1

Tabla 24: Estancias según complicaciones postoperatorias.

Se obtuvieron diferencias en la técnica anestésica elegida ( $p=0,004$ ) ya que de los 46 (46,5% del total) pacientes en los que se hizo sólo anestesia general en 28 (60,0%) presentaron complicaciones mientras que de los 53 (53,5% del total) pacientes que se practicó anestesia combinada sólo las presentaron en 17 (32,1%).

La distribución de las complicaciones postoperatorias según tipo de cirugía realizado se muestra en la siguiente figura.

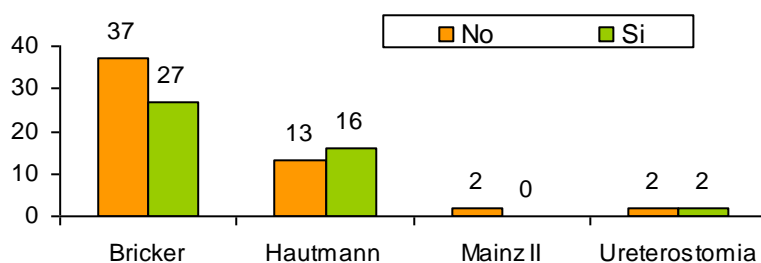


Figura 13: Distribución complicaciones postoperatorias y tipo de cirugía

No se observaron diferencia estadísticamente significativas ( $p=0,171$ ) en la duración de la cirugía en función de la presencia de complicaciones postoperatorias de manera que las personas que no tuvieron complicaciones postoperatorias la duración media de la cirugía fue de 281,3 minutos (DT 46,5, mediana 270 y RI 60) mientras que los tuvieron complicaciones su media fue de 296,4 minutos (DT 53,6, mediana 290 y RI 80).

Al comparar si los pacientes que presentaron complicaciones intraoperatorias tuvieron mayor duración de la cirugía, se observó que los que no tuvieron complicaciones intraoperatorias la duración media de la cirugía fue de 276,5 minutos



(DT 46,3, mediana 270 y RI 60) mientras que los que tuvieron complicaciones intraoperatorias su media fue de 295,2 minutos (DT 51,5, mediana 300 y RI 63), con tendencia a la significación estadística ( $p=0,051$ ). Figuras 14 y 15

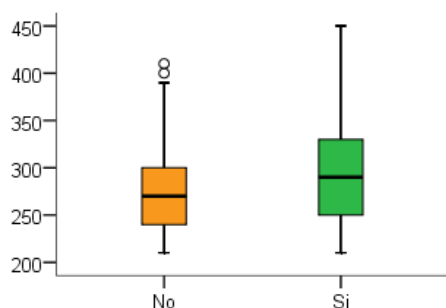


Figura 14: Duración cirugía y complicaciones postoperatorias.

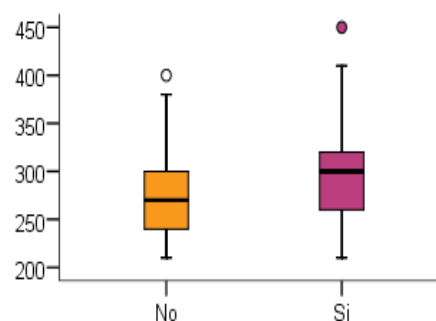


Figura 15: Duración cirugía y complicaciones intraoperatorias.

Se valoró si existían diferencias en la duración de la cirugía en pacientes y las complicaciones postoperatorias en función de la presencia de complicaciones intraoperatorias, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Tabla 25.

Complic intraQ	Complic postQ	n	Media	IC 95% Linf	IC 95% Lsup	Mediana	DT	RI	p
No	No	29	272,8	256,3	289,2	270	43,3	60	0,479
	SI	8	290,0	242,3	337,7	280	57,1	98	
SI	No	25	291,2	271,0	311,4	300	49,0	30	0,665
	SI	37	297,8	280,0	315,7	300	53,6	80	

Tabla 25: Complicaciones intraoperatorias, postoperatorias y duración de la cirugía.

Por otro lado, no hubo diferencias en cuanto a la extubación ( $p=0,886$ ), ya que 3 (42,9%) de los pacientes que no se extubaron presentaron complicaciones mientras que 42 (45,7%) de los que se extubaron las presentaron. Cuando se compara la extubación con la presencia de complicaciones intraoperatorias, se observó que 6 (85,7%) de los pacientes que no se extubaron presentaron complicaciones intraoperatorias mientras que 56 (60,9%) de los que se extubaron las presentaron.

La sueroterapia y hemoderivados según complicación o no se presenta en la siguiente tabla, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la administración de cristaloides ( $p=0,216$ ), coloides ( $p=0,298$ ) y transfusión de CH ( $p=0,492$ ).

	Compl PostIQ	Media	IC 95% Linf	IC 95% Lsup	Mediana	DT	RI
Cristaloides	No	3000,0	2789,6	3210,4	3000,0	770,9	1250
	SI	3266,7	3003,7	3530,0	3000,0	876,5	1250
Coloides	No	750,0	663,1	836,9	500,0	318,5	500
	SI	683,3	595,0	771,6	500,0	293,9	500
Trasfusión CH	No	1,54	1,07	2,01	1,50	1,72	2
	SI	2,07	1,33	2,80	1,00	2,44	3

Tabla 26: Sueroterapia y hemoderivados y complicaciones postoperatorias.

Se valoró si había diferencias en la estancia y la transfusión, observando que los pacientes trasfundidos tenían estancias estadísticamente mayores tanto en la estancia global, preintervención, postintervención y en REA, con unos valores  $p=0,002$ ,  $0,035$ ,  $0,033$  y  $0,027$ , respectivamente. En la tabla siguiente se exponen sus estadísticos.

	Trasfusión	Media	IC 95% Linf	IC 95% Lsup	Mediana	DT	RI
Estancia	No	21,58	18,29	24,86	20	10,27	13
	SI	29,08	25,61	32,56	27	13,32	14
Estancia preintervención	No	3,08	1,81	4,34	1	3,95	2
	SI	5,32	3,60	7,05	2	6,61	7
Estancia postintervención	No	18,50	16,02	20,98	18,50	7,76	10
	SI	23,76	20,57	26,96	21	12,27	12
Estancia en REA	No	1,55	1,35	1,75	1	0,64	1
	SI	1,80	1,65	1,94	2	0,55	1

Tabla 27: Estancias según transfusión.

Hubo significativamente mayor número de complicaciones postoperatorias en el grupo con complicaciones intraoperatorias ( $p<0,001$ ), de manera que los 37 (37,4%) pacientes que no tuvieron ninguna complicación intraoperatoria 8 (21,6%) tuvieron alguna complicación postoperatoria mientras que los 62 (62,6%) pacientes que tuvieron alguna complicación intraoperatoria 37 (59,7%) paciente presentaron al menos alguna postoperatoria siendo la distribución de las mismas según se muestra en la figura 16 y en las tabla 28 y 29.

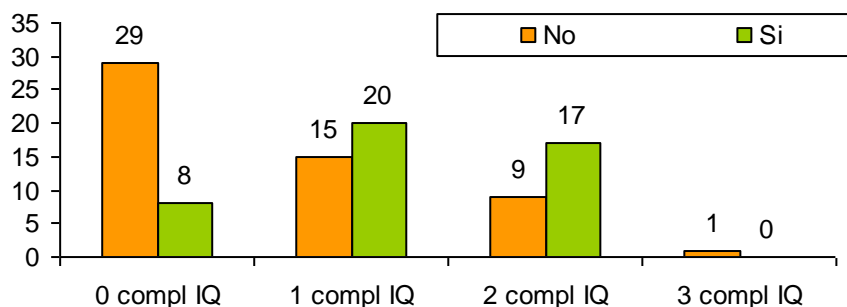


Figura 16: Número de complicaciones intraoperatorias y presencia de complicaciones postoperatorias.

		Complicaciones postoperatorias			OR			
		No	Si	Total	<i>p</i> *	Valor	Linf	LSup
Respiratorias	N	3	4	7	0,519	1,659	0,351	7,833
	% respiratorias	42,9%	57,1%	100%				
	% de compPost	5,6%	8,9%	7,1%				
Cardiacas	n	8	17	25	0,009	3,491	1,333	9,143
	% cardiacas	32,0%	68,0%	100%				
	% de compPost	14,8%	37,8%	25,3%				
Metabólicas	n	25	33	58	0,007	3,190	1,363	7,464
	% metabólicas	43,1%	56,9%	100%				
	% de compPost	46,3%	73,3%	58,6%				

Tabla 28: Complicaciones intraoperatorias y complicaciones postoperatorias.

\*NOTA. Test de la  $\chi^2$  cuadrado.

Se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en el número de complicaciones intraoperatorias entre ambos grupos.

	Complicaciones postoperatorias	
	No	Si
Media	0,67	1,20
IC 95% Linf	0,44	0,98
IC 95% Lsup	0,89	1,42
Mediana	0	1
DT	0,824	0,726
Mínimo	0	0
Máximo	3	2
Rango	3	2
RI	1	1

Tabla 29: N° de complicaciones intraoperatorias según presencia de complicaciones postoperatorias.

Además, se comprobó que había correlación lineal significativa entre el número de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias (Rho de Spearman 0,331;  $p=0,001$ ) y entre el número de comorbilidades y complicaciones intraoperatorias (Rho de Spearman 0,259;  $p=0,010$ ). En cambio, esta correlación no se encontró entre número de comorbilidades y complicaciones postoperatorias (Rho de Spearman 0,183;  $p=0,070$ ).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) en el inicio de la tolerancia en función de la presencia de complicaciones postoperatorias de forma que las personas de sin complicaciones iniciaron la tolerancia oral con una media de 2,1 días (DT 3,2, mediana 0 y RI 4) y en los que si que las tuvieron, la iniciaron con una media de 5,1 días (DT 4,5, mediana 4 y RI 9).

Los pacientes con ileo tuvieron una estancia postintervención mayor que los que no presentaron esta complicación ( $p<0,001$ ). Ver figura 17.

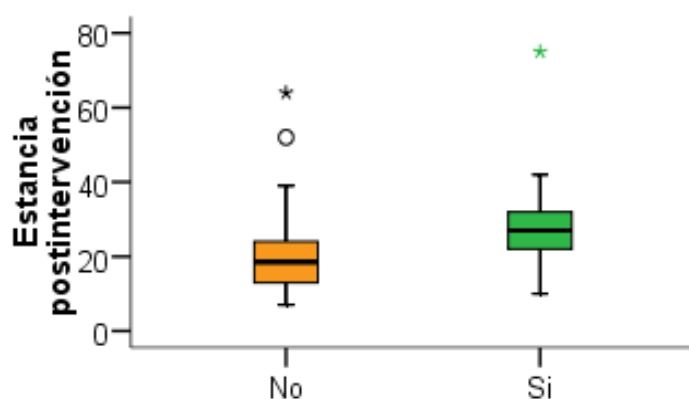


Figura 17: Estancia postintervención y complicaciones postoperatorias (íleo)

### IV.3. COMPARATIVO DE PACIENTES OPERADOS CON PROTOCOLO CLÁSICO VS FAST-TRACK

Como se ha comentado anteriormente, hubo 51 (51,5%) pacientes operados por vía clásica por 48 (48,5%) en los que se hizo protocolo Fast-Track.

La edad media del grupo Clásico fue de 69,4 (DT 9,0) y la del grupo Fast-Track de 67,2 (DT 10,6) no existiendo diferencias significativas ( $p=0,251$ ).

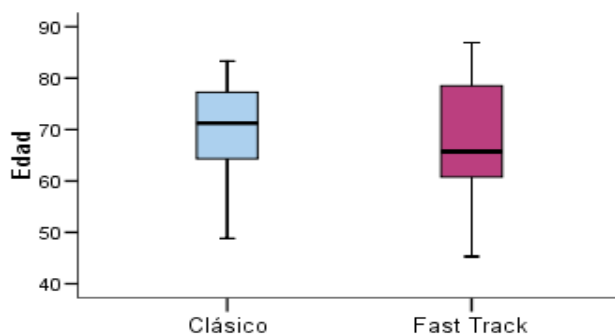


Figura 18: Edad y tipo de protocolo.

Tampoco hubo diferencias en función del sexo ( $p=705$ ) de manera que se hizo protocolo Fast-Track en el 49,4% de los hombres y en el 44,4% de las mujeres

Según el año de la intervención, hubo diferencias significativas ( $p<0,001$ ), presentando los datos en la siguiente figura.

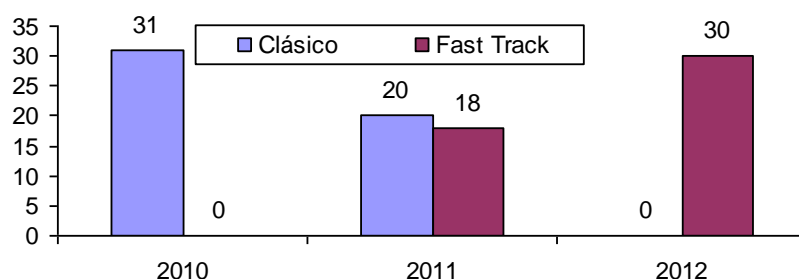


Figura 19: Distribución de años de cirugía y tipo de protocolo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,522$ ) entre la presencia de cirugía previa y protocolo. Tampoco entre el grado de ASA (1-2 frente a 3-4) y protocolo ( $p=0,108$ ) de manera que 27 (52,9%) de los Clásicos eran ASA 1-2 frente a 33 (68,8%) de los Fast-Track.

No se observó diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,107$ ) entre el número de comorbilidades y el protocolo quirúrgico realizado de manera que los pacientes con protocolo Clásico tenían una media de comorbilidades de 2,0, mediana de 2, DT 1,3 y RI 2, mientras que los de Fast-Track la media era 1,6, mediana de 1, DT 1,2 y RI 1. La

distribución de la comorbilidad en función del protocolo se muestra en las siguientes figuras y tabla.

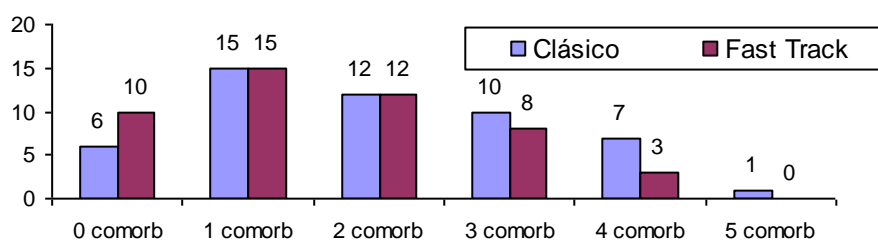


Figura 20: Número de comorbilidades por paciente y protocolo.

		Clásico	Fast Track	Total	p*
Hipertensión	n	23	25	48	0,487
	% HTA	47,9%	52,1%	100%	
	% de protocolo	45,1%	52,1%	48,5%	
Diabetes	n	14	9	23	0,306
	% Diabetes	60,9%	39,1%	100%	
	% de protocolo	27,5%	18,8%	23,2%	
Aterosclerosis	n	32	18	50	0,012
	% Aterosclerosis	64,0%	36,0%	100%	
	% de protocolo	62,7%	37,5%	50,5%	
Cardiopatía isquémica	n	8	3	11	0,135
	% CI	72,7%	27,3%	100%	
	% de protocolo	15,7%	6,3%	11,1%	
EPOC	n	22	17	39	0,432
	% EPOC	56,4%	43,6%	100%	
	% de protocolo	43,1%	35,4%	39,4%	
Insuficiencia renal	n	2	1	3	0,594
	% IR	66,7%	33,3%	100%	
	% de protocolo	3,9%	2,1%	3,0%	
Enfermedades neurológicas	n	1	2	3	0,522
	% Neurológicas	33,3%	66,7%	100%	
	% de protocolo	2,0%	4,2%		

Tabla 30: Comorbilidades según protocolo.

\*NOTA: Test de ji cuadrado.

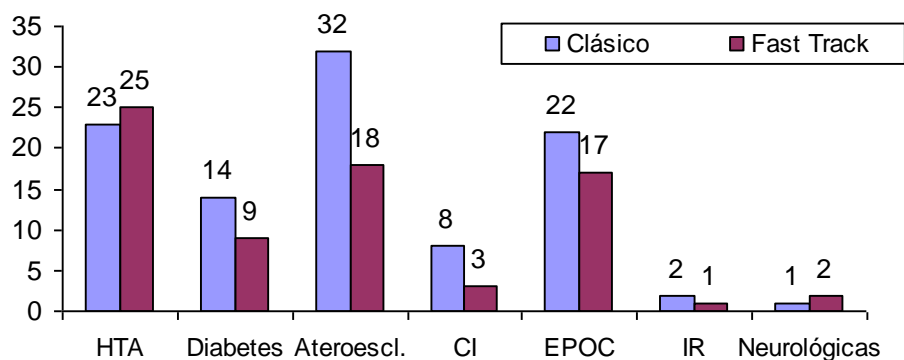


Figura 21: Comorbilidades según protocolo.

La diferencia de medianas entre la estancia, estancia preintervención y postintervención se presenta en la tabla siguiente, siendo estadísticamente superior el número de días en el grupo Clásico con unos valores  $p < 0,001$ . Tabla 31.

	Protocolo	Media	IC 95% Linf	IC 95% Lsup	Mediana	DT	RI
Estancia	Clásico	32,2	28,8	35,7	29,0	12,3	14,0
	Fast Track	19,5	16,7	22,3	17,0	9,5	9,0
Estancia preintervención	Clásico	6,9	5,0	8,8	3,0	6,7	9,0
	Fast Track	1,8	1,0	2,6	1,0	2,8	0,0
Estancia postintervención	Clásico	25,3	22,2	28,5	23,0	11,2	7,0
	Fast Track	17,7	15,0	20,4	15,5	9,2	8,5
Estancia en REA	Clásico	2,1	2,0	2,2	2,0	0,3	0,0
	Fast Track	1,2	1,1	1,4	1,0	0,4	0,0

Tabla 31: Estancias según protocolo.

Se observaron diferencias en la técnica anestésica elegida ( $p < 0,001$ ) ya que 5 (9,8%) pacientes del Clásico se les realizó anestesia combinada mientras que en el grupo Fast Track se les hizo anestesia combinada a los 48 (100%).

La distribución del protocolo utilizado (Clásico versus Fast-Track) y el tipo de cirugía realizado se muestra en la siguiente figura.

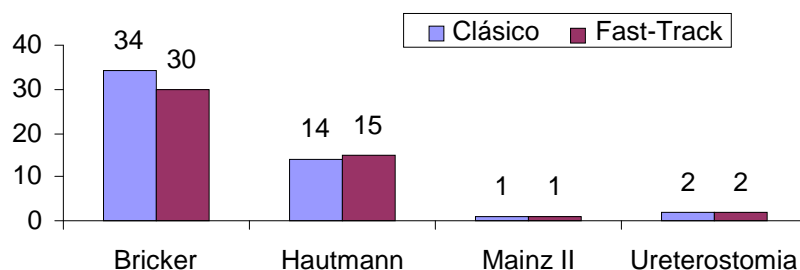


Figura 22: Distribución de protocolo y tipo de cirugía

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,109$ ) en la duración de la cirugía en función del protocolo de manera que las personas del grupo Clásico tuvieron una media de 294,7 minutos (DT 51,3, mediana 300 y RI 80) mientras que los del grupo Fast Track su media fue de 281,3 minutos (DT 48,6, mediana 270 y RI 60). Por otro lado, no hubo diferencias en cuanto a la extubación ( $p=0,274$ ), ya que 46 (90,2%) de los pacientes del Clásico se extubaron por 46 (95,8%) del Fast-Track.

La sueroterapia y hemoderivados según protocolo se presenta en la siguiente tabla 32, habiendo diferencias estadísticamente significativas en la administración de cristaloides ( $p=0,006$ ) y transfusión de CH ( $p=0,029$ ), según protocolo.

	Protocolo	Media	IC 95% Linf	IC 95% Lsup	Mediana	DT	RI
Cristaloides	Clásico	3323,5	3100,6	3546,5	3500,0	792,6	1000,0
	Fast Track	2906,3	2669,2	3143,3	3000,0	816,4	1000,0
Coloides	Clásico	705,9	620,7	791,1	500,0	302,9	500,0
	Fast Track	734,4	642,8	826,0	500,0	315,4	500,0
Trasfusión CH	Clásico	2,3	1,6	2,9	2,0	2,3	4,0
	Fast Track	1,3	0,8	1,8	0,5	1,7	2,0
Sangrado estimado	Clásico	1145,1	1008,9	1281,3	1000	484,3	400
	Fast Track	722,9	644,3	801,5	600	270,7	275

Tabla 32: Sueroterapia y hemoderivados por protocolo.

Hubo significativamente mayor número de complicaciones intraoperatorias en el grupo Clásico que en el Fast Track ( $p<0,001$ ), de manera que en el grupo Clásico hubo 75,8% de pacientes con alguna complicación mientras que en el Fast-Track fueron el 24,2%, siendo la distribución de las mismas según se muestra en la figura 23 y en la tabla 33.

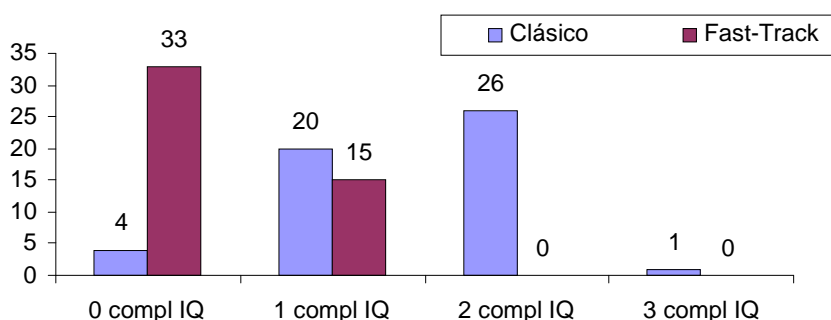


Figura 23: Distribución número de complicaciones intraoperatorias y protocolo.



		Clásico	Fast Track	Total	p*
Respiratorias	n	6	1	7	0,060
	% respiratorias	85,7%	14,3%	100%	
	% de protocolo	11,8%	2,1%	7,1%	
Cardiacas	n	25	0	25	<0,001
	% cardiacas	100%	0%	100%	
	% de protocolo	49,0%	0%	25,3%	
Metabólicas	n	44	14	58	<0,001
	% metabólicas	75,9%	24,1%	100%	
	% de protocolo	86,3%	29,2%	58,6%	

Tabla 33: Complicaciones intraoperatorias y tipo de protocolo.

\*NOTA: Test de ji cuadrado.

Se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en el número de complicaciones intraoperatorias entre ambos grupos.

	Protocolo	
	Clásico	Fast Track
Media	1,47	0,31
IC 95% Linf	1,28	0,18
IC 95% Lsup	1,66	0,45
Mediana	2,00	0,00
DT	0,67	0,47
Mínimo	0,00	0,00
Máximo	3,00	1,00
Rango	3,00	1,00
RI	1,00	1,00

Tabla 34: Complicaciones intraoperatorias según protocolo.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en el inicio de la tolerancia en función del protocolo de manera que las personas del grupo Clásico tuvieron una media de 6,6 días (DT 3,4, mediana 5,5 y RI 5) y en los del grupo Fast Track su inicio siempre fue el mismo día por protocolo.

De los 99 personas, 31 (60,8%) pacientes del grupo Clásico presentaron alguna complicación postoperatoria mientras que en el grupo Fast-Track fueron 14 (29,2%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,002$ ).

La distribución de las complicaciones postoperatorias y el tipo de protocolo llevado a cabo se presenta en la siguiente figura.

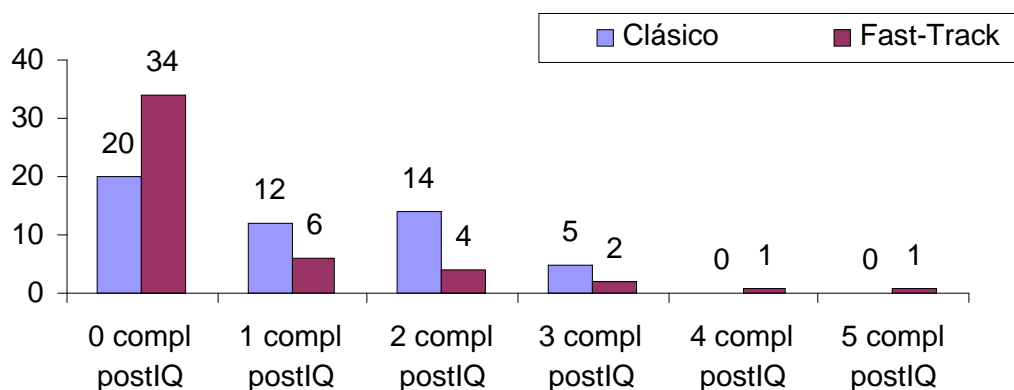


Figura 24: Distribución número de complicaciones postoperatorias y protocolo.

De los 45 pacientes que tuvieron alguna complicación postoperatoria, 31 pacientes (68,9% de los pacientes con complicación) fueron en el grupo Clásico (tuvieron un total de 55 complicaciones en este grupo) por 14 (31,1%) en el de Fast Track (con un total de 30 complicaciones).

Si se diferencia entre el grupo Clásico y Fast Track, la densidad de incidencia en las 1.292 estancias de los primeros fue de 4,26 complicaciones postoperatorias por cada 100 días (IC95%: 3,21/100 días-5,54/100 días), mientras que en los pacientes del grupo Fast-Track con 850 estancias fue de 3,53 complicaciones por cada 100 días (IC95%: 2,38/100 días-5,03/100 días), existiendo diferencias significativas (riesgo relativo de incidencia: 1,21; IC95%: 0,77-1,88;  $p=0,408$ ). Tabla 35.

	DI	IC 95%
Global	3,97/100 días	3,17-4,91/100 días
Grupo Clásico	4,26/100 días	3,21-5,54/100 días
Grupo Fast Track	3,53/100 días	2,38-5,03/100 días

Tabla 35: Densidad de incidencia por cada 100 pacientes-día.

La distribución de todas las complicaciones postoperatorias por tipo de protocolo la siguiente. Tabla 36.

	Clásico	Fast Track	Total
Infección Respiratoria	5	2	7
Evisceración	1	2	3
Ileo paralítico	12	5	17
NVPO	5	2	7
Infección/Seroma herida	4	0	4
Linfocele	1	0	1
Fuga urinaria	7	5	12
Exitus	2	2	4
Broncoaspiración	0	1	1
Hemorragia digestiva	1	0	1
Trombosis venosa profunda	1	0	1
Depresión	1	1	2
Insuf renal	2	1	3
Absceso pélvico	3	1	4
Linforragia	3	1	4
Trastorno adaptativo	1	0	1
TSV	0	1	1
SCASEST	0	1	1
Infección urinaria	1	0	1
IC aguda	1	0	1
Peritonitis	1	0	1
Bacteriemia	0	1	1
Coma hiperosmolar	1	0	1
Sepsis	0	3	3
Oclusión ID	1	0	1
Sangrado postoperatorio	1	0	1
Hipo	0	1	1
Complicaciones	55	30	85
Pacientes complicados	31	14	45
Ratio complic/paciente global	0,61	0,29	0,45
Ratio complic/paciente complicado	1,77	2,14	1,89

Tabla 36: Complicaciones postoperatorias según protocolo.

En función de complicaciones Mayores/menores, Quirúrgicas/médicas y grados de Clavien, la distribución de complicaciones postoperatorias se presenta a continuación en las siguientes tablas.

	Clásico	Fast Track	Total
Mayor	10	10	20
Menor	45	20	65

Tabla 37: Complicaciones postoperatorias Mayores/menores según protocolo.

	Clásico	Fast Track	Total
Quirúrgica	23	10	33
Médica	32	20	52

Tabla 38: Complicaciones postoperatorias Quirúrgicas/médicas según protocolo.

	Clásico	Fast Track	Total
Grado 1	27	12	39
Grado 2	17	7	24
Grado 3	7	4	11
Grado 4	2	5	7
Grado 5	2	2	4

Tabla 39: Complicaciones postoperatorias Grados de Clavien según protocolo.

El grupo Clásico presentó mayor número de complicaciones postoperatorias, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ). Al realizar el análisis de las complicaciones postoperatorias pero sólo en las 37 (37,4%) personas que no tuvieron ninguna complicación intraoperatoria se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,786$ ). Tabla 40.

	Todos pacientes: 99		Sin complicaciones IQ: 37 (37,4)		Con complicaciones IQ: 62 (62,6%)	
	Clásico	Fast Track	Clásico	Fast Track	Clásico	Fast Track
Media	1,08	0,63	0,50	0,36	1,13	1,20
IC 95% Linf	0,79	0,26	-1,09	0,06	0,82	0,24
IC 95% Lsup	1,37	0,99	2,09	0,67	1,43	2,16
Mediana	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
DT	1,04	1,25	1,00	0,86	1,03	1,74
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Máximo	3,00	6,00	2,00	4,00	3,00	6,00
Rango	3,00	6,00	2,00	4,00	3,00	6,00
RI	2,00	1,00	2,00	0,00	2,00	2,00

Tabla 40: Complicaciones postoperatorias según protocolo.

Con respecto al ileo postoperatorio, 5 (10,4%) de 48 pacientes operados con Fast Track lo presentaron por 12 (23,5%) de 51 del Clásico, estando esta diferencia cerca de la significación estadística ( $p=0,084$ ). También hubo menor porcentaje de NVPO en el grupo Fast-Track (4,2% en Fast-Track por 9,8% en Clásico) con una  $p=0,274$ . Por otro lado, al comparar las infecciones respiratorias, en el grupo Fast-Track hubo 2 (4,2%) y en el Clásico 5 (9,8%), no llegando a la significación estadística ( $p=0,274$ ). Sí que hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,048$ ) en la infección/seroma, no ocurriendo ninguna en el Fast-Track y 4 (7,8%) en el Clásico.

#### IV.4. COMPLICACIÓN PRINCIPAL. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En resumen, hubo un total de 85 complicaciones en 99 pacientes, seleccionando sólo una de las complicaciones (la considerada como principal) en aquellos pacientes con más de una complicación (obviamente, para los 18 pacientes que tuvieron solo una complicación postoperatoria, esta fue la considerada como principal), de forma que padecieron complicación principal 45 (45,5%) pacientes, siendo el tiempo medio de supervivencia de padecer la complicación principal de 35,6 días, (IC95% 29,3-41,6), mediana de 28 días (IC95% 17,2-38,8). Se presenta la curva de supervivencia para la complicación principal en la siguiente figura 25. Ver apartado 1.4.2.

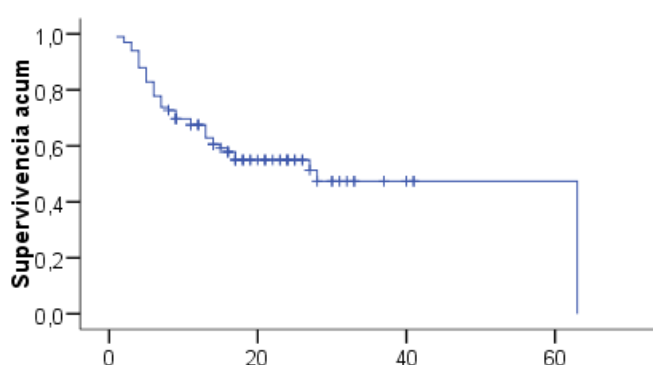


Figura 25: Supervivencia tomando como evento la complicación postoperatoria principal.

En las tablas 41, 42, 43 y 44 se exponen diferentes asociaciones (sin ajustar) entre distintos factores y presentar o no complicación principal postoperatoria, junto con sus respectivas incidencias acumuladas, Hazard ratios y valores p.

FACTOR		IA**	HR	Valor p***
Edad recodificada	40-60 años	47,6 (25,7; 70,2)	3,635 (0,795; 16,630)	0,096
	>60-80 años	50,0 (37,4; 62,6)	3,397 (0,811; 14,226)	0,094
	> 80 años*	16,7 (2,1; 48,4)		
Sexo	Hombre	48,1 (36,9; 59,5)	1,572 (0,663; 3,727)	0,305
	Mujer*	33,3 (13,3; 59,0)		
Protocolo	Clásico	60,8 (46,1; 74,2)	1,977 (1,046; 3,738)	0,036
	Fast Track*	29,2 (16,9; 44,1)		
Cirugía previa	Si	45,8 (35,6; 56,3)	1,514 (0,208; 11,019)	0,682
	No*	33,3 (0,8; 90,6)		
ASA recodificado	ASA 1-2*	38,3 (26,1; 51,8)		
	ASA 3-4	56,4 (39,6; 72,2)	1,597 (0,884; 2,885)	0,121
Tipo de anestesia	General	60,9 (45,4; 75,0)	1,742 (0,946; 3,207)	0,075
	Combinada*	32,1 (20,0; 46,3)		

Tabla 41: Incidencia acumulada, Hazard ratio y valor p en diversos factores de paciente y cirugía (variables cualitativas)

\*NOTA: Categoría de referencia.

\*\*NOTA: IA con su IC95% para cada factor. Incidencia en el ingreso. Multiplicada por 100.

\*\*\*NOTA: Test de wald.

FACTOR	HR	Valor p*
Edad	1,004 (0,974; 1,035)	0,813
Estancia preintervención	1,000 (0,950; 1,052)	0,985
Estancia postintervención**	1,027 (1,008; 1,045)	0,005
Estancia global**	1,025 (1,006; 1,045)	0,009
Duración cirugía	1,002 (0,996; 1,008)	0,513
Nº de comorbilidades	1,291 (1,018; 1,639)	0,035
Nº de complicaciones intraoperatorias	1,489 (1,048; 2,116)	0,026

Tabla 42, Hazard ratio y valor p en diversos factores de paciente y cirugía (variables cuantitativas)

\*NOTA: Test de wald.

\*\* NOTA: No se incluyen en el multivariante porque las propias complicaciones ocasionan un aumento de la estancia.

FACTOR		IA**	HR	Valor p***
Comorbilidades	Si	48,2 (37,1; 59,4)	2,002 (0,716; 5,599)	0,186
	No*	31,2 (11,0; 58,7)		
Comorbilidades recodificado	0 comorb.*	31,2 (11,0; 58,7)	1,979 (0,656; 5,968)	0,226
	1 comorb.	45,5 (28,1; 63,6)		
	>1 comorb.	50,0 (35,5; 64,5)		
Hipertensión	Si	50,0 (35,2; 64,8)	1,263 (0,697; 2,288)	0,442
	No*	41,2 (27,6; 55,8)		
Diabetes	Si	56,5 (34,5; 76,8)	1,479 (0,772; 2,836)	0,238
	No*	42,1 (30,8; 54,0)		
Aterosclerosis	Si	50,0 (35,5; 64,5)	1,190 (0,655; 2,162)	0,568
	No*	40,8 (27,0; 55,8)		
Cardiopatía isquémica	Si	63,6 (30,8; 89,1)	1,774 (0,787; 3,996)	0,167
	No*	43,2 (32,6; 54,2)		
EPOC	Si	56,4 (39,6; 72,2)	1,798 (0,994; 3,251)	0,052
	No*	38,3 (26,1; 51,8)		

Tabla 43: Incidencia acumulada, Hazard ratio y valor p en las comorbilidades.

\*NOTA: Categoría de referencia.

\*\*NOTA: IA con su IC95% para cada factor. Incidencia en el ingreso. Multiplicada por 100.

\*\*\*NOTA: Test de wald.

FACTOR		IA**	HR	Valor p***
Complicaciones intraoperatorias	Si	59,7 (46,5; 71,9)	2,768 (1,285; 5,963)	0,009
	No*	21,6 (9,8; 38,2)		
Complicaciones intraoperatorias recodificado	0 comp IQ	21,6 (9,8; 38,2)		
	1 comp IQ	57,1 (39,4; 73,7)	2,688 (1,184; 6,104)	0,018
	>1 comp IQ.	63,0 (42,4; 80,1)	2,878 (1,226; 6,756)	0,015
Complicaciones respiratorias	Si	57,1 (18,4; 90,1)	1,642 (0,584; 4,617)	0,347
	No*	44,6 (34,2; 55,3)		
Complicaciones cardiacas	Si	68,0 (46,5; 85,1)	1,680 (0,906; 3,118)	0,100
	No*	37,8 (26,8; 49,9)		
Complicaciones metabólicas	Si	56,9 (43,2; 69,8)	1,852 (0,952; 3,604)	0,069
	No*	29,3 (16,1; 45,5)		
Trasfusión	Si	47,5 (34,3; 60,9)	1,035 (0,561; 1,913)	0,911
	No*	42,5 (27,0; 59,1)		

Tabla 44: Incidencia acumulada, Hazard ratio y valor p en las complicaciones intraoperatorias

\*NOTA: Categoría de referencia.

\*\*NOTA: IA con su IC95% para cada factor. Incidencia en el ingreso. Multiplicada por 100.

\*\*\*NOTA: Test de wald.

Sin ajustar por ninguna variable, y excluyendo tanto la estancia global como la estancia postintervención, las variables que resultaron estadísticamente significativas para la presencia de complicaciones postoperatorias han sido el tipo de protocolo, el número de comorbilidades, la EPOC (tendencia a la significación), la presencia de complicaciones intraoperatorias y su número.

Se presentan las curvas de supervivencia para el evento complicación principal de las variables que han salido significativas en el análisis bivalente previo (test de wald).

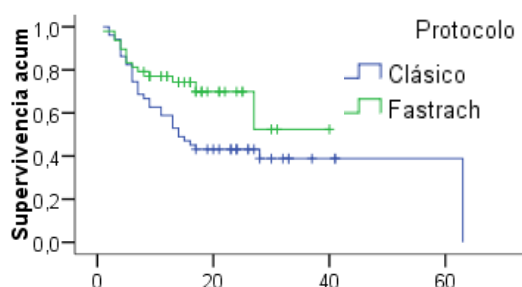


Figura 26: Supervivencia complicación principal y tipo de protocolo.

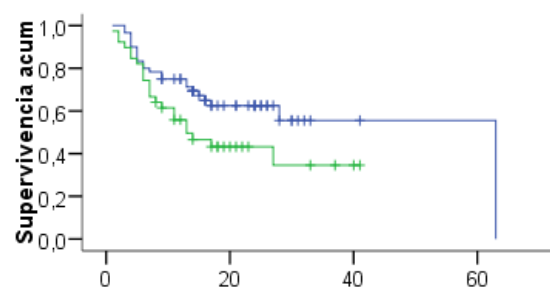


Figura 27: Supervivencia complicación principal y EPOC.



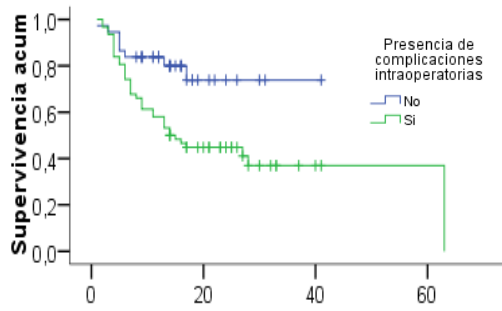


Figura 28: Supervivencia complicación principal y presencia de complicaciones intraoperatorias.

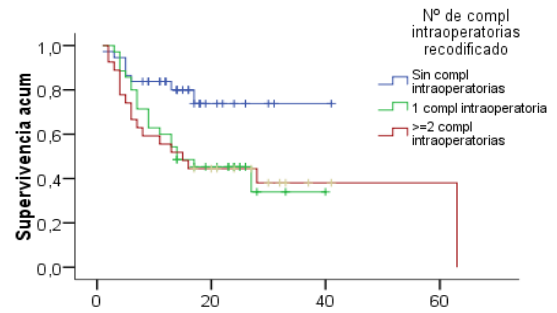


Figura 29: Supervivencia complicación principal y número de complicaciones intraoperatorias.

Se realizó un análisis de regresión de Cox multivariante para el control de factores de confusión (tabla 45). Por la diversidad de complicaciones postoperatorias que existían, no se han considerado los factores de comorbilidad y complicaciones intraoperatorias de manera individual, sino que se han introducido en el modelo como presencia o ausencia tanto de comorbilidades como de complicaciones intraoperatorias.

	HR	IC95%	Sig. Test Wald
Protocolo	1,628	1,234; 2,267	0,018
Complicaciones intraoperatorias	1,478	1,097; 1,978	0,045
Número de comorbilidades	1,227	0,965; 1,561	0,096

Tabla 45: Regresión de Cox.

# **V.DISCUSIÓN**

## V.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser, una persona la que ha realizado la recogida de datos del estudio, era previsible un sesgo de observador.

Este estudio se ha realizado mediante la revisión sistemática de todas las historias clínicas de los pacientes de urología que fueron sometidos a cistectomía radical más derivación urinaria durante el periodo de estudio; cuando la historia estuviera lo bastante detallada y completa posible, con lo que la posibilidad de falsos negativos se estima baja.

Se puede considerar la posibilidad de una infraestimación en la incidencia de efectos adversos por los distintos motivos que se presentan a continuación:

No se han considerado los efectos adversos (EA) identificados tras el alta y que pudieran haber ingresado después del periodo de estudio, cuya importancia ha sido puesta de manifiesto por diversos autores

En este estudio, no se tuvo en cuenta lo que no estuviese documentado en la historia clínica o en los informes de laboratorio.

Posibilidad de aparecieran EA que no ocasionaran reingreso o que presentasen ingreso en otro servicio.

## V.2.- SOBRE EL TEMA DE TRABAJO

Iniciado por el profesor Henrik Kehlet en la década de 1990<sup>151</sup>, el programa “Fast-Track”, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) o Rehabilitación Multimodal Postoperatoria (RHMM) ha dado lugar a importantes modificaciones en el tratamiento de los pacientes quirúrgicos, que desafían la doctrina quirúrgica tradicional.

Los principios fundamentales del programa ERAS incluyen la información preoperatoria, la optimización de la nutrición evitando el ayuno y la preparación intestinal, la aplicación de regímenes anestésicos y analgésicos estandarizados (Analgésia epidural evitando el uso de opioides), la movilización y la nutrición oral temprana y el uso limitado de catéteres, sondas y drenajes.

Este programa multimodal intenta modificar la repuesta fisiológica y psicológica a la cirugía mayor, y se ha demostrado que conduce a una reducción de las complicaciones y estancia hospitalaria, con una mejora en la función cardiopulmonar, una recuperación más rápida de la función intestinal y una reanudación precoz de las actividades normales de los pacientes.

La mayor parte de la literatura al respecto de la cirugía “Fast-track” se refiere a procedimientos electivos de cirugía colorectal (ya sea laparotomía o laparoscopia). Los resultados positivos se evidenciaron en estudios como el de Liu et al<sup>282</sup>, donde se aleatorizan en tres grupos (grupo 1: epidural con morfina y anestésico local; grupo 2: epidural con anestésico local; grupo 3: analgesia con morfina intravenosa) a 54 pacientes que se sometieron a resección de colon por cáncer colorectal (CCR), encontrando diferencias significativas tanto en el grupo donde se utilizó analgesia epidural con morfina y anestésico local, como en el de analgesia epidural con solo anestésico local sobre el grupo de analgesia intravenosa con morfina, para la recuperación de la función intestinal más precoz y alta a domicilio más temprana. Del mismo modo, Steinbrook et al<sup>258</sup>, en su revisión de 1998 concluyeron que la analgesia epidural en cirugía de colon, muestra efectos beneficiosos en la recuperación de la función intestinal. Más recientemente, en 2009, Counihan y Favuzza<sup>283</sup> volvieron a concluir los efectos beneficiosos sobre la función intestinal e incluso añaden que hay menos complicaciones postoperatorias, menor estancia hospitalaria, menores costes económicos y una vuelta a la actividad laboral más precoz. En un estudio multicéntrico realizado en doce hospitales españoles en el que participaron 300 pacientes, publicado en 2011<sup>284</sup> se informó de una reducción de la estancia hospitalaria con una

tasa de complicaciones y mortalidad registradas similares a otros estudios clínicos controlados aleatorizados.

La aplicación de protocolos ERAS ha ido extendiéndose progresivamente a otras especialidades quirúrgicas apareciendo publicaciones referentes a protocolo fast track en cirugía de resección hepática, del tracto gastrointestinal superior, ginecológica y urológica<sup>285</sup>.

La aplicación de protocolos de ERAS en estas cirugías es más compleja debido a la escasez de bibliografía disponible y a que los resultados pueden ser diferentes de acuerdo con las particularidades que plantean cada disciplina y sus problemas específicos. Por lo general, un principio de ERAS es que la reducción de la estancia hospitalaria debe estar equilibrada con la posibilidad de aumento de las tasas de reingreso. Para lograr este objetivo, la tasa de complicaciones postoperatorias se debe reducir de manera que los pacientes pueden ser enviados a casa antes con seguridad sin ningún riesgo para su salud y sin necesidad de readmisión.

La cistectomía radical es uno de los procedimientos urológicos que tiene la mayor tasa de complicaciones y de más larga estancia hospitalaria, en el que la aplicación de los programas ERAS ha reportado también resultados positivos.<sup>286</sup> Debido al interés suscitado, los resultados que han obtenido los distintos grupos y la escasez de bibliografía al respecto, hemos querido estudiar los resultados del programa Fast-Track aplicado a la cirugía de cistectomía radical por cáncer de vejiga musculoinvasivo en nuestro hospital. Con la aprobación del Comité de Investigación de nuestro hospital, se decidió comenzar el presente estudio y comprobar si la aplicación del programa ERAS en la cistectomía radical supone una reducción de la estancia hospitalaria y una disminución de la morbilidad postoperatoria.

## V.3.- SOBRE LOS RESULTADOS

### V.3.1. SOBRE LA ESTIMACION DE LA PERDIDA SANGUINEA.

La cistectomía radical se asocia a una importante pérdida hemática, lo que conlleva la necesidad de transfusión sanguínea, con el riesgo añadido de la misma y el gasto sanitario asociado.

La pérdida sanguínea que requiere transfusión es una variable muy importante puesto que se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones postoperatorias y es un factor predictor de mortalidad peroperatoria<sup>123</sup>. Los mecanismos por los cuales la transfusión sanguínea puede afectar negativamente a los resultados de los pacientes oncológicos no han sido definitivamente establecidos. Una de las hipótesis planteadas es la del efecto inmunosupresor de la transfusión sanguínea, denominada en la bibliografía TRIM (transfusión-associated immunomodulation). El efecto de la transfusión sobre la inmunidad fue sospechado a raíz de la mejor evolución del injerto en pacientes trasplantados de riñón a los que se había transfundido más de 10 unidades de sangre intraoperatoria en comparación con los pacientes que no habían sido trasfundidos<sup>287</sup>. Las transfusiones sanguíneas se asocian a una reducción de las células natural killer (NK) y a una reducción de la producción de citoquinas, incluyendo la IL-2.

La mayoría de los trabajos indican un peor pronóstico oncológico en los pacientes que reciben transfusiones sanguíneas en cirugía oncológica, aunque se ha argumentado que podría ser debido al peor estado clínico preoperatorio o a la mayor complejidad quirúrgica en los tumores más avanzados. Amato et al en un metaanálisis mostraron que la transfusión sanguínea era un factor de riesgo independiente para la recurrencia del cáncer colorectal<sup>288</sup>. En cirugía urológica, Morgan et al<sup>289</sup> evaluaron la relación entre transfusión sanguínea y supervivencia general en 777 pacientes diagnosticados de cáncer vesical, tratados con cistectomía radical. En su serie el 41,6% de los pacientes recibieron transfusión y en el análisis univariante la transfusión se asoció a una mayor mortalidad. A principios de 2013 Linder et al<sup>290</sup> en su estudio sobre el impacto de la transfusión sanguínea en la recurrencia del cáncer vesical y la mortalidad de los pacientes concluyeron que los pacientes transfundidos tenían mayor recurrencia del cáncer a los cinco años, peor supervivencia relacionada con el cáncer (59% con transfusión, frente a 72% sin transfusión) y peor supervivencia general (45% con transfusión frente a 63% sin transfusión). Además mostraron que el número de unidades transfundidas es un factor independiente asociado a mayor recurrencia de la

enfermedad y a peores resultados de mortalidad. Coinciden con Morgan et al en que las mayores tasas de transfusión se objetivan en pacientes de edad avanzada, sexo femenino, mayor comorbilidad asociada y mayor estadio tumoral.

Aparte del efecto de la transfusión sanguínea en los resultados oncológicos, y de otros posibles efectos adversos como la transmisión de infecciones, reacciones hemolíticas y posible lesión hepática<sup>291</sup> es importante también su implicación en la duración de la estancia hospitalaria.

En efecto, en el estudio de Chang en 2002 sobre causas que aumentan la estancia hospitalaria tras Cistectomía radical, la necesidad de transfusión se objetiva como una de las variables que prolongan la estancia hospitalaria<sup>292</sup>. En dicho artículo en el que se estudiaron 304 pacientes sometidos a CR se muestra una pérdida sanguínea media de 722 ml y una estancia hospitalaria media de 8 días; aquellos pacientes con necesidad de transfusión tuvieron una estancia más prolongada. En el grupo con una estancia hospitalaria menor de 8 días el porcentaje de transfusión era de un 36% frente a un 64% en el grupo con una estancia mayor de 8 días, con significación estadística. Todos los pacientes fueron intervenidos con anestesia combinada (epidural más general). En el análisis estadístico, el género femenino, la anemia preoperatoria y la derivación con conducto ileal fueron predictores de transfusión peroperatoria. Novara et al<sup>125</sup> publican un estudio de 358 pacientes intervenidos de CR bajo anestesia combinada (general más epidural) en el que presentaron un sangrado medio intraoperatorio de 600 ml, en el que un 67% de los pacientes fueron transfundidos, con una media de 2 unidades de concentrado de hematíes. La estancia media en este caso fue de 17 días. En el trabajo publicado por Lowrance et al<sup>124</sup>, realizado sobre una población de 553 pacientes intervenidos de cistectomía radical a lo largo de cinco años, la pérdida sanguínea estimada media fue de 750 ml (rango de 200 a 4200ml), con una tasa de transfusión del 38%. Tras realizar el análisis correspondiente, concluyeron que los factores predictores independientes de transfusión peroperatoria son la edad avanzada (>69años), el género femenino, la existencia de anemia preoperatoria (26% frente a 56% de pacientes transfundidos con/sin anemia respectivamente), grado T3 o mayor de enfermedad y la derivación urinaria con conducto ileal, además de una pérdida hemática superior a la media. Un estudio publicado por March et al<sup>293</sup> en el que se analizaron diferencias en los resultados de cistectomía radical según la edad (< 70 años/>70 años), también concluyó que la tasa de transfusión es mayor en el grupo de más de 70 años, así como el número de concentrados de hematíes transfundidos, con significación

estadística. Novotny et<sup>118</sup> al publicaron en 2007 sus resultados acerca de 516 pacientes cistectomizados presentando un sangrado estimado de 1208 ml de media con un 82,4% de pacientes transfundidos, necesitando las mujeres mayor número de unidades transfundidas (2,8 vs 2.0). En 2010 Siegrist et<sup>294</sup> al publicaron un estudio analizando los resultados de 1142 pacientes intervenidos de CR a lo largo de 5 años. Concluyeron, coincidiendo con Lowrance y Novotny, que las mujeres presentan mayor pérdida hemática en la intervención (1322 ml±692 ml) que los hombres (1151±692), así como mayor número de unidades trasfundidas, con significación estadística.

Pruthi et al publicaron un estudio de 100 pacientes intervenidos de CR siguiendo el protocolo Fast-Track en el que presentan una pérdida hemática estimada media de 499 ml. con una estancia media muy corta, el 80% de los pacientes fueron dados de alta entre el cuarto y quinto día del postoperatorio<sup>116</sup>.

En nuestro estudio, nuestros resultados muestran una pérdida sanguínea intraoperatoria media de 1100 ml en el grupo del protocolo clásico frente a un 700 ml en el grupo del protocolo Fast-Track, con una diferencia estadísticamente significativa, necesitando trasfusión el 68,6% de los pacientes en el primer grupo y un 50% de los pacientes en el segundo grupo. La media de unidades transfundidas fue de 2,3 y 1,3 respectivamente, con significación estadística. Nuestros resultados de sangrado estimado tras aplicar el protocolo Fast-Track coinciden con los publicados por Chang, Lowrance o Novara. Por otra parte, se valoró si había diferencias en la estancia y la transfusión, observando que los pacientes trasfundidos tenían estancias estadísticamente mayores tanto en la estancia global, preintervención, postintervención y en REA, coincidiendo con las conclusiones de Chang.

El porcentaje de pacientes trasfundidos en nuestro estudio tras aplicar el protocolo Fast-Track es algo inferior al de otros estudios como los de Shabisgh et al<sup>133</sup> que transfunde al 66% con un sangrado estimado de 1000ml o los de Novara et al mencionado anteriormente, con un porcentaje de 67% .Sin embargo son superiores a las tasas de estudios publicados recientemente. Así, en el estudio de Schiavina et al<sup>295</sup>, de marzo de 2013, sobre 404 pacientes cistectomizados en seguimiento a lo largo de un año, se presentó una pérdida hemática de 750±339,7, muy semejante a la nuestra, pero sólo un 40,8% de pacientes son transfundidos; aunque la media de unidades transfundidas fue mayor que la nuestra (3±2 unidades). De Nuncio et al presentan este año un estudio prospectivo multicéntrico que incluye a 467 pacientes y en el que presentaron una pérdida hemática estimada de 1290ml, pero con una tasa de trasfusión del 38,9%<sup>296</sup>.



Nuestras cifras de pérdida hemática, en el rango de las referidas en la literatura, ponen de manifiesto, no obstante la influencia de la técnica anestésica en el sangrado intraoperatorio y los efectos beneficiosos de la anestesia epidural en lo que respecta a menor pérdida hemática intraquirúrgica.

No son muchos los trabajos publicados en la literatura que comparan el sangrado quirúrgico en función de la anestesia elegida. Feltracco et al<sup>297</sup>, concluyó que el uso de la anestesia-analgésica epidural y el bloqueo simpático conseguido, contribuye a reducir las pérdidas hemáticas intraoperatorias en resección hepática y en trasplante hepático de donante vivo, al lograr disminución de la presión vascular a nivel hepático. En el trabajo de Page et al<sup>298</sup>, en el que estudió pacientes sometidos a resección hepática no encontró diferencias en la pérdida sanguínea entre el grupo con epidural (media de 709 ml) frente al que no se realizó epidural (media de 780 ml). Del mismo modo, Revie et al<sup>299</sup> en su análisis de 177 pacientes, tampoco encontró diferencias significativas de sangrado intraoperatorio entre grupo con anestesia epidural y sin ella.

Brodner et al<sup>300</sup> publicaron un estudio de 45 pacientes distribuidos en tres grupos que iban a ser intervenidos de cistectomía radical tipo Hautmann (Grupo I con Anestesia General, Grupo II Anestesia General más epidural torácica intraoperatoria y Grupo III con Anestesia General más anestesia epidural intraoperatoria y los cinco primeros días de postoperatorio) y, donde no se objetivó una menor pérdida hemática en los pacientes en los que se practicó anestesia epidural. El sangrado estimado fue de media 1663 ml para el grupo I, 2369 ml para el grupo II y 2086 ml para el grupo III.

Por el contrario, un trabajo realizado recientemente en nuestro hospital por Pérez Navarro et al<sup>301</sup> sobre manejo anestésico peroperatorio en pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de carcinoma colorectal, mostró unos valores medios de pérdida sanguínea intraoperatoria para la anestesia combinada de 769 ml y para la anestesia general 1200 ml, con diferencias significativas.

Muller et al<sup>302</sup> sobre una muestra de pacientes en los que se realizaron diferentes resecciones de colon por carcinoma colorectal describió menores pérdidas hemáticas con anestesia epidural pero sin significación estadística. Otros autores como Maharjan et al<sup>303</sup> estudiaron la anestesia locoregional dentro de la que se incluyó la anestesia-analgésica epidural, en pacientes que tuvieron cirugía abdominal y de extremidades inferiores entre otras, obteniendo menores pérdidas hemáticas intraoperatorias en los casos en los que fue usada. Estos grupos coinciden con

nosotros y con gran parte de la literatura, en que uno de los posibles motivos que pueden justificar esta disminución de sangrado con técnica combinada pueda ser debida entre otras al bloqueo simpático consecuente que se produce, logrando tensiones arteriales medias intraoperatorias más bajas que sin este bloqueo<sup>263,297</sup>.

Otro factor que juega un papel muy importante en el sangrado intraoperatorio es el acceso quirúrgico, de forma que la cistectomía radical laparoscópica ha demostrado tener resultados favorables en el descenso del sangrado intraoperatorio, mejor control del dolor, recuperación precoz de la función intestinal y es un factor independiente para minimizar las complicaciones generales, mayores y menores. En el estudio de Haber et al<sup>304</sup> sobre 37 pacientes intervenidos de cistectomía laparoscópica la pérdida sanguínea estimada fue de 608 ml. En un estudio prospectivo realizado por Porpiglia et al<sup>305</sup> comparando pérdida hemática en cirugía abierta frente a laparoscópica también los resultados son favorables al acceso laparoscópico con 520ml de sangrado estimado frente a 770 en el abierto (18% tasa de transfusión frente a 10% respectivamente). En el trabajo de Saar et al<sup>306</sup>, publicado en 2012, en el que se compararon dos grupos de pacientes intervenidos de CR laparoscópica, (grupo 1 de 31 pacientes siguiendo el modelo clásico y grupo 2 de 31 pacientes siguiendo protocolo Fast-track), la pérdida sanguínea estimada fue de 424 ml para el grupo 1 y 383 ml para el grupo 2. No obstante, hay que señalar que esta menor pérdida hemática en el acceso laparoscópico es a costa de prolongar tiempos quirúrgicos en casi todos los trabajos revisados, de 4,5 horas de media en el acceso abierto<sup>124</sup> hasta casi 8,3 horas en el laparoscópico<sup>304</sup>.

En nuestro trabajo un paciente del grupo Fast-Track fue intervenido mediante acceso laparoscópico. Dicho paciente tuvo una pérdida estimada de 500 ml, sin aumentar significativamente la duración de la intervención y una estancia media de 8 días, sin presentar ninguna complicación postoperatoria. Obviamente se trata de un caso aislado, pero con buenos resultados.

## V.3.2.SOBRE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS.

### V.3.2.1. SOBRE MORTALIDAD

Existe una enorme variabilidad en las tasas de mortalidad descritas en la literatura, con cifras que oscilan desde un 0,8%<sup>118</sup> a un 8,3%<sup>119</sup>. Tampoco hay un consenso en la definición de mortalidad postoperatoria; si bien lo más frecuente es analizar la mortalidad a los 30 días, la mejora en los resultados del postoperatorio hace que cada vez sea más frecuente usar tasas de mortalidad a los 90 días. Un estudio reciente informa de tasas de mortalidad a 30-60-90 días de 1,1%, 2,4% y 3,9% respectivamente<sup>120</sup>.

Numerosos estudios en la literatura sugieren una relación entre mortalidad postoperatoria tras cistectomía radical y número de cistectomías realizadas por el cirujano. Uno de ellos es el realizado comparando la mortalidad de los hospitales de Texas en Estados Unidos, en el que se observó menor tasa de mortalidad cuando los cirujanos realizaban más de 10 cistectomías al año<sup>121</sup>. Otro factor implicado es el número de cistectomías realizadas por el servicio quirúrgico, de forma que en el estudio de Barbieri et al<sup>307</sup> en el que se compararon las tasas de mortalidad de diferentes centros según el volumen de cistectomías realizadas, los resultados ponen de manifiesto una menor tasa de mortalidad en aquellos hospitales que realizan más de 50 cistectomías anuales, en comparación con centros que realizan 26-50 casos cada año (0,54% y 1,42% respectivamente). No obstante hay que señalar que en este estudio no se analizaron otras variables, como las relacionadas con el paciente o el grado de tumor. Aunque también parecen influir otros factores como la ratio enfermeras/paciente, parece que el volumen quirúrgico del centro tiene más influencia en la mortalidad que el número de cistectomías realizadas por el cirujano al año<sup>308</sup>. Si bien algunos autores consideran que 50 es el número adecuado de cistectomías anuales en un servicio en aras a disminuir la morbilidad del procedimiento<sup>309</sup>, la ICUD-EAU (International Consulation on Bladder Cancer) ha propuesto recientemente una tasa de 10 cistectomías anuales por hospital como una tasa adecuada<sup>310</sup>. En este sentido, nuestro centro supera ampliamente esta tasa, puesto que se llevan a cabo entre 30 y 40 cistectomías anuales.

La mortalidad tras cistectomía radical también depende de otros factores tales como la edad del paciente, el estadio del tumor y el tipo histológico<sup>120</sup>. En cuanto a la edad, sin embargo, en el trabajo publicado por March et al<sup>293</sup> en el que se comparan resultados de morbilidad y estancia hospitalaria en 112 pacientes intervenidos de

cistectomía radical según su edad, menor o mayor de 70 años, si bien la tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes mayores de 70 años (8,8%) con respecto a los menores de 70 años (3,6%), no hubo significación estadística. En nuestro estudio la tasa de mortalidad en ambos grupos ( Grupo Clásico /Grupo Fast-track) fue del 4% teniendo en cuenta que el 78,8% de los pacientes tenían más de 60 años con una edad media de 69,43 para el grupo clásico y 67,14 para el Fast-Track, resultados muy semejantes al grupo <70 años de March.

También la comorbilidad del paciente se presenta como un factor independiente relacionado con la mortalidad.<sup>311</sup> Así, el estadio ASA es quizá el más usado clínicamente y ha sido asociado también con un mayor riesgo de mortalidad<sup>123</sup>. Novara et al<sup>125</sup> en su estudio sobre 358 pacientes intervenidos de cistectomía radical presentaron una tasa de mortalidad del 3% donde del total de pacientes un 37% eran ASA III y IV. Estos resultados son similares a los de nuestro trabajo con una tasa de mortalidad de 4% en ambos grupos, siendo los grupos homogéneos en cuanto al grado ASA de los pacientes (45,1% pacientes ASA III y IV en el Clásico y 31,3% en el grupo Fast Track). Nuestros resultados también son muy similares a los publicados por Maffezzini et al, sobre 107 pacientes intervenidos a lo largo de 4 años, con una tasa de mortalidad de 3,7%<sup>136</sup>. En este trabajo el 31,77% de los pacientes eran ASA III y la edad media calculada de 74 años. En el trabajo de Schiavina et al<sup>295</sup> publicado recientemente en 2013, analizaron los resultados de serie de 404 pacientes, en la que el 42,6% de los mismos fueron clasificados como ASA  $\geq$  III, mostrando una tasa de mortalidad a los 30 días de 3,2%, también similar a la nuestra.

Otros trabajos publicados tienen unas tasas de mortalidad inferiores a la nuestra. Así, Lowrance et al sobre 553 pacientes publicó una tasa de mortalidad del 1,7%, con una edad media de los pacientes de 69 años y un riesgo ASA medio de 2,7<sup>124</sup>. Chang en 2002 en su estudio que analizó los resultados de 304 pacientes intervenidos de cistectomía radical presentó una tasa de mortalidad de 0,33%, el ASA medio fue de 2,64. La edad de los pacientes era algo menor que en nuestro caso (media 64,9 años)<sup>292</sup>. Novotny et al en 2007 presentaron una tasa de mortalidad peroperatoria de tan sólo 0,8% sobre una muestra de 526 pacientes intervenidos en su hospital a lo largo de 12 años. Un 32,9% de los pacientes eran ASA III y IV<sup>118</sup>. Este año 2013 el mismo autor muestra una tasa de mortalidad en pacientes sometidos a cistectomía radical mayores de 70 años de 1,4%.<sup>312</sup> En el estudio de Shabsigh et al sobre 1142 pacientes intervenidos de cáncer de vejiga en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York a lo largo de diez años, la tasa de mortalidad mostrada durante

ingreso fue de 1,2%, con un porcentaje de pacientes ASA III y IV del 43%, muy similar al nuestro<sup>133</sup>. Pruthi et al presentaron una tasa de mortalidad de un 1%, con una edad media de 66,9 años y un riesgo ASA medio de 2,7<sup>116</sup>. Recientemente De Nuncio et al publicaron los resultados de su estudio, prospectivo también, sobre 467 pacientes intervenidos a lo largo de un año en 19 centros italianos, mostrando una tasa de mortalidad de tan sólo 0,63%<sup>296</sup>.

En cuanto a tasas de mortalidad de trabajos en los que los pacientes son intervenidos de cistectomía radical siguiendo el protocolo Fast-Track, comparándolos con los pacientes intervenidos antes de su instauración, encontramos el de Arumainayagam et al en el que se comparan los resultados de dos grupos de 56 pacientes cada uno antes y después de instaurar el protocolo Fast-track en su centro. La tasa de mortalidad en ambos grupos fue de 1,7%<sup>286</sup>. En este estudio la edad media de los pacientes fue ligeramente menor que en nuestro trabajo, 65,9 años y lo más llamativo es que el ASA de los pacientes era significativamente menor, de forma que sólo el 16,07% en el grupo clásico y un 8,9% en el grupo Fast-track eran ASA III. En este estudio ningún paciente fue clasificado como ASA IV. En nuestra serie, el 45,1% de los pacientes en el grupo I (Clásico) y el 31,3% en el grupo II (Fast-Track) fueron clasificados como ASA $\geq$ III. Sus conclusiones concuerdan con las de nuestro trabajo, en el que no encontramos diferencias significativas en la tasa de mortalidad en ambos grupos.

### V.3.2.2. SOBRE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS MAYORES

La cistectomía radical más derivación urinaria es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer vesical músculo-invasivo y también una opción válida para otros pacientes seleccionados cuando han fracasado otros tratamientos indicados. A pesar de las mejoras en las técnicas quirúrgicas, la anestesia y los cuidados peroperatorios, la cistectomía radical todavía se asocia con una alta morbilidad y prolongada estancia hospitalaria, mayor que otros procedimientos urológicos. Las cifras de complicaciones globales publicadas oscilan desde un 19%<sup>313</sup> hasta un 64%<sup>133</sup>. Esta amplia variabilidad en los porcentajes de morbilidad asociada al procedimiento se debe fundamentalmente a la falta de estandarización de las complicaciones descritas tras la cistectomía radical. La tasa de complicaciones tras cistectomía radical también se ve afectada por la duración del seguimiento de los pacientes, porque el desarrollo de muchos efectos secundarios es tiempo-dependiente<sup>314</sup>.

En la actualidad la clasificación de Clavien es probablemente la utilizada con más frecuencia para la valoración de las complicaciones postcistectomía. Puede ser aplicada en todas especialidades quirúrgicas y ha sido aplicada en series amplias de cistectomía radical<sup>133,125</sup>.

Con el fin de normalizar los informes de las complicaciones publicadas en la literatura en 2002 Martin et al propusieron una lista de 10 criterios que debían cumplir tales estudios<sup>315</sup>. Estos criterios incluyen la presencia en los estudios de una clara descripción del método de adquisición de datos, la duración del seguimiento, la descripción de las complicaciones acaecidas tras el alta hospitalaria, la definición de al menos una complicación, la tasa de mortalidad y las causas de la muerte, una descripción clara de la tasa de morbilidad, incluyendo el número de pacientes que las sufren y el número total de complicaciones observadas, una indicación del tratamiento específico de las complicaciones, el uso de un sistema de graduación específico de la gravedad de las complicaciones, la duración de la estancia hospitalaria y un análisis de los factores de riesgo para desarrollar complicaciones.

Pese a tales indicaciones Donat et al evaluaron 109 publicaciones sobre complicaciones tras la cistectomía radical y concluyeron que menos del 2% cumplían al menos 9 de los 10 criterios descritos anteriormente<sup>316</sup>.

Encontramos en la literatura cuatro series en las cuales se han seguido los criterios de Martin en la realización del estudio. El primero de ellos es la serie

publicada por Novotny et al en 2007, en la que se analizaron los resultados de 516 pacientes, con una tasa de complicaciones global del 27,3% a los 30 días. De las complicaciones mayores, la reintervención supone un 6,2%, la sepsis un 1,45%, el embolismo pulmonar y distres respiratorio un 3,2% y el IAM un 1,4%. La presencia de complicaciones mayores aumentó de forma significativa la estancia hospitalaria<sup>118</sup>. Shabsigh et al publicaron una extensa evaluación de morbilidad precoz tras cistectomía radical en una serie de más de 1100 pacientes. El estudio mostró que en los primeros 3 meses tras la cirugía un 64% de los pacientes presentaron alguna complicación y un 13% desarrollaron una complicación mayor, grado 3-5 de Clavien. Haciendo referencia a las complicaciones en los primeros 30 días o en el período de ingreso hospitalario, un 58% y 43,16% de los pacientes respectivamente presentaron complicaciones de las cuales un 10% y 9,8% fueron mayores, respectivamente. Considerando únicamente las complicaciones mayores, las más frecuentes en los primeros 30 días fueron las gastrointestinales, seguidas de las infecciosas y las relacionadas con la herida quirúrgica. Finalmente concluyeron que el género femenino, un riesgo ASA alto y la derivación con conducto ileal se asociaron con la aparición de alguna complicación, mientras que la edad avanzada, la cirugía mayor abdominal previa y el sangrado importante fueron factores predictivos de complicaciones mayores<sup>133</sup>. Posteriormente Novara et al en su trabajo realizado sobre 358 pacientes cistectomizados, notificaron una tasa de complicaciones de 49%, de los cuales 13% eran complicaciones mayores; en esta serie un 10% de los pacientes se reintervinieron. Sólo el grado ASA fue asociado significativamente con la aparición de complicaciones mayores, mientras que en el subgrupo de pacientes con neovejiga ileal ortotópica como derivación, el género femenino fue también un factor independiente predictor de complicación mayor<sup>125</sup>. Siegrist et al, en su estudio sobre la influencia del género en la aparición de complicaciones postoperatorias tras cistectomía radical, presentaron una tasa de complicaciones mayores en mujeres de 15%, superior a la de los hombres 13%, sin significación estadística. Aunque concluyeron que las mujeres presentaron mayor número de complicaciones (72% en mujeres frente a 62% en hombres), no hallaron diferencias significativas en el tipo de complicaciones ni en el momento de su aparición entre ambos géneros. Si bien no hubo diferencias en cuanto a la edad entre ambos géneros, en el grupo de mujeres se observó mayor número de comorbilidades, con un ASA superior y mayor frecuencia en antecedentes de cirugía abdominal previa (ginecológica)<sup>294</sup>.

Anteriormente Lowrance et al habían publicado un estudio de resultados peroperatorios sobre 553 pacientes sometidos a cistectomía radical en el que

presentaron una tasa de complicaciones del 41%, objetivándose complicaciones mayores en los primeros 30 días en el 7,4%. La complicación mayor más frecuente fue la reintervención, seguida por el IAM, el ACV y el embolismo pulmonar (todas ellas ocurrieron en un 2% o menos de los pacientes). Este trabajo no presenta un análisis de factores predictores de complicaciones mayores<sup>124</sup>.

En el trabajo de Maffezzini et al<sup>136</sup> de un total de 107 pacientes, aparecieron complicaciones en el 26,1% de los casos; el 7,5% de los pacientes tuvo complicaciones mayores quirúrgicas y un 6,5% complicaciones mayores médicas. Previamente el mismo autor había analizado una serie de 71 pacientes con resultados similares en complicaciones médicas mayores (7%) y algo superiores en las quirúrgicas 12,2%<sup>139</sup>. Recientemente en 2012 publicaron los resultados sobre 68 pacientes con un seguimiento de 48 meses. Un total de 19,1% de los pacientes presentaron complicaciones mayores, si bien hay que tener en cuenta que el seguimiento fue muy largo<sup>281</sup>.

Pruthi et al en su análisis de resultados sobre 100 pacientes sometidos a cistectomía radical en los que se aplicó un protocolo Fast-Track publicó un total de 39% de pacientes con complicaciones en los primeros 30 días de postoperatorio, sin analizar tampoco posibles factores predictores de complicaciones mayores. Un total de 45 complicaciones se objetivaron en 39 pacientes, de las cuales sólo 8 fueron clasificadas como complicaciones mayores<sup>116</sup>.

En este año Schiavina et al presentaron los resultados de un estudio retrospectivo de 404 pacientes intervenidos desde 1995 hasta 2009, con una tasa de complicaciones mayores de 13,8%, (tasa global 39,9%) de las cuales un 7,4% son reintervenciones. En el análisis de posibles factores predictores de aparición de complicaciones sólo el ASA mostró significación estadística en el desarrollo de complicaciones<sup>295</sup>.

El estudio prospectivo multicéntrico de De Nuncio et al, publicado en 2013 que incluye 467 pacientes intervenidos de CR en 19 centros italianos a lo largo de un año, presentó una tasa de complicaciones del 65%, de las cuales un 13,91% fueron mayores, la mayoría relacionadas con obstrucción de intestino delgado y con fuga urinaria e hidronefrosis. Estudiando la relación entre derivación urinaria y desarrollo de complicaciones mayores, estos autores concluyeron que los pacientes sometidos a ureterostomía tuvieron menos complicaciones mayores que los pacientes en los que se realizó derivación con conducto ileal o neovejiga ortotópica (8%, 16% y 17%



respectivamente). El análisis multivariante mostró que el tiempo operatorio fue un factor pronóstico independiente predictor de complicaciones mayores<sup>296</sup>.

En nuestro estudio la tasa de complicaciones global fue del 45,5%, y la tasa de complicaciones mayores un 14,2%. Dicha tasa de complicaciones mayores coincide con los resultados descritos anteriormente de Shiavina, De Nunzio, Maffezzini o Siegrist. Nuestra tasa de reintervención fue del 11,1%, siendo la causa más frecuente la evisceración, en el rango de los estudios de autores como Novara o Maffezzini. Las complicaciones infecciosas graves se objetivaron en el 4% de los pacientes. Otras complicaciones mayores como las cardiológicas o eventos respiratorios presentaron unas tasas en el rango de otros estudios publicados recientemente<sup>124</sup>.

Al analizar los factores relacionados con la aparición de complicaciones postoperatorias, las variables relacionadas de forma significativa con el desarrollo de complicaciones postoperatorias, fueron el número de comorbilidades, la EPOC (tendencia a la significación), el tipo de protocolo aplicado y la presencia de complicaciones intraoperatorias y su número. Tras realizar el análisis multivariante sólo el tipo de protocolo aplicado y la presencia de complicaciones intraoperatorias mostró relación significativa con la aparición de complicaciones postoperatorias, resultando el número de comorbilidades cercano a la significación. Estos resultados difieren de los publicados por otros autores como Novara, Shabsigh o Shiavina en los que el ASA del paciente mostró relación significativa con la aparición de complicaciones postoperatorias o de otros autores como De Nuncio et al en donde fueron el tipo de derivación urinaria y el tiempo quirúrgico las variables significativas en el análisis multivariante. En los resultados publicados por Takada et al<sup>317</sup> al en 2012, sobre una serie de 928 pacientes, también el tipo de derivación urinaria junto con la morbilidad cardiaca fueron factores predictores de desarrollo de complicaciones postoperatorias mayores; además el tiempo quirúrgico se mostró como factor independiente relacionado con el desarrollo de cualquier complicación.

En nuestros resultados, se relacionaron la presencia de complicaciones intraoperatorias con el desarrollo posterior de complicaciones postoperatorias, así como el número de comorbilidades con la aparición de complicaciones intraoperatorias. Esta correlación no se encontró entre el número de comorbilidades y las complicaciones postoperatorias; siendo novedosos en la literatura, puesto que de los trabajos revisados para este estudio, sólo el publicado por March et al<sup>293</sup> analiza las complicaciones intraoperatorias que sufrieron los pacientes. En dicho estudio, en el que compararon resultados de morbilidad entre dos grupos de pacientes (>70 y

< 70 años), sólo la edad y la morbilidad cardíaca se mostraron como factores independientes para el desarrollo de complicaciones quirúrgicas mayores.

En cuanto a la reducción de complicaciones postoperatorias tras la aplicación del protocolo Fast-Track, coincidimos con los resultados de autores como Maffezzini o Pruthi (complicaciones 26% y 39% respectivamente). En efecto, tras introducir las medidas del nuevo protocolo se observó una reducción de las complicaciones postoperatorias, de un 60,8% en el grupo Clásico, a un 29,2% en el grupo Fast-Track, así como de las complicaciones intraoperatorias, 75,8% en el primer grupo frente a 24,2% en el segundo. No observamos diferencia en la tasa de complicaciones mayores (grado  $\geq 3$  Clavien) entre ambos grupos.

### **V.3.2.3. SOBRE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS MENORES.**

#### **V.3.2.3.1. Sobre la aparición de íleo postoperatorio**

Aunque la cistectomía radical se asocia a un alto porcentaje de complicaciones, la mayoría son menores, grado 1 y 2 de Clavien.

Las complicaciones gastrointestinales son las más frecuentes, concretamente el íleo postoperatorio representa la complicación menor más frecuente y se ha definido como una de las causas más comunes de retraso en la recuperación y de prolongación de la estancia hospitalaria<sup>292</sup>. La etiología del íleo postoperatorio es multifactorial, el estrés quirúrgico, la manipulación intestinal, los opiáceos y un excesiva fluidoterapia intraoperatoria pueden alterar el tránsito intestinal y desencadenar íleo postoperatorio. Entre los factores que contribuyen a reducirlo se incluyen la anestesia epidural, la cirugía mínimamente invasiva, manejo delicado de los tejidos, evitar la sobrecarga de líquidos y la nutrición oral temprana. Además el uso sistemático de la descompresión gástrica mediante sonda nasogástrica debe evitarse después de la cirugía, ya que la incidencia de fiebre y atelectasia postoperatoria se incrementa con su uso.<sup>318</sup>

Uno de los factores importantes en la aceleración de la recuperación de la función intestinal después de una cirugía abdominal mayor es el uso de analgesia epidural por los beneficios descritos como el bloqueo simpático, el aumento del flujo vascular y menor uso de analgesia basada en opiodes y disminución del estrés quirúrgico<sup>258</sup>. Por lo tanto, la analgesia epidural reduce la duración del íleo después de cirugía mayor

abdominal, como así lo describe Muller et al<sup>302</sup> en su serie de cirugía de colon por cáncer colorectal (CCR), donde el 93% de su muestra con epidural al cuarto día postoperatorio había iniciado tolerancia, mientras que solo el 63% de su muestra sin epidural lo había hecho. Brodner et al<sup>300</sup> en su estudio también concluyeron que la analgesia epidural mejoraba la función intestinal en pacientes sometidos a cistectomía radical.

Sin embargo, Serraniaga et al<sup>135</sup> en su estudio sobre 154 pacientes para intentar establecer cuáles podrían ser las principales causas del íleo postcistectomía, concluyeron que la dificultad técnica intraoperatoria, la infección de la herida quirúrgica y las reintervenciones posteriores podrían predecir un mayor riesgo de íleo, no encontrando significación estadística. Este trabajo, no obstante tiene sus limitaciones puesto que se trata de un estudio retrospectivo y el número de pacientes en ambos grupos era reducido.

Maffezzini et al<sup>136</sup> realizaron un estudio prospectivo en 107 pacientes consecutivos intervenidos de cistectomía radical aplicando un régimen perioperatorio dirigido a minimizar los efectos de varios factores relacionados con la aparición y el mantenimiento del íleo postoperatorio: abandono de la preparación mecánica intestinal y ayuno preoperatorio, control del dolor intra y postoperatorio mediante anestesia epidural torácica, prevención de la hipovolemia, hipotermia e hipoxemia, evitar la administración de grandes cantidades de suero salino, retirada precoz de la sonda nasogástrica (6-8 horas de la cirugía) y comienzo de la dieta oral (líquidos y dieta blanda según tolerancia) desde el primer día del postoperatorio. Aplicaron además un protocolo de nutrición enteral y parenteral hasta completar una dieta oral efectiva (1200Kcal/día) y analizaron el impacto de tal protocolo en valores plasmáticos de proteínas, niveles de albúmina y recuento de linfocitos. El tiempo medio hasta una dieta oral efectiva fue de 4 días. El íleo postoperatorio se produjo en casi un 18% de pacientes y la estancia media postoperatoria fue de 15 días. Desafortunadamente, a pesar del protocolo de nutrición artificial, se detectó una depleción proteica en los pacientes, objetivada por un descenso en los valores séricos de los parámetros antes mencionados. Anteriormente, en 2007, habían publicado un estudio comparando los resultados en la recuperación de la función intestinal tras la implantación de una nueva vía clínica en cistectomía radical (descrita anteriormente), en dos grupos de pacientes (40 previo a la implantación del programa y 71 tras la misma). Mostraron una reducción en la tasa de íleo de un 37,5 % en el primer grupo de pacientes a un 22,5 % en el segundo y una reducción de la estancia hospitalaria, con una mediana de 22 y 15

días respectivamente<sup>139</sup>. Aunque es difícil de cuantificar el efecto de cada medida del programa en los resultados presentados concluyeron que el control del dolor con la analgesia epidural probablemente ejerciera el mayor efecto.

Pruthi et al<sup>116</sup> publicaron en 2010 los resultados de la aplicación de un protocolo Fast-Track en 362 pacientes intervenidos de cistectomía radical más derivación urinaria, bien con conducto ileal bien con neovejiga ortotópica, desde 2001 hasta 2008. A lo largo de este tiempo fueron introduciendo modificaciones en el protocolo, de forma que los resultados publicados hacen referencia a los últimos 100 pacientes que constituyen una serie consecutiva de casos en los que no se ha introducido ninguna modificación en el programa y que representan el protocolo que siguen actualmente. Una de las modificaciones del programa fue la retirada precoz de la sonda nasogástrica, finalizada la intervención en vez de en el primer día de postoperatorio. Otro de los cambios introducidos fue el uso de agentes procinéticos como la metoclopramida, tras comparar 40 pacientes en los que se había administrado en el postoperatorio con 40 pacientes en los que no se había usado. Aunque no hubo diferencias significativas en la tasa de íleo postoperatorio, si encontraron diferencias en la aparición de NVPO (3% frente a 12% respectivamente), con significación estadística. Una tercera modificación hace referencia a la administración de chicle en el postoperatorio. Los resultados analizados concluyeron que el uso del chicle reduce de forma significativa el tiempo de la recuperación de la motilidad intestinal y se asocia a una tendencia a una estancia hospitalaria más corta, aunque sin significación estadística. En este estudio se objetivó la aparición de íleo en el 12% de los pacientes. Hay que señalar que en el protocolo de este estudio a los pacientes se les administra preparación intestinal previa a la cirugía. Dado que los beneficios de la preparación intestinal previa a cirugía intestinal han sido ampliamente cuestionados<sup>318</sup>, actualmente estos autores dirigen un estudio prospectivo en el que los pacientes son intervenidos sin preparación intestinal previa, permitiendo la ingesta hasta la media noche antes de la cirugía.

Los resultados del trabajo de Pruthi et al coinciden con numerosos estudios que habían demostrado los beneficios del chicle el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía colorectal. Aunque hay bastante heterogeneidad en los estudios y el número de pacientes relativamente bajos, los resultados de todos ellos es que el chicle ofrece beneficios significativos en la recuperación de la motilidad intestinal<sup>142</sup>.

En la cistectomía radical autores como Kouba y Kouparis publicaron los efectos beneficiosos del chicle en el postoperatorio, coincidiendo con los resultados de Pruthi

et al. En el caso del trabajo de Kouba et al<sup>117</sup> el uso del chicle en la cistectomía redujo el tiempo de la recuperación de la motilidad intestinal en pacientes que tomaron chicle (3,2 sin chicle, frente 3,9 días con él). No obstante no hubo diferencia significativa en la estancia hospitalaria (4,7 frente a 5,1 días). Koupparis et al<sup>141</sup> obtuvo resultados similares. En su estudio examinó los resultados de 112 pacientes intervenidos de cistectomía radical siguiendo protocolo fast track, 56 antes y 56 tras la inclusión del chicle en el protocolo. Los resultados demostraron una mejoría significativa del tránsito intestinal, pero con sólo una tendencia hacia la reducción de la estancia hospitalaria, que en ambos grupos fue de 13 días. No se objetivó ningún efecto adverso asociado al uso del chicle y no hubo diferencias significativas en la tasa de complicaciones generales (excluidas las gastrointestinales).

Efectivamente, el chicle ha sido ampliamente utilizado en el período postoperatorio como una forma de alimentación simulada, mediante la cual una sustancia se mastica pero no entra en el estómago. Produce una estimulación vagal dando lugar a un aumento de la motilidad gástrica y de la liberación de hormonas como la gastrina, neurotensina, colecistoquinina y polipéptido pancreático con el resultado final de una estimulación de las fibras musculares lisas<sup>319</sup>.

Pensamos que el uso del chicle es una intervención sencilla y barata, que podría dar lugar a mejoras en los resultados de nuestro programa y es una de las modificaciones a incluir tras examinar los primeros resultados de la implantación del protocolo ERAS en nuestro centro.

La tasa de íleo postoperatorio en nuestro estudio previa a la implantación del programa Fast-Track (23,4%) coincide con las mostradas por autores como Chang et al<sup>292</sup> (22 %) en cuyos programas incluyen la preparación intestinal, no retirada precoz de SNG y dieta absoluta en postoperatorio hasta recuperación de la función intestinal. Este autor concluyó que la causa más común de aumento en la estancia hospitalaria es el íleo paralítico. Examinando las variables relacionadas con la aparición de íleo concluyeron que las complicaciones mayores, un mayor sangrado estimado y la necesidad de transfusión se asociaron con el íleo de forma que los pacientes con complicación mayor y con un sangrado estimado superior a la media tuvieron 4 y 2 veces más, respectivamente, probabilidad de tener íleo. En nuestra serie el íleo también aumentó significativamente la estancia postoperatoria. Otros autores como Lawrance<sup>124</sup> y Shabsigh<sup>133</sup> presentaron tasas de íleo postoperatorio similares a las nuestras antes de implantar el protocolo Fast-Track (22% y 23 % respectivamente).

El íleo posoperatorio representó la complicación menor más frecuente en nuestro grupo Fast-Track coincidiendo con los resultados de otras series anteriormente mencionados como la de Pruthi<sup>116</sup>, con cifras ligeramente superiores (12%).

Nuestra tasa de íleo postoperatorio fue de 10,4% en el grupo Fast-Track y de un 23,5% en el grupo que siguió el protocolo Clásico. La aplicación del protocolo de recuperación mejorada supuso en nuestro estudio una reducción de la tasa de íleo, coincidiendo con autores como Maffezzini y con otros estudios en que la cistectomía radical más derivación urinaria sin preparación intestinal abdominal tuvo buenos resultados en cuanto a recuperación de la función intestinal, sin aumentar la tasa de infecciones. Uno de estos estudios es el de Aslan et al<sup>320</sup> en el que se examinó la eficacia de una preparación intestinal intensiva de tres días de duración frente a una preparación limitada a un día, en pacientes sometidos a cistectomía radical más derivación urinaria, la mayoría con conducto ileal. El estudio no mostró diferencias entre ambos grupos en la tasa de fugas anastomóticas, infecciones e íleo. Incluso el grupo con la preparación intestinal reducida mostró tendencia hacia una recuperación más precoz de la función intestinal. Un estudio más reciente es el realizado en la Universidad de Chicago por Large et al<sup>321</sup> comparando resultados de dos grupos de pacientes intervenidos de cistectomía radical; un grupo de 105 pacientes con preparación intestinal y otro de 75 pacientes sin ella. No hubo diferencias significativas en la aparición de complicaciones infecciosas entre ambos grupos, ni en el desarrollo de complicaciones gastrointestinales, incluyendo dehiscencia fascial, absceso abdominal, obstrucción o fuga intestinal. Tampoco se observaron diferencia en la estancia hospitalaria.

#### **V.3.2.3.2. Sobre la aparición de complicaciones respiratorias postoperatorias.**

Por las características de la analgesia conseguida con anestésicos locales vía epidural frente a la obtenida con opiáceos intravenosos como puede ser el posible bloqueo o atenuación de la entrada del estímulo doloroso al sistema nervioso central, se describe en la literatura en numerosos artículos el beneficio de su uso sobre la morbilidad postoperatoria respiratoria mejorando parámetros de función pulmonar y de oxigenación tisular<sup>322</sup>.

Pöpping et al<sup>322</sup> realizó un metaanálisis donde revisó 58 estudios con 5904 pacientes de los que 19 con 3504 pacientes analizaban complicaciones respiratorias.

De estos últimos, 329 (epidural 121 versus 208 general), desarrollaban neumonía en el periodo postoperatorio independientemente del tipo de cirugía: torácica o abdominal. Concluyó, que el uso de analgesia epidural se asociaba significativamente con disminución de riesgo de neumonía postoperatoria, coincidente con nuestros resultados. Nuestro estudio mostró que un 9,8% de los pacientes tratados con anestesia general presentaron algún tipo de complicación respiratoria postoperatoria (derrame pleural, atelectasia, neumonía), frente a un 4,1%% de los tratados con anestesia combinada. Hay que considerar que hemos incluido aquella complicación que supusiera sintomatología clínica evidente (derrame pleural causante de disnea, atelectasia que evolucione a neumonía, hipoxemia, necesidad de reintubación), corroborada luego por una prueba de imagen y esto puede conducir a infravalorar las complicaciones respiratorias que no tengan significación clínica.

Otro factor implicado en la aparición de complicaciones respiratorias postoperatorias es la presencia de la SNG en postoperatorio. En efecto, Donat et al<sup>323</sup> concluyeron en su estudio que la retirada precoz de la SNG en el postoperatorio se asociaba con una menor tasa de atelectasias postoperatorias y una recuperación más precoz de la función intestinal. Una revisión Cochrane de 37 estudios prospectivos randomizados demostró que el uso profiláctico de SNG en el postoperatorio de cirugía abdominal se asoció con un retraso en la recuperación de la función intestinal y un aumento de complicaciones respiratorias, comparado con su uso selectivo<sup>222</sup>. Basándose en estos datos Pruthi et al incluyeron en su protocolo Fast-track (puesto en marcha inicialmente con permanencia de SNG a lo largo de las primeras 24 horas de postoperatorio) la retirada precoz de la SNG, finalizada la cirugía, obteniendo los mismos resultados.

En nuestro estudio, el aumento de complicaciones respiratorias postoperatorias estuvo relacionada con la presencia de SNG en el postoperatorio y la ausencia del uso de analgesia epidural en nuestros pacientes, hecho que justificamos por la calidad analgésica conseguida con la anestesia combinada, que permite una mejor movilización del tórax con la respiración mejorando función pulmonar; lo que permite una disminución menor de la capacidad residual funcional tras la cirugía y consecuentemente mejor oxigenación tisular.

### V.3.2.3.3.Sobre la aparición de otras complicaciones postoperatorias menores.

Las **complicaciones infecciosas** representan la segunda complicación más frecuente, constituyendo el 25% de las complicaciones precoces tras CR<sup>133</sup>. Esta categoría, que no incluye las infecciones respiratorias acoge eventos tales como la fiebre de origen desconocido, la infección del tracto urinario, la pielonefritis, gastroenteritis, abscesos...Concretamente en el estudio de Shabsigh et<sup>133</sup> al la infección del tracto urinario apareció en el 14% de los pacientes y el absceso pélvico se objetivó en el 4% de los mismos. En el estudio de Pruthi et al<sup>116</sup>, las complicaciones infecciosas se describieron en el 8% de los pacientes, siendo las más frecuentes las infecciones del tracto urinario, coincidiendo con Lowrance et al<sup>124</sup>, en cuya serie la ITU fue la infección más frecuente, apareciendo en el 10% de los casos.

En el estudio publicado por De Nunzio et,<sup>296</sup> de nuevo, las infecciosas son las segundas complicaciones más frecuentes por detrás de las gastrointestinales, coincidiendo con los resultados de Schiviana<sup>295</sup> de este mismo año, en el que observaron complicaciones menores en un 25,9% de una serie de 404 pacientes cistectomizados, de las cuales las infecciones fueron de nuevo las segundas más frecuentes (5,4%) por detrás de las gastrointestinales. En trabajos como el de Takada et al<sup>317</sup>, las infecciosas son las complicaiones más frecuentes, con una tasa de infección del tracto urinario del 22%.

Es necesaria una adecuada profilaxis antibiótica para prevenir las complicaciones infecciosas, pero otros factores influyen en la aparición de tales complicaciones, como la malnutrición y la hipoproteinemia. El estrés quirúrgico aumenta los requerimientos nutricionales de los pacientes y estimula un estado catabólico que pone a los mismos en riesgo de malnutrición. Debido a que los parámetros bioquímicos de malnutrición aparecen precozmente en el postoperatorio de la cirugía mayor abdominal, muchos hospitales, especialmente en Europa, incluyen la nutrición parenteral total (NPT) en el tratamiento postoperatorio, incluyendo la cistectomía<sup>324</sup>. En efecto, la NPT tras la cistectomía radical se utiliza para prevenir la hipoproteinemia, que aumenta el edema intestinal y agrava el íleo postoperatorio. No obstante los efectos beneficiosos de la NPT en el postoperatorio no han sido demostrados claramente. Así, Maffezzini et al<sup>136</sup> realizaron un estudio prospectivo en 107 pacientes consecutivos intervenidos de cistectomía radical aplicando un protocolo de nutrición artificial (enteral y parenteral) hasta completar una dieta oral efectiva (1200Kcal/día) y analizaron el impacto de tal protocolo en valores plasmáticos de proteínas, niveles de albúmina y recuento de



linfocitos. Desafortunadamente, a pesar del protocolo de nutrición artificial, se detectó una depleción proteica en los pacientes, objetivada por un descenso en los valores séricos de los parámetros antes mencionados.

Con el objetivo de evaluar si la NPT puede mejorar los resultados en el postoperatorio de la cistectomía radical, Roth et al<sup>232</sup> diseñaron un estudio prospectivo sobre 157 pacientes estableciendo dos grupos. En el grupo A (n 74) se administró NPT en el postoperatorio durante 5 días; en el grupo B (n 83) se administró una solución de Ringer Lactado con suplemento de potasio. En ambos grupos se inició una alimentación oral desde el primer día tras la cirugía. Se evaluaron resultados sobre complicaciones postoperatorias, sobre parámetros bioquímicos de nutrición (albúmina sérica, prealbúmina y proteínas totales) y antiinflamatorios (proteína C reactiva), sobre estancia hospitalaria y costes atribuibles a NPT. Aparecieron complicaciones postoperatorias en el 69% de pacientes en el grupo A frente al 49% del grupo B, con significación estadística; observándose un aumento significativo de las complicaciones infecciosas en el grupo con NPT (32% grupo A vs 11% en el B) además de un aumento en los costes hospitalarios. En cuanto a los parámetros bioquímicos, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en términos de estancia hospitalaria.

Posibles razones que explicarían los efectos adversos de la NPT son, en primer lugar, la disfunción causada por la NPT en los linfocitos B y T, macrófagos y neutrófilos. En segundo lugar, ocasiona niveles elevados de glucosa, incrementando la susceptibilidad a la infección. Por último, la NPT se asocia con atrofia de la mucosa intestinal con el consiguiente aumento de la permeabilidad intestinal favoreciendo la traslocación bacteriana.<sup>325</sup>

En nuestro estudio aparecieron infecciones en un porcentaje similar antes y después de aplicar el protocolo Fast-track de forma que las complicaciones infecciosas fueron las terceras complicaciones más frecuentes en el grupo Clásico y en el grupo Fast-Track, por detrás de las gastrointestinales y genitourinarias. El absceso pélvico se objetivó en el 4% de los pacientes, coincidiendo con los resultados de Shabsigh.

Las **complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica** constituyen en algunas series el 15% de las complicaciones precoces (Shabsigh<sup>133</sup>), bien como infecciones (9,3%), dehiscencias superficiales (4,6%) o evisceraciones (0,4%), coincidiendo con los resultados de autores como Lowrance et al<sup>124</sup>, con tasas de infección de herida quirúrgica de 7,5% y evisceraciones de 0,54%. Otros autores como

Novotny<sup>118</sup> o Schiavina<sup>295</sup> publicaron tasas mayores de reintervención por dehiscencia de la herida (5% y 3,7% respectivamente). Novara et al<sup>125</sup> publicó en su serie un 5% de dehiscencia superficial de herida y un 2% de evisceraciones. En el rango de estos resultados, en nuestra serie la evisceración apareció en el 3% de los pacientes y la infección de la herida en el 4% de los mismos, siendo menores que las publicadas por Takada et al (4% de evisceraciones y 18% de infecciones)<sup>317</sup>.

**Las complicaciones genitourinarias** aparecen con frecuencia variable desde un 15 % en los datos publicados por Takada et al,<sup>317</sup> (donde las genitourinarias son las cuartas complicaciones más frecuentes, por detrás de las infecciosas gastrointestinales o las relacionadas con la herida quirúrgica), el 11% en la serie de Shabsigh<sup>133</sup> hasta un 1% en la serie de Lowrance<sup>124</sup> con cifras intermedias como Pruthi<sup>116</sup> (5%) y Chang et al<sup>292</sup> (3,83%). En nuestra serie, las complicaciones genitourinarias fueron las segundas más frecuentes. Nuestra tasa de fuga urinaria fue del 12,1%.

### V.3.3. SOBRE EL ALTA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CRITICOS.

En la muestra de pacientes recogida durante el periodo del estudio, nos encontramos con que todos ellos, ingresaron de forma electiva tras la intervención quirúrgica en una Unidad de Críticos, concretamente en la Unidad de Reanimación del Servicio de Anestesia (REA) para su control postoperatorio. En cambio, autores como Chang et al<sup>292</sup>, no ingresaron a los pacientes de forma protocolizada en unidades de cuidados críticos de forma que un 93,7% de los pacientes siguieron el curso postoperatorio en la planta de hospitalización. Otros autores como Novara et al<sup>125</sup> o Siegrist<sup>294</sup> presentaron en sus trabajos un 31% y 33% respectivamente de pacientes ingresados en cuidados críticos, en función del estado físico previo y el desarrollo de la cirugía. En el lado opuesto encontramos estudios como el de Novotny et al<sup>118</sup> en el que todos los pacientes por protocolo ingresaron finalizada la cirugía en la Unidad de Cuidados Críticos (UCI), con una estancia media de 2-5 días.

Analizamos el alta o traslado desde esta unidad de críticos a la planta de hospitalización, porque de acuerdo con autores como Steinbrook<sup>258</sup>, creemos que una menor estancia media del paciente en UCI o REA disminuye el riesgo de infección nosocomial y mejora la eficiencia de la gestión hospitalaria de este tipo de pacientes minimizando gastos económicos.

Otros estudios en los que se comparan resultados de morbilidad tras la aplicación de protocolos de recuperación mejorada no muestran diferencias significativas en porcentaje de pacientes ingresados en UCI, sin dar datos de días de duración de dicho ingreso. Es el caso de Maffezzini et al, en el que comparando resultados tras aplicación de protocolo fast-track, presentó ingreso en UCI 15% de pacientes previo al nuevo programa y un 19,8% de pacientes tras su instauración<sup>139</sup>.

En el trabajo de March Villalba<sup>293</sup> se compararon resultados tras cistectomía radical en dos grupos de pacientes en función de la edad, observándose menor estancia en Reanimación en los pacientes <70 años (1,04 días (0-3)) que en los > 70 años, (1,11 días (0-6)), pero sin diferencia estadística.

Nuestros resultados son de 2,14 días de estancia media en el grupo Clásico y 1,23 días para los pacientes tras instaurar el protocolo Fast-Track, que marca una tendencia a menor estancia en el último grupo con significación estadística.

#### V.3.4. SOBRE EL ALTA A DOMICILIO.

El objetivo final de la aplicación de un programa Fast-Track de manejo peroperatorio es conseguir un alta hospitalaria a domicilio del paciente en ausencia de complicaciones consiguiendo su retorno a la “normalidad” de forma precoz.<sup>285</sup>

El momento del alta a domicilio es una constante de estudio en los trabajos publicados y revisados para este trabajo de investigación, sin embargo son pocos los que incluyen el manejo multidisciplinar del paciente perioperatorio pensando en obtener las ventajas de la cirugía Fast-Track en el alta precoz a domicilio.<sup>300,286</sup>

Uno de los estudios que revisa la causas de incremento de la estancia hospitalaria tras cistectomía radical es el realizado por Chang et al en 2002<sup>292</sup>. En él se examinaron 304 pacientes en los que no se aplicó el modelo Fast-Track y la estancia fue de 7 días, de modo que el 73% de los pacientes fueron dados de alta antes del octavo día de postoperatorio y sólo el 8% de los pacientes tuvieron un ingreso superior a 12 días. Diferentes variables se correlacionaron con una prolongación de la estancia postoperatoria: pérdida sanguínea que requiera transfusión de al menos una unidad de concentrado de hematíes, presencia de complicación mayor o menor en el postoperatorio y aparición de íleo. De todas las variables, la causa más frecuente de hospitalización prolongada fue la aparición de íleo paralítico. Ni variables demográficas, como la edad o el género, ni el tiempo quirúrgico ni el tipo de derivación urinaria realizada se correlacionó con una mayor estancia hospitalaria. Estos datos difieren de los publicados por Novara et al<sup>125</sup>, en cuyo trabajo, que incluyó a 358 pacientes se concluyó que el ASA fue la única variable asociada significativamente con el desarrollo de complicaciones mayores (grado 3 a 5 de Clavien) y en el subgrupo de pacientes en los que se realizó una neovejiga ortotópica, fueron el ASA y el género femenino las variables implicadas. La estancia media fue significativamente mayor en el grupo en el que aparecen complicaciones mayores (20 frente a 15 días con/sin complicaciones respectivamente).

Revisando en la literatura los estudios en los que el abordaje multidisciplinar Fast-Track perioperatorio ha estado presente, encontramos los trabajos de Arumainayagam et al<sup>286</sup>, Maffezzini et al<sup>139</sup>, Pruthi et al<sup>116</sup> y en todos ellos la estancia hospitalaria ha sido menor tras la aplicación del protocolo de recuperación multimodal mejorada, coincidiendo con nuestros resultados. En el caso de Arumainayagam, donde se compararon dos grupos de 56 pacientes cada uno, sometidos a CR antes y después de introducir el protocolo Fast-Track, la estancia disminuyó de 17 a 13 días, con

significación estadística. Para el grupo de Maffezzini, que incluyó en su estudio a 71 pacientes en el que aplicaron el protocolo Fast-Track, la estancia fue de 15 días, menor que el grupo de pacientes (40) intervenidos antes de poner en marcha el protocolo de recuperación mejorada, que fue de 22 días. Koupparis et al<sup>141</sup> en el que analizaron el efecto de la introducción del chicle en su protocolo de Fast-Track ya instaurado, presentaron una estancia de 13 días en una serie de 112 pacientes.

De todos los estudios revisados, es el de Pruthi et al el que presentó una menor estancia hospitalaria, con una media de 5 días. Los resultados que presentaron hacen referencia a los últimos 100 pacientes en los que se aplicó el mismo protocolo, de los cuales casi el 80% son dados de alta entre el día 4 y 5 de postoperatorio. Los criterios de alta fueron tolerancia de una dieta regular, control satisfactorio del dolor con tratamiento oral, demostración por parte del paciente de los cuidados necesarios (estoma, actividades de la vida diaria que pueden hacer), conformidad de dicho alta por parte del paciente y su familia y por último provisión de una atención médica domiciliaria adecuada en caso de requerirlo. Según estos autores fue la introducción de una dieta oral temprana el componente central de su programa Fast-Track, que permitió dar el alta tan precoz a los pacientes de una forma segura. Esta afirmación coincide con los resultados publicados por Lewis et al<sup>231</sup> quienes publicaron en su meta-análisis los efectos beneficiosos de la nutrición oral temprana, con una tendencia a una menor dehiscencia anastomótica, infección de la herida, neumonía, absceso intraabdominal o la mortalidad en los pacientes que recibieron alimentación enteral temprana. En el protocolo aplicado en este estudio se incluía la preparación intestinal de los pacientes previa a la cirugía. Este grupo de trabajo ha iniciado otro estudio prospectivo que examina los resultados de la retirada de dicha preparación del protocolo ERAS. Recientemente de Vries et al<sup>326</sup> publicaron en 2012 sus conclusiones tras comparar los resultados de dos protocolos de nutrición diferentes en 85 pacientes intervenidos consecutivamente de cistectomía radical; en el grupo A los pacientes seguían nutrición enteral y se retiraba SNG tras la cirugía y en el grupo B a los pacientes se les administraba nutrición parenteral en el postoperatorio y la SNG se dejaba las primeras 24 horas del mismo. La estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el primer grupo (13 días) que en el segundo (19 días), así como el porcentaje de complicaciones (37% vs 71%).

En nuestra serie también se observa un descenso significativo de la estancia hospitalaria media entre el grupo al que se aplicó el protocolo Clásico y el grupo de pacientes intervenidos tras la implantación del modelo Fast -Track, desde una estancia

de 29 días para el primer grupo hasta una estancia de 17 días para el segundo. Esta reducción significativa de la estancia hospitalaria coincide con los resultados de los autores anteriormente mencionados y otros como Aurimainagayan<sup>286</sup> y Maffezzini<sup>139</sup> o Koupparis<sup>141</sup> aun cuando nuestra estancia tiene valores discretamente superiores. No obstante dista mucho de las estancias tan cortas de autores como Pruthi<sup>116</sup> (5 días), Chang<sup>292</sup> (7 días) o Shabsigh<sup>133</sup> (9 días) referentes al sistema sanitario en EEUU.

En efecto, hay factores que influyen en la estancia hospitalaria que no dependen de los cuidados peroperatorios, como son factores económicos, sociales y culturales y que podrían explicar estas altas tan precoces. Las expectativas sociales y económicas de la población europea son muy diferentes de las de la población americana y dado que un criterio de alta a domicilio es la conformidad del paciente es necesario tener en cuenta dichos condicionantes. En este sentido nuestra estancia de 17 días tras la implantación del protocolo de recuperación mejorada está acorde con las publicadas autores como Novara<sup>125</sup> (17 días), Novotny<sup>118</sup> (19 días) y recientemente Schiviana<sup>295</sup> (15 días) y todos ellos coinciden con nosotros en que en el contexto europeo la estancia hospitalaria se prolonga por condicionantes socioeconómicos y culturales.

Encontramos en la literatura el estudio de Saar et al<sup>306</sup> que analiza los resultados de morbilidad en una serie de 62 pacientes intervenidos de cistectomía laparoscópica, tras instaurar un programa Fast-Track en su manejo (31 Clásico/ 31 Fast-track). Contrariamente a nuestros resultados, no objetivaron un descenso significativo de la estancia hospitalaria (mediana de 17 días en Clásico frente a 16 días en Fast-track).

En lo que la mayoría de series publicadas coinciden con nosotros es que la estancia hospitalaria aumenta significativamente cuando los pacientes desarrollan complicaciones. Así en nuestro estudio la estancia de pacientes sin complicaciones fue de 21 días, frente a 32,2 días de los pacientes complicados. Novotny<sup>118</sup> publicó una estancia de  $24,9 \pm 8,8$  días en pacientes con complicaciones frente a valores de  $19,8 \pm 5,7$  días en ausencia de las mismas. De la misma manera De Nunzio<sup>296</sup> objetivó un aumento significativo del ingreso hospitalario en caso de aparecer complicaciones (12 días frente a 20, valor mediana) y en el caso de Schiviana et al los pacientes pasaron de una estancia de  $12,2 \pm 3,1$  días sin complicaciones, a  $19,1 \pm 1,2$  días en el caso de existir complicaciones<sup>295</sup>.

### **V.3.5. SOBRE LA APARICION DE HEMATOMA ESPINAL**

El hematoma espinal tras la realización de la técnica anestésico-analgésica epidural es una rara pero seria y potencialmente fatal complicación. La mayoría de los casos de esta complicación se atribuyen a problemas de sangrado, coagulopatía o tratamientos con anticoagulantes o antiagregantes.

La máxima incidencia que se publica de casos de sangrado epidural tras la técnica analgésica epidural en pacientes sin factores de riesgo probablemente se sitúe entre 1 de cada 190000 ó 200000 epidurales<sup>327</sup>. De todos modos, en nuestra opinión, la incidencia real de esta complicación difícilmente podremos llegar a conocerla con exactitud, debido entre otras a la rareza de su aparición<sup>328</sup> y a la no publicación de los casos que pueda haber por el motivo que fuere.

No sólo una colocación traumática si no también el momento de la retirada del catéter se puede asociar hasta en un 60% de las veces con el desarrollo de un hematoma epidural<sup>329</sup>.

Ninguno de los pacientes de nuestro estudio en los que se utilizó la técnica anestésico-analgésica combinada desarrolló ni signos ni síntomas de hematoma epidural. Por lo que nuestro estudio, en relación a la incidencia de hematoma epidural, es comparable al publicado por Matot et al<sup>330</sup> y al de Stamenkovic et al<sup>331</sup> que tampoco presentaron ningún caso de hematoma epidural en sus series.

# **V.I. CONCLUSIONES**



1. En los pacientes donde se aplicó el protocolo Fast-Track se observó menor tasa de complicaciones postoperatorias.
2. En los pacientes donde se aplicó el protocolo Fast-Track se observó menor cantidad de sangrado intraoperatorio.
3. En los pacientes donde se aplicó el protocolo Fast-Track se observó menor tasa de íleo postoperatorio
4. En los pacientes donde se aplicó el protocolo Fast-Track se observó menor estancia en unidades de cuidados críticos.
5. En los pacientes donde se aplicó el protocolo Fast-Track se observó menor estancia hospitalaria.
6. La Rehabilitación Multimodal o programa Fast-Track es una modalidad a tener en cuenta en nuestros hospitales, dada la disminución de costes asociada a su menor estancia hospitalaria sin aumentar la morbimortalidad.

## **VII. ANEXOS**

**ANEXO 1: Abreviaturas**

4-ABP	4-aminobifenilo
AAE	Analgesia y Anestesia Epidural
ACV	Accidente cerebrovascular
AE	Analgesia Epidural
ASA	American Society of Anesthesiologist
BCG	Bacilo de Calmette-Guerin
CCR	Cáncer colorectal
CI	Cardiopatía isquémica
CIS	Carcinoma in-situ
CR	Cistectomía Radical
CRF	Capacidad Residual Funcional
CVIM	Cáncer de vejiga con invasión muscular
CVSIM	Cáncer de vejiga sin invasión muscular
CH	Concentrado de hematíes
DI	Densidad de incidencia
DT	Desviación típica
EA	Efectos Adversos
EE	Espacio Epidural
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery
FDA	Food and Drug Administration
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
FT	Fast-Track
HAP	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
HTA	Hipertensión arterial
IA	Incidencia acumulada
IAM	Infarto agudo de miocardio
IARC	Agencia Internacional para la investigación del Cáncer
IL	Interleuquina
ISUP	Sociedad internacional de patología urológica
ITU	Infeccion del tracto urinario
LInf	Límite inferior
LSup	Límite superior
Max	Valor máximo
Min	Valor mínimo
NAT	N-acetiltransferasa
NCDB	The National Cancer Data Base
NPT	Nutrición parenteral total

---

NUPBPM	Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno
NV	Naúseas y vómitos
NVPO	Naúseas y vómitos postoperatorios
O2	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAM	Presión Arterial Media
PCA	Analgesia controlada por el paciente
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PFC	Plasma fresco congelado
REA	Unidad de Reanimación
RHMM	Rehabilitación Multimodal Mejorada
RI	Rango intercuartílico
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
RTU	Resección Transuretral
SNG	Sonda nasogástrica
T <sup>a</sup>	Temperatura
TAC	Tomografía axial computarizada
TEA	Anestesia Epidural Torácica
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TNM	Tumor, Ganglios (Nodes), Metástasis
TVUS	Tumores de las vías urinarias superiores
UCI	Unidad de Cuidados Críticos
UIV	Urografía intravenosa
VPP	Valor predictivo positivo

**ANEXO 2: Listado de tablas**

Nº	Título	Sección	Pág
Tabla 1	Clasificación TNM del cáncer de vejiga	I	17
Tabla 2	Graduación de la OMS de 1973 y 2004	I	18
Tabla 3	Complicaciones peroperatorias mayores y menores Lawrence	I	28
Tabla 4	Clasificación de Clavien	I	32
Tabla 5	Escala Apfel para estratificación de riesgo de NVPO	I	45
Tabla 6	Recomendaciones de tratamiento de NVPO en caso de profilaxis fallida o sin profilaxis	I	48
Tabla 7	Variables demográficas	MM	68
Tabla 8	Comorbilidades	MM	68
Tabla 9	Variables recogidas de la cistectomía	MM	69
Tabla 10	Complicaciones intraoperatorias	MM	69
Tabla 11	Variables postoperatorias	MM	69
Tabla 12	Complicaciones postoperatorias	MM	69
Tabla 13	Reintervenciones	MM	70
Tabla 14	Cronograma	MM	72
Tabla 15	Estadísticos de la estancia. Variables no normales	R	74
Tabla 16	Comorbilidades analizadas	R	75
Tabla 17	Estadísticos de sueroterapia, sangrado y transfusión. Variables no normales	R	77
Tabla 18	Complicaciones intraoperatorias	R	78
Tabla 19	Complicaciones postoperatorias	R	79
Tabla 20	Complicaciones postoperatorias según clasificación Mayor/menor o Quirúrgica/Médicas	R	80
Tabla 21	Complicaciones postoperatorias según clasificación de Clavien	R	80
Tabla 22	Complicaciones postoperatorias principales según diversas clasificaciones	R	81
Tabla 23	Comorbilidades según complicaciones postoperatorias	R	84
Tabla 24	Estancias según complicaciones postoperatorias	R	85
Tabla 25	Complicaciones intraoperatorias, postoperatorias y duración de la cirugía	R	86
Tabla 26	Sueroterapia y hemoderivados y complicaciones postoperatorias	R	87
Tabla 27	Estancias según transfusión	R	87
Tabla 28	Complicaciones intraoperatorias y complicaciones postoperatorias	R	88
Tabla 29	Nº de complicaciones intraoperatorias según presencia de complicaciones postoperatorias	R	88
Tabla 30	Comorbilidades según protocolo	R	91
Tabla 31	Estancias según protocolo	R	92
Tabla 32	Sueroterapia y hemoderivados por protocolo	R	93

Nº	Título	Sección	Pág
Tabla 33	Complicaciones intraoperatorias y tipo de protocolo	R	94
Tabla 34	Complicaciones intraoperatorias según protocolo	R	94
Tabla 35	Densidad de incidencia por cada 100 pacientes-día	R	95
Tabla 36	Complicaciones postoperatorias según protocolo	R	96
Tabla 37	Complicaciones postoperatorias Mayores/menores según protocolo	R	97
Tabla 38	Complicaciones postoperatorias Quirúrgicas/médicas según protocolo	R	97
Tabla 39	Complicaciones postoperatorias Grados de Clavien según protocolo	R	97
Tabla 40	Complicaciones postoperatorias según protocolo	R	97
Tabla 41	Incidencia acumulada, Hazard ratio y valor p en diversos factores de paciente y cirugía (variables cualitativas)	R	99
Tabla 42	Hazard ratio y valor p en diversos factores de paciente y cirugía (variables cuantitativas)	R	100
Tabla 43	Incidencia acumulada, Hazard ratio y valor p en las comorbilidades	R	100
Tabla 44	Incidencia acumulada, Hazard ratio y valor p en las complicaciones intraoperatorias	R	101
Tabla 45	Regresión de Cox	R	102
Tabla 46	Clasificación complicaciones postquirúrgicas	A	148

\*NOTA. I (introducción); MM (Materia y métodos); R (Resultados)

**ANEXO 3: Listado de figuras**

Nº	Título	Sección	Pág
Figura 1	Incidencia cáncer varones España 2008. (Tasas estimadas, ajustadas a la edad y población europea/100000 hab.).	I	10
Figura 2	Años y tipo de cirugía	R	74
Figura 3	Distribución del ASA	R	75
Figura 4	Número de comorbilidades por paciente	R	76
Figura 5	Distribución de protocolo y tipo de cirugía	R	76
Figura 6	Número de concentrados de hemáties	R	77
Figura 7	Complicaciones postoperatorias por paciente	R	78
Figura 8	Complicaciones postoperatorias principales	R	81
Figura 9	Distribución de años de cirugía y pacientes con complicación	R	82
Figura 10	Número de comorbilidades y complicaciones postoperatorias	R	83
Figura 11	Número de comorbilidades por paciente y complicaciones postoperatorias	R	83
Figura 12	Comorbilidades según complicaciones postoperatorias	R	84
Figura 13	Distribución complicaciones postoperatorias y tipo de cirugía	R	85
Figura 14	Duración cirugía y complicaciones postoperatorias	R	86
Figura 15	Duración cirugía y complicaciones intraoperatorias	R	86
Figura 16	Número de complicaciones intraoperatorias y presencia de complicaciones postoperatorias	R	88
Figura 17	Estancia postintervención y complicaciones postoperatorias	R	89
Figura 18	Edad y tipo de protocolo	R	90
Figura 19	Distribución de años de cirugía y tipo de protocolo	R	90
Figura 20	Número de comorbilidades por paciente y protocolo	R	91
Figura 21	Comorbilidades según protocolo	R	92
Figura 22	Distribución de protocolo y tipo de cirugía	R	92
Figura 23	Distribución número de complicaciones intraoperatorias y protocolo	R	93
Figura 24	Distribución número de complicaciones postoperatorias y protocolo	R	95
Figura 25	Supervivencia tomando como evento la complicación postoperatoria principal	R	99
Figura 26	Supervivencia complicación principal y tipo de protocolo	R	101
Figura 27	Supervivencia complicación principal y EPOC	R	101
Figura 28	Supervivencia complicación principal y presencia de complicaciones intraoperatorias	R	102
Figura 29	Supervivencia complicación principal y número de complicaciones sintraoperatorias	R	102

\*NOTA. I (introducción); MM (Materia y métodos); R (Resultados)

**ANEXO 4: Cuestionario de recogida de datos**

DATOS DEMOGRÁFICOS													
NHC													
Sexo		Hombre			Mujer								
Fecha de nacimiento:													
Fecha de ingreso:													
Fecha de alta:													
COMORBILIDAD													
Cirugía previa		SI			NO								
ASA		1			2			3			4		
Hipertensión		SI			NO								
Diabetes		SI			NO								
Aterosclerosis		SI			NO								
Cardiopatía isquémica		SI			NO								
EPOC		SI			NO								
Insuficiencia renal		SI			NO								
Enf. neurológicas		SI			NO								
CIRUGIA													
Fecha de IQ													
Protocolo		Clásico			Fast Track								
Técnica anestésica		General			Combinada								
Tipo de intervención		Hautmann			Bricker		Ureterostomía		Mainz II				
Duración IQ (minutos):													
Sueroterapia CRISTALOIDES (ml):													
Sueroterapia COLOIDES (ml):													
Extubación		SI			NO								
Transfusión CH (concentrados):													
Transfusión PFC (ml):													
Transfusión plaquetas (pool):													
COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS													
Respiratorias		SI			NO								
Cardíacas		SI			NO								
Metabólicas		SI			NO								
Sangrado		SI			NO			SI sangrado (ml).....					
VARIABLES POSTOPERATORIAS													
Fecha de salida de REA:													
Fecha inicio tolerancia:													
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS													
Complicacion1:		M	m	Q	M	1	2	3a	3b	4a	4b	5	Fecha.....
Complicacion2:		M	m	Q	M	1	2	3a	3b	4a	4b	5	.....
Complicacion2:		M	m	Q	M	1	2	3a	3b	4a	4b	5	.....
Complicacion2:		M	m	Q	M	1	2	3a	3b	4a	4b	5	.....
Complicacion2:		M	m	Q	M	1	2	3a	3b	4a	4b	5	.....
Complicacion2:		M	m	Q	M	1	2	3a	3b	4a	4b	5	.....
Complicacion principal:		M	m	Q	M	1	2	3a	3b	4a	4b	5	Fecha.....
Reintervención				SI			NO						
Tipo de reintervención1:													
Tipo de reintervención2:													



## ANEXO 5: Definiciones operativas

### 1. Variables demográficas:

- Sexo: hombre, mujer
- Edad: edad que presenta el paciente en el momento de la cistectomía, tomando la misma como variable cuantitativa continúa.

2. Comorbilidades: La presencia de enfermedades asociadas, en base a la información recogida en la historia clínica, además de la enfermedad o trastorno primario.

- Enfermedades Respiratorias:<sup>332</sup>
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Tipo bronquitis crónica o enfisema pulmonar; Diagnosticados por espirometría, con un índice de Tiffeneau: VEMS / CV < 70%, y test broncodilatador (-)
  - Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS): Estudio de polisomnografía positivo: Ausencia de volumen corriente durante más de 10 segundos, con hipoventilación superior al 50% y saturación arterial de oxígeno inferior al 90%
  - Asma bronquial: Diagnosticada por espirometría, con un índice de Tiffeneau: VEMS / CV < 70% y test broncodilatador (+).
  - Enfermedades pulmonares restrictivas: Diagnosticadas por espirometría con índice de Tiffeneau: VEMS / CV >80%
- Enfermedades Cardiovasculares:<sup>333,334</sup>
  - Hipertensión arterial (HTA): Cifras de TA superiores a 140/90 en tres determinaciones separadas por una semana
  - Cardiopatía isquémica: Tipo ángor o IAM certificados electrocardiográficamente, mediante ergometría, ecocardiograma de stress, o gammagrafía
  - Insuficiencia cardíaca: Incluyendo a aquellos pacientes con fracción de eyección <55%
- Aterosclerosis: diagnosticada mediante informe de especialista.
  - Renales<sup>335</sup>: Insuficiencia Renal Crónica. (IRC) (Aclaramiento de creatinina < 75 ml/min)

- Neurológicas<sup>336</sup>: ACV (Con repercusión clínica superior a 24 horas y certificado con diagnóstico por imagen: TAC / RMN), Miopatías (Con diagnóstico validado por neurólogo de área).
- Enfermedades Endocrinológicas<sup>337338</sup>:
  - DM: Glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl o glucemia >200 mg/dl objetivada en cualquier momento del día
  - Hiperlipemia: Colesterol total >200 mg/dl, o colesterol LDL>130 mg/dl corroboradas en dos determinaciones separadas por 3 semanas
  - Otras: Hiper / hipotiroidismo, Sd de la enfermedad sistémica eutiroidea, bocio simple, tiroiditis, tumores malignos del tiroides, enfermedades de la hipófisis o el hipotálamo, enfermedades de las suprarrenales (Cushing, feocromocitoma....), Hiper / hipocalcemia, tumores carcinoides, trastornos de la diferenciación y desarrollo sexual. Con diagnóstico validado por endocrinólogo de área.
  - Estado físico según la American Society of Anesthesiologists (ASA) .Aplicando a cada paciente uno de los 4 grados que establece ésta clasificación<sup>339</sup>.

I: Sin enfermedades o patologías previas

II: Paciente con alguna patología pero que tiene buen control y no causa desórdenes en su día a día.

III: Paciente con antecedentes que limitan su actividad diaria.

IV: Paciente con enfermedades que no solo limitan su día a día sino que además suponen una amenaza continua para su vida.

### 3. Variables de la cistectomía:

3.1. Tipo de derivación urinaria procedimiento reconstructivo que conduzca, almacene y evacue periódicamente la orina.

- Hautmann
- Bricker
- Ureterostomía
- Mainz II

3.2. Tipo de protocolo utilizado: Clásico o Fast Track.

3.3. Técnica anestésica realizada:

- General: Entendida como aquella en la que el paciente pierde la respiración espontánea y es sometido a ventilación controlada, ya sea por presión o por volumen.
- Combinada: Entendida como aquella que combina las técnicas general y epidural

3.4. Duración de la intervención quirúrgica, medida en minutos. El tiempo medido será desde el comienzo del acto anestésico, hasta la conclusión del acto quirúrgico.

3.5. Sueroterapia y hemoderivados.

3.6. Extubación del paciente en el quirófano: Si o No

#### 4- Presencia de complicaciones intraquirúrgicas:

- Respiratorias: Broncoaspiración (entendida como el paso de material desde la faringe a la tráquea y los pulmones), Desaturación (entendida como la disminución de al menos un 10% de la SatO<sub>2</sub> en sangre durante un tiempo estimado de al menos 1 hora), Broncoespasmo (desaturación arterial de oxígeno acompañada de auscultación pulmonar patológica; roncus espiratorios o sibilantes inspiratorios)<sup>340</sup>
- Cardiovasculares<sup>341</sup>:
  - Hipotensión Arterial (Entendida como una TAS menor de 90 mmHg de forma mantenida en el tiempo, al menos 1 hora).
  - Arritmias cardiacas (supraventriculares y ventriculares; excluyendo la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular sin pulso que serían consideradas como parada cardio respiratoria)
  - Cardiopatía Isquémica (Tipo ángor o infarto agudo de miocardio reflejados en el registro electrocardiográfico).
  - Shock hemorrágico (Entendido como aquella situación que cursa con pérdida sanguínea acompañada de TAS menor de 90 mmHg, o que precisa de drogas vasoactivas para mantener una TAS igual o mayor de 90mmHg).
  - Metabólicas<sup>337</sup>: Hipoglicemia (Descenso de glicemia < 60 mg/dl), Alteraciones del equilibrio ácido-base y trastornos electrolíticos.

5. Estimación de las pérdidas sanguíneas intraoperatorias expresada en ml.

## 6. Variables Post-cistectomía:

6.1-Estancia hospitalaria: días de permanencia del paciente en un hospital o servicio de internamiento. Se cuentan al finalizar el episodio de hospitalización, desde la fecha de ingreso a la fecha de alta. Variable cuantitativa discreta.

6.2-Días de ingreso en una unidad de críticos; UCI o REA. Desde el día del ingreso hasta el día de su alta de dicha unidad. Variable cuantitativa discreta.

6.3-Necesidad de transfusión sanguínea postoperatoria: la transfusión de sangre o derivados sanguíneos durante el postoperatorio de la cistectomía. Variable dicotómica (sí, no) y número de concentrados trasfundidos, variable cuantitativa discreta.

6.4-Complicaciones: cualquier hecho que modifica el curso de la cirugía o período postoperatorio.

- Necesidad de reintervención; Entendida como la necesidad de tener que volver a pasar por el quirófano después de que el paciente fue ingresado en la unidad de destino postoperatoria. No se consideraron como reintervención las maniobras realizadas sobre la cama del enfermo (retirada de catéteres, sondas o redones, curas practicadas.....)

- Hemorragia post-operatoria: Corroborada con un descenso de hematocrito superior al 6% o de hemoglobina superior a 2 gr/dl<sup>342</sup>

- Infección de la herida quirúrgica

- Prolapso del estoma o estenosis cateterizable del estoma

- Necesidad de practicar procedimientos endourológicos o nefrostomías

- Presencia de fuga urinaria evidenciada mediante analítica del débito del drenaje.

- Aparición de linforragia, evidenciada mediante analítica del drenaje.

- Presencia de absceso pélvico, linfocele diagnosticado mediante TAC

- Presencia de signos clínicos de sepsis<sup>343</sup>: En presencia de infección bacteriana al menos 2 de los siguientes criterios:  $T^a > 38^{\circ}$  o  $< 36^{\circ}$ , Frecuencia cardíaca  $> 90$  lpm, Frecuencia respiratoria  $> 20$  rpm, Leucocitos  $> 12000$  o  $< 4000$  o  $> 10\%$  fórmulas inmaduras

- Complicaciones respiratorias:

- Broncoaspiración: Entendida como el paso de material desde la faringe a la tráquea y los pulmones<sup>344</sup>

- Broncoespasmo: Desaturación arterial de oxígeno acompañada de auscultación pulmonar patológica; roncus espiratorios o sibilantes inspiratorios<sup>340</sup>
- Atelectasia: con diagnóstico por imagen, TAC o RX, positivos<sup>345</sup>
- Neumonía: Paciente con signos clínicos de sepsis, en presencia de una prueba de diagnóstico por imagen positiva: Rx o TAC<sup>346</sup>
- Neumotórax y derrame pleural: corroborados por una prueba de diagnóstico por imagen positiva
- Insuficiencia respiratoria aguda (IRA): PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg no existente previamente<sup>347</sup>
- Necesidad de intubación o reintubación oro-traqueal
- Complicaciones cardiológicas:
  - Alteraciones electrocardiográficas y arritmias; supraventriculares y ventriculares; Excluyendo la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular sin pulso que serían consideradas como parada cardio respiratoria<sup>348</sup>.
  - Cardiopatía isquémica: Tipo angor o infarto agudo de miocardio (IAM). Para la confirmación del IAM se consideró necesaria la presencia de al menos dos de los tres marcadores cardiospecíficos de isquemia positivos: Cambios electrocardiográficos, clínica característica, aumento de los marcadores analíticos de isquemia (Mioglobina, Troponina T / I, CK-MB). En el caso del angor, se consideró la existencia de clínica característica acompañada de cambios en el registro electrocardiográfico<sup>349</sup>.
  - Insuficiencia Cardíaca: Derecha y/o izquierda con repercusión clínica. Se consideró la situación de insuficiencia cardíaca cuando se certificó un índice cardíaco inferior a 2.5 l/min/m<sup>2</sup> (medida a través de catéter pulmonar de Swan-Gang o sin necesidad de catéter pulmonar...), o una fracción de eyección (FE) inferior al 55%<sup>16</sup> (medida a través de ecocardiografía). Se reflejó si el paciente tenía función cardíaca, previa a la intervención quirúrgica, normal o no<sup>350</sup>.
- Fenómenos trombo-embólicos, trombosis venosa profunda (TVP), Tromboembolismo pulmonar (TEP).
- Neurológicas: accidente cerebrovascular, delirium tremens.
- Psiquiátricas, como trastornos de adaptación, cuadros depresivos...
- Trastornos renales<sup>351</sup>:
  - Oliguria: Diuresis <400 ml/día .

- 
- Fallo renal: Creatinina plasmática >1mg/dl . Se reflejó si el paciente tenía función renal, previa al ingreso en la unidad de destino postoperatorio, normal o no.
  - Fracaso multiorgánico (FMO)<sup>352</sup> : Con al menos disfunción demostrada de 2 órganos:
    - Cardio-Vascular: Hipotensión arterial (TAS<90 mmHg) de al menos 1 hora de duración, o necesidad de inotropos para mantener una TAS > = 90mmHg
    - Renal: Oliguria (<0.5ml/kg/h) a pesar de volumen
    - Respiratorio: Necesidad de ventilación mecánica con relación PaO2 / FiO2 < 250
    - Hematológico: Plaquetas < 80000 o descenso del 50%
    - Acidosis metabólica: Ph<7.3
    - Otros: Hepático (Con ascenso de bilirrubina total), Sistema nervioso central (Con disminución en la escala de Glasgow)
  - Parada cardio-respiratoria (PCR): Incluyendo: Asistolia, FV o TV sin pulso y disociación electromecánica<sup>348</sup>.
  - Exitus.
  - Aparición de íleo postoperatorio definido como la ausencia de tolerancia oral a sólidos en el quinto día de postoperatorio, la necesidad de colocar SNG o la necesidad de interrumpir dieta oral por distensión abdominal, náuseas o vómitos postoperatorios<sup>133</sup>.
  - Aparición de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)
  - Enterocolitis originada por Clostridium difficile, evidenciada mediante coprocultivo
  - Infección del tracto urinario, diagnosticada mediante urocultivo.

Las complicaciones postoperatorias fueron divididas en médicas y quirúrgicas, mayores o menores (Tabla 46)<sup>281</sup>, según clasificación de Lawrence (tabla 4) y fueron clasificadas según grados de Clavien (anexo 6), considerando complicaciones menores los grados 1 y 2 y mayores los grados  $\geq 3$ .

<b>QUIRÚRGICAS MAYORES</b>
Cualquier complicación postoperatoria que requiera relaparotomía
<b>MEDICAS MAYORES</b>
IAM
Embolismo pulmonar
ACV
Sepsis
Fallo respiratorio
<b>QUIRÚRGICAS MENORES</b>
Infección herida quirúrgica o dehiscencia extrafascial
Prolapso del estoma
Hidronefrosis
Estenosis cateterizable del estoma
Fuga urinaria
Procedimientos endourológicos
<b>MEDICAS MENORES</b>
Ileo postoperatorio
Trombosis venosa profunda
Insuficiencia renal aguda
Pielonefritis
Colitis
Delirium
Alteraciones del estado mental
Neumonía
Arritmia
Angor
Neumotórax

Tabla 46: Clasificación de complicaciones postoperatorias

**ANEXO 6: Clasificación de Clavien-Dindo de complicaciones quirúrgicas**<sup>150</sup>

De escala completa		Forma contraída	
Grados	Definición	Grados	Definición
<b>Grado I:</b>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Regímenes terapéuticos permitidos son: las drogas como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de la herida abiertas en la cabecera.	<b>Grado I:</b>	Igual que para la escala completa
<b>Grado II:</b>	Exigir el tratamiento farmacológico con fármacos que no sean tales permitido para las complicaciones de grado I. transfusiones de sangre y nutrición parenteral total también se incluyen.	<b>Grado II:</b>	Igual que para la escala completa
<b>Grado III:</b>	Exigir quirúrgica, intervención endoscópica o radiológica	<b>Grado III:</b>	Grados IIIa y IIIb
<b>Grado III-a :</b>	intervención no bajo anestesia general		
<b>Grado III-b:</b>	intervención bajo anestesia general		
<b>Grado IV:</b>	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central) ‡ requiere IC / ICU de gestión	<b>Grado IV:</b>	Grados IV bis y IV ter
<b>Grado IV-a:</b>	fallo orgánico (incluyendo diálisis)		
<b>Grado IV-b:</b>	disfunción de órganos múltiples		
<b>Grado V:</b>	La muerte de un paciente	<b>Grado V:</b>	Igual que para la escala completa
<b>El sufijo 'd':</b>	Si los pacientes sufren de una complicación en el momento del alta, se añade el sufijo "d" (por "discapacidad") con el grado respectivo de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento para evaluar plenamente la complicación.		



**ANEXO 7: Cistectomía radical. Protocolo Clásico**

<b>Antes del ingreso</b>
No debe fumar
No debe tomar bebidas alcohólicas
Anemia: corrección preoperatoria
Estado nutricional: optimizar
Rehabilitación respiratoria
Valoración en la consulta de Anestesia

<b>Al ingreso:</b>
Dieta pobre en residuos
Enema de limpieza
Pruebas cruzadas
Prueba de continencia si precisa
Marcaje estoma

<b>Día previo a Intervención Quirúrgica</b>
8:00: 1ª dosis de Fosfosoda
Suero glucosalino 2000ml/24horas
16:00: 2ª dosis de Fosfosoda
3 dosis, 1ª a las 12 horas: Neomicina 1gr/6h IV y Eritromicina 1 gr/6h IV
Clexane 20 sc a las 20 h

<b>Día 0</b>
7:00: Tobradistin 100 mgr IV 2 horas antes de Intervención y repetir a las 8 y 16 horas posteriores a la primera dosis Flagyl 500 IV 2 horas antes de intervención y 24 horas después de 1ª dosis.
Quirófano:
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Monitorización e inducción anestesia general</li> <li>✓ Normotermia: manta térmica y calentador de sueros.</li> <li>✓ Profilaxis NVPO: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexametasona 0,1 mg/kg (al inicio)</li> <li>• Ondansetrón 4 mg iv (1/2 hora antes de finalizar)</li> </ul> </li> <li>✓ Protección gástrica: inhibidor de la bomba de protones</li> <li>✓ Reposición hidroelectrolítica (según pérdidas y control PVC) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cristaloides</li> <li>• Coloides</li> <li>• Sangre: (Hb &lt; 8-10 g/dl según comorbilidad)</li> </ul> </li> <li>✓ Control de glucemia por debajo de 200 mg/dl</li> <li>✓ Extubación en quirófano y traslado a REA</li> </ul>
Reanimación:
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Paracetamol 1 gr iv/8 h alternando con dexketoprofeno 50 mg iv / 8h</li> <li>✓ Cloruro mórfico 25 mg con 16 mg ondansetrón en 250 Suero Fisiológico en perfusión continua según peso y necesidades analgésicas</li> <li>✓ Protector gástrico iv /24h</li> </ul>

<b>Día 1 Reanimación</b>
Dieta absoluta
SNG aspiración suave
Paracetamol 1 gr iv/8 h alternando dexketoprofeno 50 mg iv / 8h
Cloruro mórfico 25 mg más 16 mg ondansetrón en 250 Suero Fisiológico en perfusión continua según necesidades
Protector gástrico iv /24h

<b>Día 2 Reanimación</b>
Dieta absoluta
SNG derivada a bolsa
Paracetamol 1 gr iv/8 h alternando com dexketoprofeno 50 mg iv / 8h
Suspender perfusión de cloruro mórfico
Metasedin sc 0,1 mg/kg cada 12 horas
12:00: Alta a planta de hospitalización
18:00: comenzar con NPT 2000 ml/24 h
Control drenaje si < 50 ml/24h
Lavar neovejiga con 20 ml cada 2 h y luego cada 4 h

<b>Día 3 Planta</b>
Analgesia: Paracetamol 1 gr iv/8 h alternando dexketoprofeno 50 mg iv / 8h
Metadona sc 0,1 mg/kg sc de rescate
Mantener SNG y NPT hasta completar tolerancia oral.

**ANEXO 8: Cistectomía radical. Protocolo Fast Track**

<b>Antes del ingreso</b>
No debe fumar
No debe tomar bebidas alcohólicas
Anemia: corrección preoperatoria
Estado nutricional: optimizar
Rehabilitación respiratoria
Valoración en la consulta de Anestesia

<b>Día previo</b>
Ingreso hospitalario
Reserva de sangre
Reserva de cama de REA
Heparina de bajo peso molecular 12 horas antes de cirugía
Cena ligera
2 enemas limpieza
A las once de la noche.
✓ 150 ml de líquidos claros
✓ Dormicum 1 comprimido sl
<b>Día 0</b>
Planta: a las 6 horas de la mañana: 100-150 ml líquidos claros
Sala de acogida: profilaxis antibiótica
Quirófano:
✓ Catéter epidural: T10-11
• Levo-Bupivacaína 0,125% + Fentanilo 2µ/ml
• Dosis de carga : 10-15 ml
• Perfusión 7 ml/h
✓ Monitorización e inducción anestesia general
✓ VPPI: Optimizar compliance
✓ Normotermia: manta térmica y calentador de sueros.
✓ Profilaxis NVPO:
• Dexametasona 0,1 mg/kg (al inicio)
• Ondansetrón 4 mg iv (1/2 hora antes de finalizar)
• TIVA ( si riesgo >60% en escala Apfel)
✓ Protección gástrica: inhibición de la bomba de protones
✓ Analgesia multimodal
• Dexketoprofeno 50 mg al inicio (si contraindicado paracetamol)
• Remifentanilo
• Catéter epidural
✓ Reposición hidroelectrolítica (según pérdidas y control PVC)
• Cristaloides
• Coloides
• Sangre: (Hb < 8-10 g/dl según comorbilidad)
✓ Manitol: 0,5 g/kg
✓ Control de glucemia por debajo de 200 mg/dl
✓ Retirar SNG al finalizar la intervención
✓ Extubación en quirófano y traslado a REA
Reanimación:
✓ Paracetamol 1 gr iv/8 h alternando dexketoprofeno 50 mg iv / 8h
✓ Analgesia epidural in situ
✓ Protector gástrico iv /24h

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Iniciar ingesta de agua a partir de las 4 h de la CR ( +2 bebidas proteicas baja en grasas)</li> <li>✓ Levantarse a partir de las 6h de la CR</li> </ul>
<p><b>Día 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dieta líquida (1) que tolere +3 bebidas proteicas baja en grasas.</li> <li>✓ Levantarse y paseos por la habitación</li> <li>✓ Analgesia igual que en REA</li> <li>✓ Protector gástrico iv</li> <li>✓ Remover drenaje si &lt; 50 ml/24h</li> <li>✓ Lavar neovejiga con 20 ml cada 2 h y luego cada 4 h</li> </ul>
<p><b>Día 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dieta semiblanda (2) según tolerancia</li> <li>✓ Movilización e iniciar autocuidado</li> <li>✓ Analgesia igual que en REA</li> </ul>
<p><b>Día 3 y 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dieta semiblanda día 3 y blanda día 4 según tolerancia</li> <li>✓ Retirar catéter epidural día 3</li> <li>✓ Continuar movilización y autocuidados</li> <li>✓ Iniciar plan de alta</li> </ul>
<p><b>Días 5, 6 y 7:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estudio nutricional día 5</li> <li>✓ Evaluación dietista requerimientos nutricionales</li> <li>✓ Si un paciente no come o bebe después de 5-6 días pero hay motilidad intestinal, alimentación por SNG. Si no hay motilidad intestinal</li> </ul>
<p><b>Día 8:</b> Retirada de catéteres externos</p>
<p><b>Día 9-10:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Retirada de clips</li> </ul>
<p><b>Día 10-14:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Alta con sonda y catéteres internos si los lleva.</li> </ul>

# **VIII.BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> Monzó JI, Herranz F, Diez JM, Cabello R, Silmi A, Hernández C. Factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical. *Actas Urol Esp.* 2009; 33:249-57.
- <sup>2</sup> Asociación Española contra el Cáncer. [Página web en Internet]. [citado 06 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.todocancer.com>.
- <sup>3</sup> Globocan 2008. International Agency for research on Cancer. [Página web en Internet]. [citado 06 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.globocan.iarc.fr>.
- <sup>4</sup> Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. *Cancer incidence in five continents*. Lyon: IARC Scientific Publications; 2003.
- <sup>5</sup> American Cancer Society. [Página web en Internet]. [citado 03 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.cancer.org>.
- <sup>6</sup> Ferlay J. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18:581-92.
- <sup>7</sup> Estado de salud de la población aragonesa, sus determinantes y las actuaciones del departamento salud y consumo 2010. [Página web en Internet]. [citado 02 May 2012]. Disponible en: <http://www.aragon.es/estáticos/gobiernoaragón/temas>.
- <sup>8</sup> Gil Sanz MJ. Proyecto Técnico de Gestión de la Sección de Urología. Zaragoza: Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet; 2008.
- <sup>9</sup> Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cancer. Mortalidad por Cancer en España. [Página web en Internet]. [citado 13 Dic 2012]. Disponible en: <http://cne.isciii.es>
- <sup>10</sup> World Health Organization. [Página web en Internet]. [citado 16 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.who.int>.
- <sup>11</sup> Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001 Jan; 165(1):47-50.
- <sup>12</sup> Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979 Jun; 43(6):2532-9.
- <sup>13</sup> IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004; 83:1-1438.
- <sup>14</sup> Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 casecontrol studies. *Int J Cancer.* 2000; 86(2):289-94.
- <sup>15</sup> Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, et al. Tobacco smoke and bladder cancer—in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2006; 119(10):2412-6.

- 
- <sup>16</sup> Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122(1):155-64.
- <sup>17</sup> Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002; 10(6):311-22.
- <sup>18</sup> Kogevinas M, t'Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 2003; 14(10):907-14.
- <sup>19</sup> Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005 Aug;366(86):649-59.
- <sup>20</sup> Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009;104:1436-40.
- <sup>21</sup> Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol*. 1995;2:243-8.
- <sup>22</sup> Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer*. 2000; 82(7):1364-9.
- <sup>23</sup> Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2006; 174(1):107-10.
- <sup>24</sup> Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008 Nov; 180(5):2005-9.
- <sup>25</sup> Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000 Apr;151(7):693-702.
- <sup>26</sup> Aurbach O, Garfinkel L. Histologic changes in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and use of artificial sweeteners. *Cancer*. 1989;64:983-7.
- <sup>27</sup> Pelucchi C, La Vecchia C. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18:62-8.
- <sup>28</sup> Lu CM, Lan SH, Lee YH, Huang JK, Huang CH, Hsieh CC. Tea consumption: fluid intake and bladder cancer risk in Southern Taiwan. *Urology*. 1999;54:823-8.
- <sup>29</sup> Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, Van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review *World J Urol*. 2004; 21:392-401.
- <sup>30</sup> IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.

- 
- <sup>31</sup> Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, Braga C, Abu Seif HH, Abul Azm T, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*. 1998;77:1186-9.
- <sup>32</sup> Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*. 1995 Sept 27; 63(1):1-6.
- <sup>33</sup> Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87(7):524-30.
- <sup>34</sup> Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):859-61.
- <sup>35</sup> Aben KKH, Kiemeny LALM. Epidemiology of Bladder Cancer. *Eur Urol*. 1999;36:660-72.
- <sup>36</sup> Portillo JA, Correas MA, Gutierrez JL. Aspectos etiológicos del cáncer de la vejiga urinaria. En: Angulo J, Berenguer A, editores. *Cáncer de vejiga*. Madrid: Luzan 5,S.A; 2004. p. 21-6.
- <sup>37</sup> Cardenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, Sabichi A, Grossman HB, Elting L. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(1):169-7.
- <sup>38</sup> McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2006;163(3):236-44.
- <sup>39</sup> American College of Surgeons. Cancer Programs:National Cancer Data Base. [Página web en Internet]. [citado 06 Sep 2012]. Disponible en:<http://www.facs.org/cancer/ncdb/index.html>.
- <sup>40</sup> Collado Serra A, Rubio Briones J, Ricos Torrent J.L. Generalidades sobre los tumores vesicales. En: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA, editores. *Tratado de Urología*. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 2006. p.1851-81.
- <sup>41</sup> Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res*. 1988;48:3853-5.
- <sup>42</sup> Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2009; p. 262-265.
- <sup>43</sup> Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(12):1435-48.
- <sup>44</sup> Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, Grignon DJ.. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, editors. *WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press;2004, p.29-34.
- <sup>45</sup> Messing EM, Young TB; Hunt VB. Hematuria home screening: Repeat testing results. *J Urol*.1995; 154:57-61.



- 
- <sup>46</sup> Britton JP, Dowell AC; Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol*. 1992; 148:788-90.
- <sup>47</sup> Hemstreet GP, III, Yin S, Ma Z, Bonner RB, Bi W, Jian Y, et al. Biomarker Risk Assessment and Bladder Cancer Detection in a Cohort Exposed to Benzidine. *JNCI*. 2001; 93:427-36.
- <sup>48</sup> Whelan P. Argumentos a favor de un programa de screening del cáncer vesical. Madrid: Angulo J Berenguer A; 2004. p.31-4.
- <sup>49</sup> Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010; 153:461-8.
- <sup>50</sup> Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan; 67(1):54-60.
- <sup>51</sup> Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Naslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998 May; 81(5):686-91.
- <sup>52</sup> Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005 Dec; 66 (6 Suppl 1):35-63.
- <sup>53</sup> Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast Th. Urine Markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005 Jun; 47(6):736-48.
- <sup>54</sup> M, Collette L, Kurth K, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May; 41(5):523-31.
- <sup>55</sup> Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*. 2003; 43(3):241-5.
- <sup>56</sup> Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol*. 2004; 45(5):539-46.
- <sup>57</sup> Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol*. 2001;165(3):808-10.
- <sup>58</sup> Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Galle G, Habermann H, Trummer H, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology*. 2002; 59(2):220-3.
- <sup>59</sup> Grimm MO, Steinhoff Ch, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003; 170(2):433-7.

- 
- <sup>60</sup> Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 2006; 175(5):1641-4.
- <sup>61</sup> Jahson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, et al. Results of secondlook resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 2005; 39(3):206-10.
- <sup>62</sup> Spencer J, Lindsell D, MastoraKou I. Ultrasonography in the investigation of adults with haematuria. *BMJ*. 1990;301:1074-6.
- <sup>63</sup> Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol*. 2008 Jan; 18(1):4-17.
- <sup>64</sup> Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas MD Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR*. 2003; 180(4):1045-54.
- <sup>65</sup> Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology*. 1994; 193:239-45.
- <sup>66</sup> Kellet MJ, Husband JE, Fry IK: Computed tomography as an adjunct to bimanual examination for staging bladder tumors. *Br J Urol*. 1980; 52:101-6.
- <sup>67</sup> Jager GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ: Pelvis adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167:1503-7.
- <sup>68</sup> Swinnen G, Makes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, Werbrouck P: FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2010; 57:641-7.
- <sup>69</sup> Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10; 27(26): 4314-20.
- <sup>70</sup> Calvo FA, Aristu J, Azinovic I, Martínez R, Santos M, Ortiz de Urbia D, et al. Radioterapia intraoperatoria con electrones acelerados en carcinoma de vejiga: fundamentos y resultados. *Arch Esp Urol*. 1999;52:649-54
- <sup>71</sup> Calvo FA, Aristu J, Abuchaibe O, Rebollo J, Fernández Hidalgo O, Zudaire J, et al. Intraoperative and external preoperative radiotherapy in invasive bladder cancer: effect of neoadjuvant chemotherapy in tumor downstaging. *Am J Clin Oncol*. 1993; 16:61-6.
- <sup>72</sup> Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation in muscle invasive bladder cancer: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res*. 1998; 18:1931-4.

- 
- <sup>73</sup> Skinner DG, Tift JP, Kaufmann JJ. Highdose, short course preoperative irradiation an immediate single stage cystectomy with pelvis node dissection in the management of bladder cancer. *J Urol.* 1982; 127:671-74.
- <sup>74</sup> Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschebach AC. Local control of muscle-invasive bladder cancer preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32:332-40.
- <sup>75</sup> López Torrecilla J, Tormo A, García Miragall, Rodríguez I, Solsona E, Petschen I. Radioterapia preoperatoria, convencional o acelerada, en cáncer vesical invasor. Objetivos y modalidades de irradiación. Resultados y complicaciones. *Arc Esp Urol.* 1999; 52:586-94.
- <sup>76</sup> Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol.* 2006;24(3):296-304.
- <sup>77</sup> Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3):666-75.
- <sup>78</sup> Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol.* 2001; 165(4):1111-6.
- <sup>79</sup> Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol.* 1999; 161(5):1494-7.
- <sup>80</sup> Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol.* 1997; 158(2): 393-9.
- <sup>81</sup> Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer.* 2003 ;97(7):1644-52.
- <sup>82</sup> Herr HW, Scher HI. Surgery of invasive bladder cancer: is pathologic staging necessary? *Semin Oncol* 1990; 17(5):590-7.
- <sup>83</sup> Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol.* 2003; 169(1):110-5.
- <sup>84</sup> Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol.* 2003; 169(1):116-7.
- <sup>85</sup> Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(9):859-66.
- <sup>86</sup> Internacional Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine for muscle-invasive bladder cancer. A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;354:533-4

- 
- <sup>87</sup> Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(73):1927-34.
- <sup>88</sup> Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004; 171(2):561-9.
- <sup>89</sup> Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005; 48(2):202-205.
- <sup>90</sup> World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69(1):17-49.
- <sup>91</sup> Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*. 2003;169(1):105-9.
- <sup>92</sup> Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer*. 1998 Jul;83(1):141-7.
- <sup>93</sup> Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303-14.
- <sup>94</sup> Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*. 2003;169:1706-8.
- <sup>95</sup> Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 ;66:90-107.
- <sup>96</sup> Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005; 174(4):1177-82.
- <sup>97</sup> Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K, Anastasiadis A, Seibold J, et al. Cystectomy Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*. 2005; 3:138-46.
- <sup>98</sup> Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonneau B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol*. 2002; 168(6):2413-7.
- <sup>99</sup> Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term followup results. *J Urol* 2004; 172(1):76-80.
- <sup>100</sup> Botto H, Sebe P, Molinie V, Herve JM, Yonneau L, Lebret T. Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients. *BJU Int*. 2004; 94(7):1021-5.

- 
- <sup>101</sup> Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int.* 2010; 105(4):468-71.
- <sup>102</sup> Colombo R, Bertini R, Salonia A, Da Pozzo LF, Montorsi F, Brausi M, et al. Nerve and seminal sparing radical cystectomy with orthotopic urinary diversion for select patients with superficial bladder cancer: an innovative surgical approach. *J Urol.* 2001; 165(1):51-5.
- <sup>103</sup> Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SW, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int.* 2007; 99(2):326-9.
- <sup>104</sup> Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, Koppie TM, Herr H, Donat SM, et al. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53(2):370-5.
- <sup>105</sup> Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, Gilbert SM, Daignault S, Montie JE. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. *Urol Oncol* 2007; 25(6):460-4.
- <sup>106</sup> Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol.* 2006; 37(6):726-34.
- <sup>107</sup> Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA Jr., Shappell SB. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol.* 2004; 171(2):646-51.
- <sup>108</sup> Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int.* 2000;85(7): 817-23.
- <sup>109</sup> Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10):2358-65.
- <sup>110</sup> Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006;50(5):887-9.
- <sup>111</sup> Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol.* 2002; 41(2):124-31.
- <sup>112</sup> Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. *World J Urol.* 1997; 15(2):134-8.
- <sup>113</sup> Nagele U, Kuczyk M, Anastasiadis AG, Sievert KD, Seibold J, Stenzl A. Radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol.* 2006; 50(2):249-57.
- <sup>114</sup> Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol.* 1999;9(3):241-5.
- <sup>115</sup> Madersbacher S, Studer UE. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol* 2002; 20(3):151-7.

- 
- <sup>116</sup> Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, Nix J, Schultz H, Wallen EM. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(1):93-9.
- <sup>117</sup> Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology.* 2007; 70(6):1053-6.
- <sup>118</sup> Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol.* 2007; 51: 397–402.
- <sup>119</sup> Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PMT, Harrison SCW. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol.* 2003;43:246–57.
- <sup>120</sup> Isbarn H, Jeldres C, Zini L, Perrotte P, Baillargeon-Gagne S, Capitanio U, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2009; 182:70-7.
- <sup>121</sup> Elting LS, Pettaway C, Bekele BN, Grossman HB, Cooksley C, Avritscher EB, et al. Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing, and outcomes: a statewide, population-based study. *Cancer.* 2005;104:975–84.
- <sup>122</sup> Eastham JA. Do high-volume hospitals and surgeons provide better care in urologic oncology? *Urol Oncol.* 2009; 27(4):417-21.
- <sup>123</sup> Bostrom PJ, Kossi J, Laato M, Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int.* 2009;103:191–6.
- <sup>124</sup> Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS, Clark P.E, Smith JA, Cookson MS. Contemporary Open Radical Cystectomy: Analysis of Perioperative Outcomes. *J Urol.* 2008;179:1313-8.
- <sup>125</sup> Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto S, Cavalleri S, Artibani W, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol.* 2009;182:914–21.
- <sup>126</sup> Soulie M, Straub M., Game X. et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol* 2002; 167:1325-8.
- <sup>127</sup> Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38:153-60.
- <sup>128</sup> Berrum-Svennung I, Hedelin H, Holmang S. Cost of radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39:36-41.
- <sup>129</sup> Ozyuvaci E, Altan A, Karadeniz T, Topsakal M, Besisik A, Yucel M. General anesthesia versus epidural and general anesthesia in radical cystectomy. *Urol Int.* 2005;74:62-7.
- <sup>130</sup> Manoharan M, Ayyathurai R. Radical cystectomy for urothelial cancer of the bladder: contemporary advances. *Minerva Urol Nefrol* 2007;59:99-107.

- 
- <sup>131</sup> Chang SS, Smith Jr JA, Cookson MS. Decreasing blood loss in patients treated with radical cystectomy: a prospective randomized trial using a new stapling device. *J Urol*. 2003;169:951-4.
- <sup>132</sup> Iborra I, Solsona E, Casanova J. Tratamiento de los tumores vesicales infiltrantes. En: Jimenez Cruz JF, Rioja Sanz LA, editores. *Tratado de Urología*. 2º ed. Barcelona: Prous Science; 2006. p.1909-42.
- <sup>133</sup> Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009;55:164–76.
- <sup>134</sup> Grupta H, Srivastava A, Menon GR, Agrawal CS, Chumber S, Kumar S. Comparison of interrupted versus continuous closure in abdominal wound repair: a meta-analysis of 23 trials. *Asian J Surg*. 2008;31:104-14.
- <sup>135</sup> Senarriaga N, Rábade A, Loizaga A, Lacasa I, Arciniega JM, Unda M. ¿Podemos predecir el íleo postoperatorio tras cistectomía radical? *Actas Urol Esp*. 2010;34:630-3.
- <sup>136</sup> Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Gerbi G, Parodi D. Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus. *Surg Oncol*. 2008;17:41-8.
- <sup>137</sup> Schuster T, Montie J. Postoperative ileus after abdominal surgery. *Urology*. 2002 ;59:465-71.
- <sup>138</sup> Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: A preventable event. *Br J Urol*. 2008;87:1480-93.
- <sup>139</sup> Maffezzini M, Gerbi G, Campodonico F, Parodi D. Multimodal perioperative plan for radical cystectomy and urinary intestinal diversion: Effect on recovery of intestinal function and occurrence of complications. *Urology*. 2007;69:1107-11.
- <sup>140</sup> Chang S, Cookson M, Baumgartner R, Wells N, Smith J. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol*. 2002;167:2012-6.
- <sup>141</sup> Koupparis A, Dunn J, Gillatt D, et al. Improvement of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *British Journal of Medical and Surgical Urology* .2010;3:237-40.
- <sup>142</sup> Purkayastha S, Tilney HS, Darzi AW, et al. Meta-analysis of randomized studies evaluating chewing gum to enhance postoperative recovery following colectomy. *Arch Surg*. 2008;143:788-93.
- <sup>143</sup> Palapattu GS, Haisfield-Wolfe ME, Walker JM, Brintzenhofesoc K, Trock B, Zabora J, et al. Assessment of perioperative psychological distress in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2004;172:1814-7.
- <sup>144</sup> Buscarini M, Josephson DY, Stein JP. Lymphadenectomy in bladder cancer: a review. *Urol Int* 2007;79:191-9.
- <sup>145</sup> Kropfl D, Krause R, Hartung R, Pfeiffer R, Behrendt H. Subcutaneous heparin injection in the upper arm as a method of avoiding lymphoceles after lymphadenectomies in the lower part of the body. *Urol Int*. 1987;2:416-23.

- 
- <sup>146</sup> Hautman RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The Ileal Neobladder: 6 Years of Experience With More Than 200 Patients. *J Urol*. 1993;150:40-5.
- <sup>147</sup> Matveev BP, Gotsadze DT, Pirtskhalaishvili GG: The causes of mortality following cystectomy for bladder tumor. *Urol Nefrol*. 1993;9:20-2.
- <sup>148</sup> Rosario DJ, Anderson JB: The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int*. 2000;85:427-30.
- <sup>149</sup> Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518-26.
- <sup>150</sup> Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
- <sup>151</sup> Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78:606-17.
- <sup>152</sup> Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002;183:630-641.
- <sup>153</sup> Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
- <sup>154</sup> Stephen AE, Berger DL. Shortened length of stay and hospital cost reduction with implementation of an accelerated clinical care pathway after elective colon resection. *Surgery*. 2003;133:277-82.
- <sup>155</sup> Soreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, et al. Preoperative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:1041-6.
- <sup>156</sup> López Muñoz AC, Tomás J, Montero R. Pautas de ayuno preoperatorio y premedicación para reducir el riesgo de aspiración pulmonar. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2002;49:314-23.
- <sup>157</sup> SlimK, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J. Meta-analyse of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg*. 2004;91:1125-30.
- <sup>158</sup> Slim K, Vicaut E, Launay-SavaryM-V, et al. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials on the Role of Mechanical Bowel Preparation Before Colorectal Surgery. *Ann Surg*. 2009;249:203-9.
- <sup>159</sup> Contant CM, Hop WC, van't Sant HP, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicenter randomized trial. *Lancet*. 2007;370:2112-7.
- <sup>160</sup> Shafii M, Murphy DM, Donovan MG, et al. Is mechanical bowel preparation necessary in patients undergoing cystectomy and urinary diversion? *BJU Int*. 2002;89:879-81.
- <sup>161</sup> Hogan Q. Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:150-156.



- 
- <sup>162</sup> Wu C, Thomsen R. Effect of postoperative epidural analgesia on patient outcomes. *Tech Reg Anaesth Pain Med.* 2003;7:140-147.
- <sup>163</sup> Rolf N, Van Haken H. Physiology and pathophysiology of thoracic sympathetic blockade. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology.* 1999;3:1-7.
- <sup>164</sup> Neudecker J, Schwent W, Junghans T, et al. Randomized controlled trial to examine the influence of thoracic epidural on postoperative ileus after laparoscopic sigmoid resection. *Br J Surg.* 1999;86:1292-5.
- <sup>165</sup> Safwat AM. Pro: epidural anesthesia is a valuable adjunct to general anesthesia for abdominal vascular surgery. *J Cardiothorac Anesth.* 1989;3:505-8.
- <sup>166</sup> Benhamaou D., Samii K, Noviant Y. Effect of analgesia on respiratory function after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1983;27:22-5..
- <sup>167</sup> Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance of recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1812-8.
- <sup>168</sup> Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238:641-8.
- <sup>169</sup> Lang K, Boldt J, Suttner S, et al. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2001;93:405-9.
- <sup>170</sup> Keegan MT, Sharbrough FW, Lanier WL. Shivering complicating the treatment of neurologically impaired surgical and intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 1999;91:874-876.
- <sup>171</sup> Witte JD, Sessler DI. Perioperative shivering. *Physiology and pharmacology.* *Anesthesiology* 2002;96:467-484.
- <sup>172</sup> Frank SM, Higgins MS, Fleisher LA, Sitzmann JV, Raff H, Breslow MJ. Adrenergic, respiratory and cardiovascular effects of core cooling in humans. *Am J Physiol.* 1997;272:557-562.
- <sup>173</sup> De la Cruz Pérez C, Estechea Foncea MA, Cruz Mañas J, Castillo Caparrós A, Palma Pérez F, Sarmiento Pardo J. Morbimortalidad cardíaca postoperatoria en pacientes ancianos de alto riesgo intervenidos de cirugía mayor no cardíaca. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1999;46:4-8.
- <sup>174</sup> Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* 1997;277:1127-1134.
- <sup>175</sup> Backlund M, Lepantalo M, Toivonen L, Tuominen M, Tarkkil P, Pere P, et al. Factors associated with post-operative myocardial ischaemia in elderly patients undergoing major non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:826-833.
- <sup>176</sup> Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, Wolloch Y, Zeidel A, Bessler H. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology.* 1998;89: 1133-1140.

- 
- <sup>177</sup> Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209-1215.
- <sup>178</sup> Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper J. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2001;358:876-880.
- <sup>179</sup> Kettner SC, Kozek SA, Groetzner JP, Gonano C, Schellongowski A, Kucera M, Zimpfer M. Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary by-pass. *Br J Anaesth*. 1998;80:313-317.
- <sup>180</sup> Heier T, Caldwell JE, Eriksson LI, Sessler DI, Miller RD. The effect of hypothermia on adductor pollicis twitch tension during continuous infusion of vecuronium in isoflurane-anesthetized humans. *Anesth Analg*. 1994;78:312-317.
- <sup>181</sup> Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg*. 1995;80: 1007-1014.
- <sup>182</sup> Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth*. 2001; 87:608-624.
- <sup>183</sup> Zhou J, Liu J. The effects of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesth Analg*. 2001;93:234-238.
- <sup>184</sup> Fernández Meré L-A, Álvarez Blanco M. Management of peri-operative hipotermia. *Rev. Esp. Anesthesiol Reanim*. 2012;59:379-389.
- <sup>185</sup> Apfel C, Roewer N, Kortila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(8):921-928.
- <sup>186</sup> Fisher DM. The "Big little problem" of postoperative nausea and vomiting: Do we know the answer yet? *Anesthesiology*. 1997;87(6):1271-1273.
- <sup>187</sup> Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth*. 2000;84:6-10.
- <sup>188</sup> Gibbison B, Spencer R. Post-operative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care Med*. 2009;10:583-5.
- <sup>189</sup> Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth*. 2004;51(4):326-341.
- <sup>190</sup> Apfel C, Roewer N. Risk Assessment of Postoperative Nausea and Vomiting. *Int Anaesthesiol Clin*. 2003;41(4):13-32.
- <sup>191</sup> Apfel C, Stoocklein K, Lipfert P. PONV: A problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005; 19(3):485-500.
- <sup>192</sup> Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999; 91(1):109-118.

- 
- <sup>193</sup> Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15(4):433-445.
- <sup>194</sup> Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass P. Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 1996;85(5):1036-1042.
- <sup>195</sup> Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth.* 1997;78(3):256-259.
- <sup>196</sup> Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology.* 1996;85(5):1055-1062.
- <sup>197</sup> Goll V, Akça O, Greif R, Freitag H, Arkiliç CF, Scheck T, et al. Ondansetron is no more effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2001;92(1):112-117.
- <sup>198</sup> Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickie RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 1999;91(5):1246-1252.
- <sup>199</sup> Akca O, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, Hetz H, Lampe K, et al. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology.* 1999;91(4):1246-1252.
- <sup>200</sup> Treschan TA, Zimmer C, Nass C, Stegen B, Esser J, Peters J. Inspired oxygen fraction of 0,8 does not attenuate postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(1):6-10.
- <sup>201</sup> Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanyl in outpatients. *Anesthesiology.* 1999;91(6):1666-1673.
- <sup>202</sup> Apfel C, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 1999;91(3):693-700.
- <sup>203</sup> Gang TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, et al. Society for Ambulatory Anaesthesia Guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007;105(6):1615-28.
- <sup>204</sup> Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth.* 2000; 47(6):537-51.
- <sup>205</sup> Sneyd JR. Droperidol: past, present and future. *Anaesthesia.* 2009;64(11):1161-7.
- <sup>206</sup> Delas FJ, Ros J, Ledesma M, Lopez-Rodriguez M, Fernandez-Martinez MA, Villalonga A. Prevencion de las nauseas y vómitos postoperatorios en cirugia ginecológica mediante tres

---

dosis fijas de metoclopramida, droperidol o placebo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2001;48(1):65-8.

<sup>207</sup> Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000;90(1):186-94.

<sup>208</sup> Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo controlled trials. *Anesthesiology.* 1997;87(6):1277-89.

<sup>209</sup> Muchatuta NA, Paech MJ. Management of postoperative nausea and vomiting: focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manage.* 2009;5(1):21-34.

<sup>210</sup> Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs.* 2009;69(13):1853-7.

<sup>211</sup> Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR III. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg.* 2000;91(6):1408-14.

<sup>212</sup> Fetzer SJ, Hand MA, Bouchard PA, Smith HB, Jenkins MB. Self-care activities for postdischarge nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs.* 2005;20(4):249-54.

<sup>213</sup> Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2004; 350(24):2441-51.

<sup>214</sup> Kovac AL. Meta-analysis of the use of rescue antiemetics following PONV prophylactic failure with 5-HT<sub>3</sub> antagonist/dexamethasone versus single-agent therapies. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):873-87.

<sup>215</sup> Mazo V, Vila P, Sabaté S, Orrego C, Canet J. Evaluation of the efficiency of pharmacological antiemetic prophylaxis in different risk groups after general anaesthesia in the surgical population of Catalonia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59:244-53.

<sup>216</sup> Gómez-Arnau Ji, Aguilar JL, Bovaira P, Bustos F, de Andres J, de la Pinta JC, et al. Postoperative nausea and vomiting and opioid-induced nausea and vomiting: guidelines for prevention and treatment. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2010;57:508-24.

<sup>217</sup> Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD005199.

<sup>218</sup> Merad F, Yahchouchi E, Hay J, et al. Prophylactic abdominal drainage after elective colonic resection and suprapromontory anastomosis: a multicenter study controlled by randomisation. *Arch Surg.* 1998;133:309-14.

<sup>219</sup> Sagar PM, Couse N, Kerin M, et al. Randomized trial of drainage pelvic colorectal anastomosis. *Br J Surg.* 1993;80:769-71.

<sup>220</sup> Sagar PM, Harley MN, MacFie J, et al. Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:254-8.

- 
- <sup>221</sup> Benoist S, Panis Y,, Denet C, et al. Optimal duration of urinary drainage after rectal resection: a randomized controlled trial. *Surgery*. 1999;125:135-41.
- <sup>222</sup> Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery (review). *Cochrane Database Sys Rev*. 2004, 3:CD004929.
- <sup>223</sup> Block B, Liu S, Rowlingson A, Cowan A, Cowan J, Wu C. Efficacy of postoperative epidural analgesia. A meta-analysis. *JAMA*. 2003;290:2455-2463.
- <sup>224</sup> Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD004088.
- <sup>225</sup> Dolin S, Cashman J, Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2002;89: 409-423.
- <sup>226</sup> Liu S, Wu C. Effect of Postoperative Analgesia on Major Postoperative Complications: A Systematic Update of the Evidence. *Anesth Analg*. 2007;104:689-702.
- <sup>227</sup> Mathur V, Bravos D, Vallera C, Wu C. Regional anesthesia and patient outcomes: evidence-based medicine. *Tech Regional Anesth Pain Man*. 2008;12:163-170.
- <sup>228</sup> Graber Jn, Schulte WJ, Condon RE, Cowles VE. Relationship of duration of postoperative ileus to extent and site of operative dissection. *Surgery*. 1982;92:87-92.
- <sup>229</sup> Reissmen P, Tiong-Ann T, Stephen MC, et al. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1995;222:73-7.
- <sup>230</sup> Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ*. 2001;33:773-6.
- <sup>231</sup> Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastrointest Surg*. 2009;13:569-75.
- <sup>232</sup> Roth B, Birkhäuser FD; Zehnder P; Thalmann GN; Huwyler M; Burkhard FC, et al. Parenteral nutrition does not improve postoperative recovery from radical cystectomy: results of a prospective randomised trial. *Eur Urol*. 2013;63:475-82.
- <sup>233</sup> Mynster T, Jensen LM, Jensen FG, et al. The effect of posture on late postoperative oxygenation. *Anaesthesia*. 1996;51:225-7.
- <sup>234</sup> Grass JA. The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North America*. 2000;18:407-428.
- <sup>235</sup> Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiology*. 1995;82:1474–1506.
- <sup>236</sup> Collins GJ, Barber JA, Zajtchuk R. The effects of operative stress on the coagulation profile. *Am J Surg*. 1977;133:612–616.

- 
- <sup>237</sup> Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*. 1990;73:840–847.
- <sup>238</sup> Davis R, DeBoer LWV, Maroko PR. Thoracic epidural analgesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg*. 1986;65:711–717.
- <sup>239</sup> Lagunilla J, García-Bengochea JB, Fernandez AL, et al. High thoracic epidural blockade increases myocardial oxygen availability in coronary surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:780-786.
- <sup>240</sup> Smeets HJ, Kievit J, Dulfer FT, et al. Endocrine-metabolic response to abdominal aortic surgery: a randomized trial of general anesthesia versus general plus epidural anesthesia. *World J Surg*. 1993;17:601-7.
- <sup>241</sup> Gold MS, DeCrosta D, Rizzuto C, et al. The effect of lumbar epidural and general anesthesia on plasma catecholamines and hemodynamics during abdominal aortic aneurysm repair. *Anesth Analg*. 1994;78:225-30.
- <sup>242</sup> Yeager MP, Glass DD, Neff RK, et al. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987;66:729-36.
- <sup>243</sup> Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth*. 1993;40:532–41.
- <sup>244</sup> de Leon-Casasola OA, Lema MJ, Karabella D, et al. Postoperative myocardial ischemia: a pilot project. *Reg Anesth*. 1995;20:105–112.
- <sup>245</sup> Park WY, Thompson JS, Lee KK. Dept of Veterans Affairs Cooperative Study #345 Study Group. Effect on epidural anesthesia and analgesia on peri-operative outcome. A randomized, controlled Veterans Affairs Cooperative Study. *Ann Surg*. 2001;234:560–571.
- <sup>246</sup> Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al. The peri-operative ischemia randomized anesthesia trial study group: peri-operative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology*. 1993;79:422–434.
- <sup>247</sup> Bredbacka S, Blomback M, Hagnevik K, et al. Pre- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30:204–210.
- <sup>248</sup> Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al. The peri-operative ischemia randomized anesthesia trial study group: the effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology*. 1993;79:435–443.
- <sup>249</sup> Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *Br Med J*. 2000;321:1493–1497.
- <sup>250</sup> Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87:62–72.

- 
- <sup>251</sup> Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*. 1998;86:598–612.
- <sup>252</sup> Kansard J-L, Mankikian B, Bertrand M, et al. Effects of thoracic epidural blockade on diaphragmatic electrical activity and contractility after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1993;78:63–71.
- <sup>253</sup> Wahaba WM, Don HF, Craig DB. Post operative epidural analgesia: effects on lung volume. *Can Anaesth Soc J*. 1975;22:519-27.
- <sup>254</sup> Fratacc MD. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*. 1993;79:654–665.
- <sup>255</sup> Reeder MK, Muir AD, Foex P, et al. Postoperative myocardial ischemia: temporal association with nocturnal hypoxaemia. *Br J Anaesth*. 1991;67:626–631.
- <sup>256</sup> Catley D, Thornton C, Jordan C, et al. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: it's association with ventilator pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology*. 1985;63:20–28.
- <sup>257</sup> Orr JE, Lowe GD, Nimmo WS, et al. A haemorheological study of lignocaine. *Br J Anaesth*. 1986;58:306–309.
- <sup>258</sup> Steinbrook RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg*. 1998;86:837–44.
- <sup>259</sup> Freise H, Van Aken AH. Risk and benefits of thoracic epidural analgesia. *BMJ*. 2011;11:1-10.
- <sup>260</sup> Ahn H, Bronge A, Johansson K, et al. Effect of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility. *Br J Surg*. 1988;75:1176–1178.
- <sup>261</sup> Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, et al. The effects of thoracic epidural anesthesia on intra-operative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg*. 1999;88:402–406.
- <sup>262</sup> Waurick R, Van Haken H. Update in thoracic epidural anaesthesia. *Best Practice & Research Clinical. Anaesthesiology*. 2005;19:201-213.
- <sup>263</sup> Moraca RJ, Sheldom DG, Thirlby RC. The role of epidural analgesia and anesthesia in surgical practice. *Ann Surg*. 2003;238:663–673.
- <sup>264</sup> Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand*. 1988;550(suppl):22–28.
- <sup>265</sup> Bauer M, George JE, Seif J, Farag E. Recent advances in epidural analgesia. *Anesthesiology Research and Practice*. 2012;6:1-14.
- <sup>266</sup> Moen V, Dahlgren N, Irested L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology*. 2004;101(4):950–959.

- 
- <sup>267</sup> Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii B. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*. 1997;87(3):479–486.
- <sup>268</sup> Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/ anesthesia. *Anesthesiology*. 2006;105(2):394-399.
- <sup>269</sup> Borghi B, Casati A, Iuorio S, et al. Frequency of hypotension and bradycardia during general anesthesia, epidural anesthesia, or integrated epidural-general anesthesia for total hip replacement. *J Clin Anesth*. 2002;14:102-106.
- <sup>270</sup> Ready LB, Loper KA, Nessly M, et al. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology*. 1991;75:452-456.
- <sup>271</sup> Darvish B, Gupta A, Alahuhta S et al. Management of accidental dural puncture and post-dural puncture headache after labour: a Nordic survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:46-53.
- <sup>272</sup> D. Agarwal, M. Mohta, A. Tyagi, A. K. Sethi. Subdural block and the anaesthetist. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2010;38:20-25.
- <sup>273</sup> Hussencocus SM, Wilby MJ, Cain C, Hall D. Spontaneous spinal epidural hematoma: a case report and literature review. *J Emerg Med*. 2012;42(2):31-4.
- <sup>274</sup> Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC et al. Regional Anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guidelines (Third Edition). *Reg Anest and Pain Med*. 2010;35:64–101.
- <sup>275</sup> Christie C, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia*. 2007;62:335–341.
- <sup>276</sup> Sethna NF, Clendenin D, Athiraman U, Solodiuk J, Rodriguez DP, Zurakowsk D,. Incidence of epidural catheter-associated infections after continuous epidural analgesia in children. *Anesthesiology*. 2010;113:224–232.
- <sup>277</sup> Raedler C, Lass-Flor CI, Puhlinger F, Kolbitsch C, Lingnau W, Benzer A. Bacterial contamination of needles used for spinal and epidural anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;83:657–658.
- <sup>278</sup> Grewal S, Hocking G, Wildsmith JA. Epidural abscesses. *Br J Anaesth*. 2006;96:292-302.
- <sup>279</sup> Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:1315-30.
- <sup>280</sup> Josep M<sup>o</sup> Argiman Pallas. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Tercera Edición. Madrid: Elsevier España; 2004.
- <sup>281</sup> Maffezzini M, Campodonico F, Capponi G, Manuputty E, Gerbi G. Fast-track surgery and technical nuances to reduce complications after radical cystectomy and intestinal urinary diversion with the modified Indiana pouch. *Surg Oncol* 2012;21 (3):191-5.



- 
- <sup>282</sup> Liu S et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colo surgery. *Anesthesiology*. 1995;83:757-765.
- <sup>283</sup> Counihan TC, Favuzza J. Fast Track colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22:60-72.
- <sup>284</sup> Ramírez JM, Blasco JA, Roig VJ, Maeso-Martínez S, Casal EJ, Esteban F, et al. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicenter study. *BMC Surg*. 2011;11:9.
- <sup>285</sup> Gravante G, Elmussareh M. Enhanced recovery for non-colorectal surgery. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 21;18(3):205-11.
- <sup>286</sup> Arumainayagam N, McGrath J, Jefferson KP, Gillatt DA. Introduction of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *BJU Int*. 2008;101 (6):698-701.
- <sup>287</sup> Carpenter CB. Blood transfusion effects in kidney transplantation. *Yale J Biol Med*. 1990;63:435-43.
- <sup>288</sup> Amato A, Pescaroti M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25: CD005033.
- <sup>289</sup> Morgan TM, Barocas DA, Chang SS, et al. The relationship between perioperative blood transfusion and overall mortality in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.07.012>
- <sup>290</sup> Linder BJ, Frank I, Cheville J, Tollefson MK, Thompson RH, Tarrell RF, et al. The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *Euro Urol*. 2013;63:839-845.
- <sup>291</sup> Gilbert WB, Smith Jr JA. Blood use strategies in urologic surgery. *Urology*. 2000;55:461-7.
- <sup>292</sup> Chang SS, Baumgarther RG, Wells N, Cookson Ms, Smith JA. Causes of increased hospital stay after radical cystectomy in a clinical pathway setting. *J Urol*. 2002;167:208-11.
- <sup>293</sup> March JA, Martinez JM, Pastor F, Günthner S, Rodríguez R, Chuan P. Radical cystectomy as a muscle-invasive bladder cancer treatment in elderly patients. *Actas Urol Esp*. 2008;32:696-704.
- <sup>294</sup> Siegrist T, Savage C, Shabsigh A, Cronin A, Donat SM. Analysis of gender differences in early perioperative complications following radical cystectomy at a tertiary cancer center using a standardized reporting methodology. *Urol Oncol*. 2010;28(1):112-7.
- <sup>295</sup> Schiavina R, Borghesi M, Guidi M, Vagnoni V, Zukerman Z, Pultrone C, et al. Perioperative complications and mortality after radical cystectomy when using a standardized reporting methodology. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Jan 15. Pii:S1558-7673(12)00242-X. doi: 10.1016/j.clgc.2012.12.003. [Epub ahead of print]
- <sup>296</sup> De Nunzio C, et al. Analysis of radical cystectomy and urinary diversion complications with the Clavien classification system in an Italian real life cohort. *Eur J Surg Oncol* 2013;. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.03.008>. [Epub ahead of print].

- 
- <sup>297</sup> Feltracco P et al. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection and living donor hepatectomy. *Transplantation proceedings*. 2008;40:1165-68.
- <sup>298</sup> Page et al. Epidural analgesia in hepatic resection. *J Am Coll Surg*. 2008; 206: 1184-92.
- <sup>299</sup> Revie EJ et al. Effectiveness of epidural analgesia following open liver resection. *HBP*. 2011;13:206-11.
- <sup>300</sup> Brodner G et al. Multimodal perioperative management-combining thoracic epidural analgesia, force mobilization, and oral nutrition-reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:1594-1600.
- <sup>301</sup> Pérez Navarro G. Estudio del manejo anestésico perioperatorio en los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de cáncer colorectal. *Anestesia general "versus" anestesia combinada*. [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2013.
- <sup>302</sup> Muller S, et al. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology*. 2009;136:842-7.
- <sup>303</sup> Maharjan SK, Shrestha BM. Epidural anesthesia and analgesia. *Kathmandu Univ Med J*. 2004;2:18-23.
- <sup>304</sup> Haber GP, Gill IS. Laparoscopic radical cystectomy for cancer: oncological outcomes at up to 5 years. *BJU Int*. 2007;100:137-142.
- <sup>305</sup> Porpiglia F, Renard J, Biblia M, Scoffone C, Gracco C, Terrone C et al. Open versus laparoscopy assisted radical cystectomy: results of a prospective study. *J. Endourol*. 2007;21:325-7.
- <sup>306</sup> Saar M, Ohlmann CH, Siemer S, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Fast-track rehabilitation after robot-assisted laparoscopic cystectomy accelerates postoperative recovery. *BJU Int* 2012. Doi: 10.1111/j.1464-410x.2012.11473.x.(Epub ahead of print).
- <sup>307</sup> Barbieri CE, Lee B, Cookson MS, et al. Association of procedure volumen with radical cystectomy outcomes in a nationwide database. *J Urol* 2007;178:1418-21.
- <sup>308</sup> Konety BR, Dhawan V, Allareddy V, Joslyn SA. Impact of hospital and surgeon volume on in hospital mortality from radical cystectomy: data from the health care utilization project. *J Urol* 2005;173:1695-700.
- <sup>309</sup> Hautmann R, de Petriconi R, Volkmer B. Lessons learned from 1000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184:990-4.
- <sup>310</sup> Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU. International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.009>. [Epub ahead of print].
- <sup>311</sup> Fairey A, Chetner M, Metcalfe J, et al. Associations among age, comorbidity and clinical outcomes after radical cystectomy: results from Alberta Urology Institute radical cystectomy database. *J Urol* 2008;180:128-34.

- 
- <sup>312</sup> Novoyny V, Hakenberg OW, Froehner M, Zastrow S, Leike S, Koch R. Systematic Assessment of Complications and outcome of radical cystectomy undertaken with curative intent in patient with comorbidity and over 75 years of age. *Urol Int* 2013;90:195-201.
- <sup>313</sup> Meller AE, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Srougi M. Complications in radical cystectomy performed at a teaching hospital. *Int Braz J Urol*. 2002;28:522-5.
- <sup>314</sup> Liedberg F. Early complications and morbidity of radical cystectomy. *Eur Urol*. 2010;9:25-30.
- <sup>315</sup> Martin ECG, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;6:803-13
- <sup>316</sup> Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology:time of change. *Urology* 2007;69:221-25.
- <sup>317</sup> Takada N, Abe T, Shinohara N, Sazawa A, Maruyama S, et al . Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BJU Int*. 2012;110:756-64.
- <sup>318</sup> Zaid HB, Kaffenberger SD, Chang SS. Improvements in Safety and recovery following cystectomy: Reassessing the role of pre-operative preparation and interventions to speed return of post-operative bowel function. *Curr Urol Rep*. 2013. Doi 10.1007/s11934-012-0300-y. [Epub ahead of print].
- <sup>319</sup> Quah HM, Samad A, Neathey AJ, et al. Does gum chewing reduce postoperative ileus following open colectomy for left-sided colon and rectal cancer? A prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2006;8:64-70.
- <sup>320</sup> Aslan G, Baltaci S, Akdogan B, Kuyumcuoglu UG, Kaplan M, Cal C, et al. A prospective randomized multicenter study of Turkish Society of Urooncology comparing two different mechanical bowel preparation methods for radical cystectomy. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations*. Doi.10.1016/j.urolonc.2011.03.009. [Epub ahead of print].
- <sup>321</sup> Large MC, Kiriluk KJ, Decastro GJ, Patel AR, Prasad S, Jayram G, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. *J. Urol*. 2012;188(5):1801-5.
- <sup>322</sup> Pröpping DM et al. Prospective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery. A meta-analysis. *Arch Surg* 2008;143:990-9.
- <sup>323</sup> Donat SM, Slaton JW, Piters LL, Swanson DA. Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion. *J Urol* 1999;162:1599-1602.
- <sup>324</sup> Barrass BJ, Thurairaja R, Collins Jw, Gillatt D, Persad RA. Optimal nutrition should improve the outcome and costs of radical cystectomy. *Urol Int*. 2006;77:139-42.
- <sup>325</sup> Zaloga JP. Parenteral nutrition in adult in patients with functioning gastrointestinal tracts: assesments of outcomes. *Lancet*. 2006;367:1101-11.
- <sup>326</sup> De Vries RR, Kauer P, van Tinteren H, van der Poel HG, Bex A, et al. Short-Term outcome after cystectomy: comparasion of two different perioperative protocols. *Urol Int*. 2012;88:383-89.

- 
- <sup>327</sup> Tsui SL, Yong BH, Ng KFJ, Yuen TST, et al. Delayed epidural catheter removal: The impact of postoperative coagulopathy. *Anesth Intensive Care*. 2004;32:630-636.
- <sup>328</sup> Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with a meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev*. 2003;26:1-49.
- <sup>329</sup> Tryba M. European Practice Guidelines: Thromboembolism prophylaxis and Regional Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:178-182.
- <sup>330</sup> Matot I, et al. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection. *Anesth Analg* 2002;95:1179-81.
- <sup>331</sup> Stamenkovic DM, et al. Epidural analgesia and liver resection: postoperative coagulation disorders and epidural catheter removal. *Minerva Anestesiologica*. 2011;77:671-9.
- <sup>332</sup> Weinberger SE, Drazen JM. Respiratory function diseases. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 1606-1613.
- <sup>333</sup> Williams GH. Patient with arterial hypertension. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 232-240.
- <sup>334</sup> Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic events. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 1558-1568.
- <sup>335</sup> Coe EL, Brenner BM. Kidney diseases. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 1755-1765.
- <sup>336</sup> Easton JD, Hauser SL, Martin JB. Stroke. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 2644-2648.
- <sup>337</sup> Foster DW. Diabetes Mellitus. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 2341-2351.
- <sup>338</sup> Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders in lipoprotein metabolism. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 2432-2436.
- <sup>339</sup> Little JP . Consistency of ASA grading Anaesthesia .1995;50 (7):658–9.
- <sup>340</sup> Honig EG, Ingram RH Jr. Respiratory airway obstruction. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 1651-1656.
- <sup>341</sup> Mecca RS. Postoperative recovery. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds): *Clinical Anesthesia*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: p.1279-1303.

- 
- <sup>342</sup> Hollenberg S, Parrillo JE. Haemorrhagic shock. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; 885-895
- <sup>343</sup> Bone RC. The ACP/SCCH consensus conference committee. Definition for sepsis and organ falliure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1995; 101: 1644-1655
- <sup>344</sup> Task MD, Stoelting RK. Aspiration prevention, prophylaxis and treatment. In Benumof JL (ed): Airway Management. Mosby, St. Louis, 1996: 183-201
- <sup>345</sup> Light RW. Atelectasia. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; p.1675-1678.
- <sup>346</sup> Levinson ME. Pneumony. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; p.1635-1638.
- <sup>347</sup> Durand H, Joseph M, Baker AS. Respiratory failiure. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001;p. 206-210
- <sup>348</sup> ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Anesth Analg. 2008; 106:685-712
- <sup>349</sup> Dorsch JA, Dorsch SE: Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Williams & Wilkins, 1999.
- <sup>350</sup> Braunwald E. Heart falliure. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001; p.1471- 1481.
- <sup>351</sup> Denker BM, Brenner BM. Kidney failure. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>a</sup> edicion. San Francisco: Mc Graw Hill, 2001;p. 294-298.
- <sup>352</sup> Knaus WA, Draper GA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ system failure. Ann Surg 1985;202:685-7.