



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO 2014-2015

Protocolo Fast-Track en cistectomía radical

Amanda Avedillo Ruidiaz

Directora: Sonia María Ortega Lucea

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	2
II. INTRODUCCIÓN.....	3
I.1.CÁNCER VESICAL.....	3
I.2. CISTECTOMÍA RADICAL CON DERIVACIÓN URINARIA.....	5
III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	6
IV. METODOLOGÍA.....	7
V. DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA FAST-TRACK Y APLICACIÓN EN CISTECTOMÍA RADICAL.....	8
V.1. HISTORIA DEL PROGRAMA FAST-TRACK.....	8
V.2 MEDIDAS DEL PROGRAMA FAST-TRACK.....	8
A. MEDIDAS PREOPERATORIAS.....	10
B. MEDIDAS INTRAOPERATORIAS.....	11
C. MEDIDAS POSTOPERATORIAS.....	16
VI. CONCLUSIONES.....	22
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	23

I. RESUMEN

RESUMEN

Introducción. La aplicación del protocolo Fast-Track pretende acelerar la recuperación postquirúrgica de los pacientes. La cistectomía radical es una cirugía agresiva y compleja, con una alta tasa de morbimortalidad, en donde la aplicación de dicho programa ha reportado resultados positivos.

Objetivos. Describir las medidas integrantes del protocolo Fast-Track. Revisar la evidencia disponible en cistectomía radical así como el grado de recomendación de cada una de dichas medidas.

Material y Métodos. Revisión bibliográfica de bases de datos (PubMed, Cochrane) y otras fuentes de información (páginas web) de todo tipo de artículos en dos búsquedas consecutivas (bibliografía reciente, de 2012 a 2015, y sin acotaciones).

Conclusiones. La implantación del protocolo Fast-Track en cistectomía radical ha demostrado mejorar los resultados en términos de morbilidad y estancia hospitalaria, si bien su aplicación no es completa en todos los estudios revisados y son necesarios más estudios prospectivos para analizar el impacto de su aplicación íntegramente.

Palabras clave: fast-track cystectomy, enhanced recovery cystectomy, radical cystectomy eras.

ABSTRACT

Introduction. The application of Fast-Track programs aims to hasten post-surgery recovery. Radical cystectomy is an aggressive and complex surgery, with high rates of morbidity and mortality. The application of Fast-Track programs to radical cystectomy has reported positive results.

Objectives. To describe each Fast-Track item. To assess the evidence of Fast-Track single item applied to radical cystectomy and to address a grade of recommendation to each item.

Material and methods. A literature review was performed by searching database (PubMed, Cochrane) and other sources (Internet) with no filter in article type. Two consecutive research were performed (recent literature, 2012 to 2015, and without filter).

Conclusions. Fast-Track programs applied to radical cystectomy have shown positive results and are associated with a significant reduction in intra and postoperative complications and hospital stay. However, the benefits of full Fast-Track programs remain unknown and more prospective studies are need.

Key words: fast-track cystectomy, enhanced recovery cystectomy, radical cystectomy eras.

II. INTRODUCCIÓN

II. 1. CÁNCER VESICAL

El cáncer de vejiga es el quinto tumor más frecuente en hombres en países desarrollados (tras los tumores de próstata, pulmón, colorrectales y de estómago), con aproximadamente 357.000 casos nuevos al año en todo el mundo¹.

En España supone el 11% de los tumores del sexo masculino y el 2,4% de los femeninos. La incidencia en nuestro país es de las más altas del mundo y la más alta de Europa, siendo el cuarto tumor más frecuente en hombres, tras los de pulmón, próstata y colorrectales¹. En Aragón, el cáncer vesical es el cuarto en incidencia².

En cuanto a mortalidad, es la cuarta causa de muerte por cáncer en varones en España³. En Aragón la tasa de mortalidad es de 10,03 para hombres y 1'72 para mujeres⁴.

El principal factor de riesgo es el tabaquismo (relacionado con el número y tipo de cigarrillos consumidos y la duración del hábito tabáquico)⁵. Otros factores de riesgo son la exposición laboral a sustancias químicas (anilinas y otros hidrocarburos aromáticos)⁶, fenacetinas y algunos agentes quimioterápicos como la ciclofosfamida⁷.

La clasificación TNM actual para el cáncer vesical es la siguiente⁸:

Categoría T: Tumor Primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
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

Tabla 1: Clasificación TNM del cáncer de vejiga (8).

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 2: Clasificación TNM del cáncer de vejiga (8).

Histológicamente, aproximadamente el 95% son carcinomas uroteliales (de células transicionales), el 4% son carcinomas de células escamosas (asociado a la infección por *S. haematobium*) y sólo el 1% adenocarcinomas (asociado a la extrofia vesical).

La graduación histológica de los tumores vesicales sin invasión muscular, según la OMS^{9,10}, es la siguiente:

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 3: Graduación de la OMS de 1973 y 2004 (9,10)

Los principales factores pronósticos son el grado y tipo histológico y el estadiaje o nivel de infiltración local.

La clínica fundamental es la hematuria macroscópica monosintomática, aunque también puede manifestarse como síndrome irritativo miccional o tras el estudio de una hematuria microscópica (típica del carcinoma in situ).

El diagnóstico de la hematuria se basa en el estudio de la vía urinaria superior e inferior, mediante el empleo de pruebas de imagen como la urografía intravenosa, la ecografía, la citología urinaria y la cistoscopia. Esta última, que es la prueba con mayor potencia diagnóstica, sólo es necesaria si existe duda diagnóstica tras la realización de las pruebas anteriores o necesidad de

confirmación. La Uro-TC ha permitido prescindir de la urografía intravenosa y la ecografía, pues permite tanto la valoración del urotelio superior como inferior. En todo paciente, ante la sospecha clara o diagnóstico de tumor vesical se debe realizar una resección transuretral (RTU) que incluya toma de músculo vesical. Tras la toma de muestras y el análisis anatomopatológico, se determina el grado de infiltración tumoral de la pared vesical que marcará el manejo posterior de la enfermedad. Aquellos tumores que infiltran el músculo vesical ($\geq T2$) se denominan infiltrantes y su tratamiento estándar es la cistectomía radical con derivación urinaria y linfadenectomía pélvica (obturatriz e ilíaca).

II.2. CISTECTOMÍA RADICAL CON DERIVACIÓN URINARIA

La cistectomía radical supone la extirpación de la vejiga y los órganos adyacentes (próstata y vesículas seminales en el varón y útero y anejos uterinos en las mujeres), la disección de los ganglios linfáticos regionales (cuya función es doble: aportan información acerca de la extensión de la enfermedad y en pacientes con compromiso tumoral limitado de los ganglios linfáticos mejora la supervivencia a largo plazo), la resección de un segmento ureteral distal y la derivación urinaria posterior, que puede ser bien abdominal (ureterocutaneostomía), uretral (que incluye diversas formas de reservorio digestivo acoplado a la uretra como derivación urinaria ortotópica continente) o rectosigmoidea (como una uretero(íleo)rectostomía).

La cistectomía radical con derivación urinaria es una cirugía agresiva y compleja, con una alta morbilidad (desde un 19%¹¹ hasta un 64%¹²) y mortalidad (entre el 1%¹³ y el 8'3%¹⁴) postoperatoria.

Las complicaciones pueden ser menores (íleo paralítico, infección de la herida, neumonía, encefalopatía metabólica, infección del tracto urinario, insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, trombosis venosa profunda, daño renal intraoperatorio o dehiscencia de la anastomosis) o mayores (reintervención, accidente cerebrovascular, sepsis, fallo respiratorio, tromboembolismo pulmonar o infarto de miocardio).

III. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III.1. JUSTIFICACIÓN

- La incidencia del cáncer vesical en España es una de las más altas del mundo y la más alta de Europa.
- La morbimortalidad de cáncer vesical, pese a los avances en su diagnóstico y tratamiento, sigue siendo muy elevada.
- El tratamiento estándar del cáncer vesical músculo-infiltrante es la cistectomía radical con derivación urinaria y linfadenectomía pélvica. Es una intervención con alta morbimortalidad y que requiere una prolongada estancia hospitalaria.
- Esto se traduce en un elevado consumo de recursos y coste económico.
- El papel del Fast-Track o Rehabilitación Multimodal es bien conocido en cirugía colorrectal y se ha visto como su aplicación es muy beneficiosa en muchas otras cirugías. En cistectomía radical los resultados óptimos son difíciles de conseguir y hay poca bibliografía al respecto.

III.2. OBJETIVOS

1. Describir las medidas que integran el protocolo Fast-Track.
2. Revisar la evidencia científica disponible para cada uno de los ítems del protocolo Fast-Track en cistectomía radical.
3. Establecer el grado de recomendación de cada medida del programa Fast-Track en cistectomía radical.

IV. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica a cerca del protocolo Fast-Track en cistectomía radical:

Fuentes de información	<ul style="list-style-type: none"> • Bases de datos: <ul style="list-style-type: none"> ○ PubMed ○ Cochrane • Otras fuentes de información (páginas web)
Tipo de artículos	<ul style="list-style-type: none"> • Todo tipo (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, guías clínicas)
Acotaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Búsqueda de artículos recientes: 2012-2015 • Búsqueda sin acotaciones
Principales palabras clave empleadas	<ul style="list-style-type: none"> • fast track cystectomy • enhanced recovery cystectomy • radical cystectomy eras • radical cystectomy rehabilitation • radical cystectomy complications • outcomes radical cystectomy • radical cystectomy analgesia • radical cystectomy bowel preparation • fast track outcomes • fast track eras • fast track colorectal surgery

Tabla 4: Metodología.

V. DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA FAST TRACK Y APLICACIÓN EN CISTECTOMÍA RADICAL

V.1. HISTORIA DEL PROGRAMA FAST TRACK

Tradicionalmente el cuidado perioperatorio de los pacientes implicaba largos ayunos antes y después de la operación, el uso de sondas nasogástricas hasta recuperación de la motilidad intestinal, tubos de drenajes, largos periodos postoperatorios encamados, etc. A partir de la década de los 90 estos modelos fueron cuestionados por diversos autores que realizaron estudios basados en la evidencia científica poniendo de manifiesto que gran parte las medidas tradicionalmente adoptadas eran innecesarias o incluso podrían resultar perjudiciales. Partiendo de la base de que medidas aisladas no habían logrado reducir la morbimortalidad, Kehlet et al¹⁵ propuso dar un enfoque multimodal, combinando diversos ítems o medidas para obtener óptimos resultados. De esta forma surgió el concepto de Fast-Track o rehabilitación multimodal (RHMM).

Podemos definir el programa Fast-Track como todas aquellas medidas perioperatorias destinadas a acelerar la recuperación postquirúrgica del paciente y reducir el número de días de estancia hospitalaria sin que esto suponga un aumento de la morbimortalidad. Requiere de la participación conjunta de cirujanos, anestesistas y personal a cargo del paciente.

Entre sus objetivos se encuentran reducir el estrés quirúrgico y la afectación orgánica, reducir el tiempo de ingreso hospitalario y facilitar la reincorporación precoz de los pacientes a sus actividades cotidianas sin aumentar la morbimortalidad.

V.2. MEDIDAS DEL PROGRAMA FAST-TRACK

La primera especialidad en la que se estudió la aplicación de medidas de RHMM fue en cirugía colorrectal. A partir de los buenos resultados obtenidos¹⁶ se ha extendido a muchas otras especialidades (ginecología, cirugía vascular, traumatología, cirugía torácica...) donde los protocolos Fast-Track han sido ampliamente adoptados¹⁷.

La cistectomía radical con resección linfática bilateral y derivación urinaria es una cirugía muy compleja y con una alta tasa de complicaciones¹⁸, a pesar de

la estandarización de la técnica quirúrgica, los protocolos de cuidado perioperatorios y la mejoras anestésicas. Sus pacientes por tanto podrían ser candidatos a los programas Fast-Track o RHMN ya que estos programas han demostrado reducir el estrés quirúrgico y la tasa de complicaciones¹⁹.

Las principales medidas del programa Fast-Track son las siguientes²⁰:

<p>A. Medidas preoperatorias</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Educación al paciente y consentimiento informado 2. Optimización preoperatoria 3. No preparación de la mecánica intestinal 4. Bebidas carbohidratadas 5. Evitar el ayuno preoperatorio 6. Medicación preanestésica 7. Profilaxis tromboembólica
<p>B. Medidas intraoperatorias</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestesia regional 2. Abordaje quirúrgico mínimamente invasivo 3. Drenajes quirúrgicos 4. Profilaxis antibiótica 5. Protocolo anestésico estándar 6. Fluidoterapia perioperatoria 7. Normotermia intraoperatoria
<p>C. Medidas postoperatorias</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sonda nasogástrica 2. Sondaje vesical 3. Prevención del íleo postoperatorio 4. Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios 5. Analgesia postoperatoria 6. Deambulación precoz 7. Nutrición enteral precoz 8. Auditoría de resultados

Tabla 4: Programa Fast-Track (20).

A. MEDIDAS PREOPERATORIAS

A.1. Educación al paciente

Todos los pacientes deben ser informados de forma oral y/o escrita acerca del programa de rehabilitación multimodal: cuáles son las opciones quirúrgicas, qué expectativas pueden tener al alta, cuándo comenzar la ingesta oral, la deambulación y la recuperación de la función intestinal. Algunos estudios han demostrado que los pacientes bien informados presentan menor ansiedad preoperatoria, requieren menor analgesia postoperatoria y puede mejorar su recuperación^{21,22}. Por tanto, los pacientes candidatos a cistectomía radical deben ser adecuadamente informados previamente a la cirugía.

A.2. Optimización preoperatoria.

Las comorbilidades de los pacientes se relacionan con la morbilidad postoperatoria, de forma que la optimización preoperatoria del paciente reduce las complicaciones después de la cirugía²¹.

La malnutrición es uno de los principales factores de riesgo preoperatorios y más en pacientes cistectomizados, donde se ha visto que aumenta de forma independiente la mortalidad (aunque el impacto sobre la morbilidad no es bien conocido)²⁰. Algunos autores consideran que estos pacientes podrían beneficiarse de la Inmunonutrición²³, si bien no hay suficiente información respecto a pacientes urológicos²⁴.

La abstinencia de tabaco y alcohol es fundamental, pues ambos empeoran los resultados de la cirugía¹⁶.

A.3. No preparación de la mecánica intestinal.

La preparación intestinal previa a cirugía colorrectal se ha considerado como un dogma quirúrgico cuyo objetivo es reducir al máximo la carga microbacteriana del tracto gastrointestinal y así disminuir la tasa de infecciones postoperatorias y de fugas anastomóticas.

Sin embargo, hay poca evidencia científica que avale la eficacia de esta medida en la prevención de dichas complicaciones²⁵. Además, disminuye de forma notable en confort del paciente y puede dar lugar a graves alteraciones electrolíticas, del equilibrio ácido-base y deshidratación en pacientes ancianos. Diversos estudios sugieren que la cirugía colorrectal puede realizarse de manera segura sin el uso rutinario de preparación intestinal^{26,27}.

En cuanto a la cistectomía radical, varios ensayos clínicos demuestran que no existen beneficios postoperatorios con el uso de la preparación intestinal²⁸. Xu et al realizaron un estudio comparando las complicaciones de los pacientes intervenidos de cistectomía radical con y sin preparación intestinal, concluyendo que no había diferencias significativas en términos de morbilidad

ni en la recuperación de los pacientes, pudiendo omitirse la preparación intestinal de forma segura²⁹.

A.4. Evitar el ayuno preoperatorio.

El estrés quirúrgico provoca un estado catabólico, entre cuyas consecuencias más importantes está el desarrollo de resistencia a la insulina, que afecta al metabolismo de todos los principios inmediatos y persiste semanas. En cirugía colorrectal se ha visto que la toma de bebidas ricas en hidratos de carbono disminuye esta resistencia a la insulina así como la sed y ayuda a mantener la masa muscular³⁰. Así mismo se ha comprobado que esta medida no aumenta el riesgo de broncoaspiración respecto al ayuno clásico³¹.

De esta forma, los pacientes que vayan a ser sometidos a cistectomía radical son óptimos candidatos a esta medida, incluida con un alto grado de recomendación en la última guía clínica publicada por la Sociedad ERAS²⁰.

A.5. Medicación preanestésica

La cistectomía radical con derivación urinaria es un procedimiento quirúrgico que supone una fuente de ansiedad para el paciente, en especial cuando se acompaña de un estoma³². Junto con una adecuada información y educación al paciente, el empleo de ansiolíticos de vida media corta puede ser beneficioso en los pacientes sometidos a esta intervención²⁰.

A.6. Profilaxis tromboembólica

La incidencia de trombosis venosa profunda tras la cistectomía es aproximadamente del 5%³³. La profilaxis basada en el uso de heparina de bajo peso molecular, junto con medias compresivas y el empleo de dispositivos de compresión neumática intermitente ha demostrado reducir el riesgo en cirugía colorrectal²⁰. Así mismo, hay un alto nivel de evidencia de que la profilaxis tromboembólica prolongada (hasta 4 semanas postintervención) en pacientes oncológicos sometidos a cirugía pélvica reduce de forma significativa la incidencia de trombosis venosa profunda, comparada con su uso exclusivo intrahospitalario, sin aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas³⁴.

B. MEDIDAS INTRAOPERATORIAS

B.1. Anestesia regional

La anestesia epidural torácica (TEA) es una parte fundamental del programa Fast-Track, pues tiene la capacidad de reducir o eliminar las respuestas fisiológicas al estrés perioperatorio y por tanto reducir las complicaciones quirúrgicas y mejorar los resultados³⁵.

Consiste en la inyección de una solución anestésica en el espacio epidural que da lugar a un bloqueo simpático, analgesia y mínimo bloqueo motor. Al inyectarse en el espacio epidural, la distribución no es homogénea si no que avanza como en pequeños “canales paralelos” que existen a través de nervios, grasa y duramadre³⁶. Sus efectos dependen del nivel de punción y la extensión del bloqueo, así como de la solución inyectada.

El bloqueo producido por la anestesia epidural es un bloqueo segmentario y diferencial.

Es un bloqueo segmentario porque produce una interrupción de la transmisión nerviosa en los segmentos más cercanos al sitio de punción, disminuyendo a medida que nos alejamos de él. Gracias a que existe una congruencia entre el espacio vertebral puncionado y los segmentos de las raíces nerviosas comprometidas durante la cirugía, se logra un mejor efecto anestésico y analgésico, con un menor volumen y cantidad de fármaco y menor incidencia de efectos adversos como hipotensión, retención urinaria, bloqueo motor, etc³⁷. Es un bloqueo diferencial porque se produce un mayor nivel de bloqueo simpático que de bloqueo sensitivo y motor. Se debe a la mayor susceptibilidad al bloqueo que poseen las fibras nerviosas tipo C y B (información autonómica) respecto de las A α y A β (motoras).

Sus efectos sobre los distintos sistemas y órganos son los siguientes:

- Sistema cardiovascular: la activación simpática perioperatoria desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la isquemia miocárdica y el infarto. La TEA con anestésicos locales, por producir un bloqueo selectivo de las fibras simpáticas cardiacas, podría evitar estos efectos adversos derivados del estrés quirúrgico³⁸. Además, la inhibición del bloqueo simpático tendría otros efectos beneficiosos como una reducción en la demanda miocárdica de oxígeno, la presión capilar pulmonar y la presión en la arteria pulmonar (lo cual a su vez mejora la perfusión coronaria)³⁹.
- Hemostasia y fenómenos tromboticos: los eventos tromboembólicos se relacionan con un estado de hipercoagulabilidad iniciado durante la cirugía, favorecido principalmente por un menor retorno venoso secundario a la ventilación con presión positiva; el bloqueo neuromuscular y la activación del sistema simpático que provoca una inhibición de la fibrinólisis, una disminución de la antitrombina III y la activación de la agregación plaquetaria⁴⁰. La analgesia y anestesia epidural (AAE) disminuye este estado de hipercoagulabilidad al reducir la respuesta simpática y por tanto normalizar la cascada de la coagulación⁴¹; mejorar el retorno venosos y disminuir el dolor (lo que permite una deambulación más precoz que disminuiría la formación de coágulos).
- Función pulmonar: la morbilidad pulmonar postoperatoria se relaciona con el tipo de agente anestésico y alteraciones en la fisiología pulmonar.

El principal efecto de la cirugía mayor, tanto abdominal como torácica, es una disminución de la capacidad funcional residual (CRF), que se produce por una disfunción diafragmática, una disminución de la distensibilidad de la pared torácica y la inspiración limitada por el dolor. Otro efecto importante es la hipoxemia postoperatoria, que contribuye a la disfunción pulmonar y la isquemia miocárdica⁴². El empleo de la AAE con anestesia local ha demostrado reducir la hipoxemia⁴³, la neumonía y la depresión respiratoria⁴⁴ y el tiempo de intubación y estancia en UCI⁴⁵ cuando se compara con otros tipos de anestesia y analgesia. También mejora la función pulmonar postoperatoria, la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo⁴⁶.

- Función gastrointestinal: el íleo paralítico tiene importantes consecuencias sobre la morbilidad y la duración de la estancia hospitalaria después de la cirugía mayor⁴⁷. Su fisiopatología se relaciona fundamentalmente con el dolor abdominal y el estrés quirúrgico derivado de la actividad simpática. Por tanto, el bloqueo de estas fibras por la AAE intra y postoperatoria permitiría reducir el estrés y por tanto el efecto de la cirugía sobre la función intestinal³⁸. Muchos estudios han demostrado una más rápida recuperación de la función intestinal en pacientes sometidos a AAE que aquellos sometidos a otro tipo de anestesia y analgesia⁴⁸.
- Efecto sobre el sistema inmune: el acto quirúrgico, la anestesia, el dolor perioperatorio y el estrés psicológico son factores que provocan una depresión del sistema inmune que puede prolongarse por un periodo variable de tiempo. Se ha constatado que esta depresión es menor en pacientes sometidos a anestesia epidural comparados con grupos que reciben opioides⁴⁹.
- Respuesta al estrés quirúrgico: la respuesta al estrés quirúrgico, mediado por una activación simpática, provoca una liberación de mediadores neuroendocrinos y citoquinas que dan lugar a taquicardia, hipertensión, fiebre, inmunosupresión, hiperglucemia y catabolismo proteico. Esta respuesta comienza con el inicio de la anestesia general y dura hasta el 3º o 4º día del postoperatorio⁵⁰ y se relaciona temporalmente con la morbilidad postoperatoria⁵¹.

La anestesia y analgesia epidural son consideradas como seguras en cuanto a la aparición de efectos adversos posteriores al procedimiento, ya que sus complicaciones, aunque pueden ser graves, son poco frecuentes⁵².

En cistectomía radical, las guías actuales recomiendan el uso de TEA intra y postoperatoria, siendo esta medida una de las más presentes en la aplicación del protocolo Fast-Track²⁰. Estudios recientes han demostrado factible la realización de cistectomía radical con derivación urinaria mediante TEA sin necesidad de anestesia general^{53,54}.

B.2. Abordaje quirúrgico mínimamente invasivo

En cirugía abdominal y pélvica el abordaje quirúrgico mínimamente invasivo ha supuesto una reducción de la respuesta inflamatoria, el íleo postoperatorio, las complicaciones y los días de estancia hospitalaria cuando se compara con la cirugía abierta^{55, 47}.

La cistectomía radical con resección linfática pélvica mediante cirugía abierta continúa siendo el gold standard del tratamiento del cáncer vesical músculo-invasivo no-metastásico, pese a que la morbilidad es muy alta. Estudios recientes acerca del abordaje mínimamente invasivo muestran resultados variables: algunos encuentran menor pérdida hemática y días de estancia hospitalaria^{56,57}, mientras que otros encuentran menores tiempos hasta la alimentación enteral y menor consumo de analgésicos⁵⁸.

En cistectomía radical, sólo se recomienda el abordaje quirúrgico mínimamente invasivo en el contexto de ensayos clínicos hasta obtener resultados a largo plazo en pacientes oncológicos²⁰.

B.3. Drenajes quirúrgicos

En cirugía colorrectal el empleo o no de drenajes quirúrgicos no ha demostrado diferencias significativas en términos de fugas anastomóticas y resultados globales, por lo que pueden ser omitidos de forma segura³⁰. Sin embargo, no hay estudios específicos para la cistectomía radical y el riesgo de fuga urinaria puede hacer que los resultados obtenidos en cirugía colorrectal no sean aplicables en esta cirugía²⁰.

B.4. Profilaxis antibiótica

La Sociedad Europea de Urología considera la cistectomía como una cirugía "limpia-contaminada". La recomendación es, por tanto, una única dosis de una cefalosporina de 2º o 3º generación⁵⁹.

B.5. Fluidoterapia perioperatoria

La fluidoterapia perioperatoria se encarga de corregir las pérdidas hemáticas, el uso de fluidos de mantenimiento, la corrección de la deshidratación debida al ayuno y la preparación intestinal (en caso de que se realice). La práctica habitual llevaba muchas veces a una sobrecarga de volumen perioperatoria que podía causar edema generalizado (incluyendo el ámbito visceral), retrasar la recuperación de la motilidad gastrointestinal, dificultar la cicatrización tisular y aumentar las complicaciones cardiopulmonares⁶⁰. El edema pulmonar subclínico y en otros tejidos puede provocar una menor oxigenación tisular, lo que explicaría las complicaciones respiratorias. La hipoproteinemia se asocia con un enlentecimiento del vaciado gástrico, el retraso de la motilidad intestinal y por tanto una persistencia del íleo paralítico⁶¹.

En cirugía colorrectal se ha visto como una restricción de la fluidoterapia perioperatoria se asocia a una menor tasa de complicaciones postoperatorias⁶². En cistectomía radical se han publicado resultados favorables al empleo de una fluidoterapia restrictiva combinado con la infusión intraoperatoria continua de noradrenalina^{63,64}. En la actualidad, las guías clínicas defienden una fluidoterapia guiada por objetivos hemodinámicos²⁰.

B.6. Normotermia intraoperatoria

La hipotermia es el trastorno de la temperatura corporal que más frecuentemente presentan los pacientes quirúrgicos. Esto se debe tanto a la temperatura media del quirófano, que oscila entre los 20° y los 25°, como a la anestesia, ya sea general o regional (espinal o epidural), que altera la termorregulación corporal, haciéndola dependiente del ambiente externo. Consecuentemente se produce una disminución de la temperatura corporal intraoperatoria que da lugar a una estimulación del centro termorregulador con producción secundaria de cortisol y catecolaminas, aumentando la respuesta al estrés quirúrgico y por tanto aumentando la morbilidad.

Las alteraciones que produce la hipotermia son muchas:

- Escalofríos y activación simpática: producidos por una activación muscular involuntaria en respuesta al frío, son descritos por los pacientes como una de las experiencias más desagradables del postoperatorio inmediato. El aumento del metabolismo muscular da lugar a un aumento del consumo de oxígeno, que en pacientes de riesgo (cardiópatas, pacientes con patología pulmonar) puede suponer un factor de desequilibrio. También pueden simular convulsiones e interferir con el diagnóstico diferencial de pacientes con patología neurológica. La estimulación simpática favorece la isquemia miocárdica. En su tratamiento y prevención, el mejor fármaco es la meperidina⁶⁵.
- Alteraciones del sistema cardiovascular: diversos estudios han puesto de manifiesto la relación entre la hipotermia intraoperatoria moderada y el aumento de la respuesta adrenérgica de los pacientes que da lugar a una mayor morbilidad cardiovascular, especialmente en la población anciana, donde se ha visto que la incidencia postoperatoria de morbilidad cardíaca es mayor en aquellos que han sufrido hipotermia intraoperatoria que en aquellos donde se mantiene la normotermia^{66,67}.
- Cicatrización e infección: la hipotermia intraoperatoria moderada provoca una vasoconstricción que se traduce en un menor aporte de oxígeno, lo cual da lugar a alteraciones de la movilidad de los leucocitos y alteraciones en la función de los neutrófilos. El resultado es una menor producción de citoquinas (especialmente interleuquinas) que deteriora las defensas inmunológicas⁶⁸. La hipotermia intraoperatoria es por tanto un factor que retrasa la cicatrización y aumenta la incidencia de

infecciones de la herida quirúrgica⁶⁹. Esta relación también ha sido demostrada en pacientes sometidos a cirugía “limpia”⁷⁰.

- Coagulación: la hipotermia intraoperatoria moderada altera la función plaquetaria, disminuyendo la liberación de tromboxano A₂, y modifica las reacciones enzimáticas, impidiendo la formación del coágulo⁷¹.
- Farmacocinética: la hipotermia intraoperatoria moderada reduce la tasa metabólica del organismo, dando lugar a un aumento de la vida media de alguno de los fármacos empleados en la anestesia y una menor predictibilidad de sus efectos y las reacciones de los pacientes. Esto es especialmente importante en pacientes ancianos, que ya de por sí tienen una menor función hepática y renal. Las repercusiones clínicas varían según el fármaco (el atracurio parece ser menos dependiente de la temperatura que otros fármacos⁷²), la vía de administración y las comorbilidades asociadas del paciente.

La mejor forma lograr la normotermia es la prevención de las pérdidas de calor. Algunas de las medidas recomendadas son el uso de mantas de aire caliente en la mesa de operaciones, el empleo de fluidos intravenosos templados, la monitorización de la temperatura corporal del paciente en todas las intervenciones de duración mayor a 30 minutos y el tratamiento activo, tanto farmacológico como mediante mantas, si aparecen escalofríos en el postoperatorio⁷³.

Aunque el impacto del mantenimiento de la normotermia intraoperatoria no ha sido estudiado de forma específica en cistectomía radical, dados los buenos resultados obtenidos en cirugía colorrectal⁷⁴ y la similar fisiopatología de la hipotermia en ambas intervenciones, se recomienda el mantenimiento de la normotermia intraoperatoria²⁰.

C. MEDIDAS POSTOPERATORIAS

C.1. Sonda nasogástrica

Tradicionalmente la cirugía abdominal evitaba la ingesta oral temprana y empleaba la sonda nasogástrica como forma de acelerar la recuperación del peristaltismo; disminuir la distensión gástrica y acelerar el vaciado, aumentando así la comodidad del paciente; disminuir el riesgo de broncoaspiración; proteger las anastomosis realizadas y disminuir el riesgo de fuga y acortar la estancia hospitalaria.

Sin embargo, se ha demostrado que el empleo prolongado de la sonda nasogástrica no solo es inefectivo en la consecución de estos objetivos sino que además se relaciona con un mayor número de infecciones respiratorias,

fiebre y mayor retraso en la introducción de la nutrición enteral en cirugía mayor abdominal⁷⁵.

En cistectomía radical, Adamakis et al realizaron un estudio comparando el uso prolongado de la sonda nasogástrica o la retirada precoz, no encontrando diferencias significativas la tasa de complicaciones⁷⁶. Otros autores han publicado sus trabajos a cerca de la implementación del programa Fast-Track en cistectomía radical con una retirada precoz de la sonda nasogástrica (al final de la intervención), mostrando óptimos resultados en términos de morbilidad y estancia hospitalaria^{77,78}. Por tanto, se desaconseja el uso prolongado de sonda nasogástrica en pacientes sometidos a cistectomía radical²⁰.

C.2. Sondaje vesical

El uso en el postoperatorio de sondaje vesical se ha convertido en una rutina tras la cirugía mayor. Actualmente se recomienda el sondaje vesical un máximo de 48 h. en cirugía colónica y un máximo de 3 días en cirugía rectal baja⁷⁹.

No hay estudios que evalúen la duración óptima del sondaje en pacientes sometidos a cistectomía con reconstrucción ortotópica²⁰.

C.3. Prevención del íleo postoperatorio

Podemos definir el íleo postoperatorio como la ausencia de tolerancia oral a sólidos en el quinto día del postoperatorio, la necesidad de colocar SNG o la necesidad de interrumpir la dieta oral por distensión abdominal, náuseas o vómitos postoperatorios⁸⁰. Es una de las causas más comunes de retraso en la recuperación y de prolongación de los días de ingreso hospitalario⁸⁰ y contribuye al dolor postoperatorio, el malestar y la morbilidad pulmonar⁴⁷.

Son muchos los factores que lo provocan y favorecen: tipo de abordaje quirúrgico, grado de manipulación del contenido intestinal, duración del procedimiento y resección extensa⁸¹, la preparación mecánica intestinal y el uso prolongado de sonda nasogástrica⁸², los opiáceos, la excesiva fluidoterapia postoperatoria, etc.

Por otro lado, muchos son los factores que ayudan a su prevención y reducción: anestesia epidural, cirugía mínimamente invasiva, manejo delicado de los tejidos, evitar la sobrecarga de líquidos y la nutrición enteral temprana. Maffezzini et al⁸², vieron que el abandono de la preparación intestinal y ayuno preoperatorio, el control del dolor intra y postoperatorio mediante TEA, la prevención de la hipovolemia, hipotermia e hipoxemia, el evitar la administración de grandes cantidades de suero salino, la retirada precoz de la sonda nasogástrica y el comienzo precoz de la nutrición enteral suponía una disminución del íleo paralítico en pacientes sometidos a cistectomía radical.

También se han estudiado medidas específicas como es el uso del chicle, que en cirugía colorrectal ha demostrado ofrecer beneficios significativos en la recuperación de la motilidad intestinal⁸³.

En cistectomía radical, tanto Kouba⁸⁴ como Koupparis⁸⁵ han encontrado una mejoría significativa del tránsito intestinal con el uso del chicle pero sin mostrar una diferencia significativa en términos de estancia hospitalaria.

C.4. Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios

Las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) son uno de los problemas que más preocupan a los pacientes⁸⁶ y cuya incidencia, a pesar de las mejoras en técnicas anestésicas y quirúrgicas, sigue siendo constante, entre un 20 y un 30%⁸⁷.

Las consecuencias de las NVPO son numerosas: interrupción o retraso en la alimentación y medicación oral, hipovolemia e hipotensión ortostática, alteraciones electrolíticas, hemorragias, dehiscencia de suturas, aumento de la presión intraocular o intracraneal...

Los estímulos que las desencadenan son también muy variados y actúan por vías diferentes, lo cual es importante de cara al manejo de las NVPO.

Clásicamente se ha descrito tres factores de riesgo: los relacionados con el propio paciente, los relacionados con la técnica anestésica y los relacionados con la intervención quirúrgica:

- Relacionados con el paciente: son factores de riesgo el sexo femenino, el ser no fumador y la historia previa de NVPO o de cinetosis⁸⁸.
- Relacionados con la técnica anestésica: el riesgo es mayor en anestesia general comparada con la regional⁸⁹. Dentro de la anestesia general, el riesgo es más elevado en aquellos pacientes sometidos a anestesia general balanceada (mantenimiento con agentes inhalatorios, como el óxido nitroso) que en aquellos sometidos a anestesia general intravenosa pura⁹⁰ (probablemente debido al efecto antiemético del propofol). El uso de opioides también se relaciona con mayor incidencia de NVPO.
- Relacionados con la técnica quirúrgica: la incidencia de NVPO varía según el tipo, la localización y la duración de la cirugía. Recientemente se ha cuestionado que el tipo de cirugía sea un verdadero factor de riesgo per se, ya que las diferencias observadas en los distintos tipos de cirugía podrían deberse a las diferentes características de los pacientes o las técnicas anestésicas empleadas en cada tipo de cirugía. En cambio sí se ha relacionado la duración de la cirugía con la incidencia de las NVPO⁹¹.

La escala más ampliamente utilizada para estratificar a los pacientes según el riesgo que presentar NVPO es la escala de Apfel⁹² que en base a cuatro factores (sexo femenino, antecedentes de NVPO o cinetosis, no fumador y uso de opiáceos postoperatorios) clasifica a los pacientes en riesgo bajo (0 o 1), moderado (2) o alto (3 o 4).

Los fármacos que disponemos para prevenir y tratar las NVPO son los siguientes:

- Antagonistas dopaminérgicos D2: el principal fármaco de este grupo es el droperidol, con la mejor relación coste-efectividad⁹³.
- Corticosteroides: la dexametasona se ha demostrado eficaz en la prevención de las NVPO⁹⁴.
- Antagonistas de los receptores de serotonina (HT3): el ondasetrón es útil en la prevención de las NVPO⁹⁵.
- Antagonistas neuroquinérgicos (NK1): el único admitido en la actualidad para la profilaxis de las NVPO es el aprepitant⁹⁶.

El abordaje de las NVPO debe ser un abordaje multimodal, combinando medidas generales con profilaxis farmacológica⁹⁷. Entre las medidas generales se encuentra el uso de anestesia regional en vez de general, el uso de propofol en la inducción y mantenimiento, evitar el óxido nítrico y los agentes halogenados en pacientes de alto riesgo, etc. La profilaxis farmacológica puede realizarse mediante el empleo de un solo fármaco o combinación de varios, según el riesgo del paciente. En pacientes de bajo riesgo se tiende a la monoterapia, mientras que el uso de varios fármacos se puede emplear en pacientes de riesgo moderado y es de elección en pacientes de alto riesgo⁹⁴. En caso de que aparezcan NVPO, su manejo dependerá de si se ha hecho o no profilaxis farmacológica y el tipo de fármacos que se hayan empleado en la misma⁹⁸.

C.5. Analgesia postoperatoria

El uso de analgesia postoperatoria ayuda a reducir la respuesta al estrés y las complicaciones cardiopulmonares, la preservación de la actividad muscular normal de las extremidades inferiores y la disminución de las complicaciones postoperatorias⁹⁹. También es fundamental para permitir la deambulación precoz.

La analgesia epidural torácica es uno de los métodos más empleados en la actualidad para el control del dolor postoperatorio en cirugía torácica y abdominal mayor¹⁰⁰ gracias a las ventajas que se le atribuyen, como la mejor calidad de la analgesia o una mayor satisfacción de los pacientes. En cirugía abierta colorrectal, donde el empleo de anestesia y analgesia epidural postoperatoria ha demostrado disminuir la respuesta al estrés, el íleo y las complicaciones cardiopulmonares¹⁰¹, las actuales guías recomiendan el mantenimiento de la TEA en el postoperatorio entre 48 y 72h³⁰. Dada la semejanza entre la cirugía rectal baja y la cistectomía radical en términos de trauma quirúrgico y dolor postoperatorio, las guías actuales también recomiendan el mantenimiento de la TEA hasta 72h. tras la cistectomía radical²⁰. Los óptimos resultados de la aplicación del protocolo Fast-Track en

cistectomía radical dependen en gran medida de una adecuada analgesia postoperatoria²⁰.

C.6. Deambulación precoz

La movilización activa temprana en pacientes sujetos al programa Fast-Track mejora la función pulmonar y la saturación de oxígeno y disminuye la pérdida de masa muscular, las complicaciones respiratorias y tromboembólicas¹⁰², con lo cual se debe recomendar en pacientes sometidos a cistectomía radical²⁰.

La deambulación precoz requiere de un adecuado tratamiento del dolor y una coordinación del personal sanitario.

C.7. Nutrición enteral precoz

El manejo clásico de los pacientes incluía la dieta absoluta como medida para prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios y facilitar la cicatrización de la anastomosis. Sin embargo se ha visto que la nutrición enteral precoz es segura y tolerada por la mayoría de los pacientes¹⁰³. Además presenta importantes ventajas como acortar la duración del íleo, acelerar la recuperación de la función intestinal y disminuir las alteraciones del balance nitrogenado. También mejora el estado nutricional global de los pacientes en el postoperatorio, reduciendo las infecciones, la respuesta catabólica a la cirugía y por tanto la morbilidad general, al compararla con la nutrición parenteral¹⁰³. Estudios en cirugía colorrectal no han mostrado diferencias en términos de morbilidad ni fuga anastomótica entre la nutrición parenteral tradicional y la enteral temprana³⁰ e incluso se ha demostrado una menor incidencia de dehiscencia anastomótica, infección de la herida, neumonía y otras complicaciones¹⁰⁴.

Roth et al realizaron un estudio prospectivo sobre 159 pacientes sometidos a cistectomía radical con derivación urinaria que mostró importantes desventajas de la nutrición parenteral total con respecto a la nutrición enteral precoz, con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias, especialmente infecciosas y mayor coste económico¹⁰⁵.

La nutrición enteral precoz es una de las medidas más frecuentemente aplicada en los estudios examinados para este trabajo^{77,78,82,106}.

C.8 Auditoría

Las cuatro funciones principales de la auditoría son:

- Medir los resultados clínicos (morbilidad, días de estancia hospitalaria, etc.)
- Medir los resultados no clínicos (coste-efectividad, satisfacción de los pacientes).
- Medir el cumplimiento del protocolo Fast-Track.
- Mantener el protocolo tan dinámico como sea posible.

La efectividad de la auditoría es mayor cuando el grado de adherencia a la medida recomendada es baja¹⁰⁷. En tanto que el cumplimiento de protocolo Fast-Track en cirugía colorrectal está en torno al 60%, el cumplimiento de la auditoría es un factor clave para la correcta aplicación del protocolo¹⁰⁸.

VI. CONCLUSIONES

El programa Fast-Track o rehabilitación multimodal ha demostrado mejorar los resultados en múltiples cirugías, incluyendo la cistectomía radical, donde se ha objetivado un menor número de complicaciones y una menor estancia hospitalaria.

Maffezzini aplicó 6 de los 22 ítems en 71 pacientes sometidos a cistectomía radical, presentando una menor tasa de complicaciones y estancia hospitalaria. Por su parte, Arumainayagam publicó sus resultados tras la implantación del protocolo Fast-Track con 7 de las 22 medidas, objetivando una disminución de la estancia hospitalaria y Pruthi, aplicando 9 de los 22 ítems, mostró también en su trabajo una mejora de los resultados postoperatorios.

Obtener evidencia científica en cistectomía radical es más complejo que en otras disciplinas debido a la escasez de bibliografía disponible y a la falta de uniformidad a la hora de aplicar las medidas del protocolo, de forma que los beneficios de programa Fast-Track completo permanecen desconocidos. Por otra parte, muchos estudios presentan limitaciones por la metodología empleada (retrospectivos, no randomizados, etc.).

A pesar de ello, el grado de recomendación de todas las medidas, excepto la retirada de los drenajes quirúrgicos y el sondaje vesical, es alta pues aunque objetivamente sólo se ha encontrado evidencia científica a cerca de 6 ítems (no preparación de la mecánica intestinal, abordaje mínimamente invasivo, fluidoterapia perioperatoria, sonda nasogástrica, prevención del íleo postoperatorio y prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios), la experiencia en otras cirugías (principalmente colorrectal) permite recomendarlos con seguridad.

Estudios prospectivos multicéntricos utilizando una base de datos centralizada podrían ayudar a resolver las cuestiones más controvertidas tales como los drenajes quirúrgicos y el sondaje vesical y los beneficios reales del programa completo en términos de morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria y costes. La Sociedad ERAS ha creado un grupo dedicado al desarrollo del protocolo Fast-Track en procedimientos urológicos mayores, comenzando por la cistectomía radical, con el propósito de evaluar de forma prospectiva cohortes de pacientes cistectomizados siguiendo una guía clínica estandarizada.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española contra el Cáncer. [Página web en Internet]. [Citado 01 Jun 2015]. Disponible en: <https://www.aecc.es/>
2. Estado de salud de la población aragonesa, sus determinantes y las actuaciones del departamento salud y consumo 2010. [Página web en Internet]. [Citado 01 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.aragon.es/estáticos/gobiernoaragón/temas>.
3. Globocan 2012. International Agency for research on Cancer. [Página web en Internet]. [citado 01 Jun 2015]. Disponible en: [http:// www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr).
4. Centro nacional de Epidemiología, Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por Cáncer en España. [Página web en Internet]. [Citado 1 Jun 2015]. Disponible en <http://cne.isciii.es>
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
9. 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 Dec;22(12):1435-48.
10. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, Grignon DJ, Hofstadter F, Lopez-Beltran A, Epstein JI. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. *WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.

11. 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.
12. 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.
13. Lawrentschuk N.,Colombo R.,Hakenberg O.W.,Lerner S.P.Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer.*Eur Urol* 2010;57:983-1001
14. 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.
15. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78:606-17.
16. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2010 Aug;29(4): 434e40.
17. Ansari D, Gianotti L, Schroder J, Andersson R. Fast-track surgery: procedurespecific aspects and future direction. *Langenbeck's Archives of Surgery e Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 2012 Jan;398(1):29e37.
18. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, von Bodman C, Brock M, Noldus J, Palisaar J. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. *Int J Urol.* 2014 Feb;21(2):143-9.
19. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):189-98
20. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, Kassouf W, Muller S, Baldini G, Carli F, Naesheimh T, Ytrebo L, Revhaug A, Lassen K, Knutsen T, Aarsether E, Wiklund P, Patel HR. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. 2013 Dec;32(6):879-87.

21. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
22. 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.
23. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010 Jul-Aug;34(4):378-86.
24. Munbauhal G1, Drouin SJ, Mozer P, Colin P, Phé V, Cussenot O, Rouprêt M. Malnourishment in bladder cancer and the role of immunonutrition at the time of cystectomy: an overview for urologists. *BJU Int*. 2014 Aug;114(2):177-84
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Shafil M.,Murphy D.M.,Donovan M.G.,Hickey D.P.Is mechanical bowel preparation necessary in patients undergoing cystectomy and urinary diversion? *BJU int* 2002;89:879-881
29. Xu R.,Zhao X.,Zhong Z.,Zhang L.No advantage is gained by preoperative bowel preparation in radical cystectomy and ileal conduit:a randomized controlled trial of 86 patients.*Int Urol Nephrol* 2010;42:947-950
30. Nygren J1, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):801-16
31. 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.

32. Palapattu GS, Haisfield-Wolfe ME, Walker JM, BrintzenhofeSzoc K, Trock B, Zabora J, et al. Assessment of perioperative psychological distress in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *The Journal of Urology* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1814e7.
33. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *European Urology* 2007 Feb;51(2):397e401
34. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart (British Cardiac Society)* 2010 Jun;96(11): 879e82.
35. Grass JA. The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North America*. 2000;18:407-428
36. Hogan Q. Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:150-156.
37. Wu C, Thomsen R. Effect of postoperative epidural analgesia on patient outcomes. *Tech Reg Anaesth Pain Med*. 2003;7:140-147
38. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiology*. 1995;82:1474–1506.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Reeder MK, Muir AD, Foex P, et al. Postoperative myocardial ischemia: temporal association with nocturnal hypoxaemia. *Br J Anaesth*. 1991;67:626–631.

43. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, et al. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987;66:729-36.
44. Orr JE, Lowe GD, Nimmo WS, et al. A haemorheological study of lignocaine. *Br J Anaesth*. 1986;58:306–309
45. 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.
46. Benhamaou D,, Samii K, Noviant Y. Effect of analgesia on respiratory function after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1983;27:22-5.
47. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: A preventable event. *Br J Urol*. 2008;87:1480-93.
48. Freise H, Van Aken AH. Risk and benefits of thoracic epidural analgesia. *BMJ*. 2011;11:1-10.
49. Waurick R, Van Haken H. Update in thoracic epidural anaesthesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2005;19:201-213.
50. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87:62–72
51. Moraca RJ, Sheldom DG, Thirlby RC. The role of epidural analgesia and anesthesia in surgical practice. *Ann Surg*. 2003;238:663–673.
52. Bauer M, George JE, Seif J, Farag E. Recent advances in epidural analgesia. *Anesthesiology Research and Practice*. 2012;6:1-14.
53. Friedrich-Freksa M, Schulz E, Nitzke T, Wenzel O, Popken G. Cystectomy and urinary diversion in the treatment of bladder cancer without artificial respiration. 2012 Sep-Oct;38(5):645-51.
54. Karl A, Schneevoigt B, Weninger E, Grimm T, Stief C. Feasibility of radical cystectomy in exclusive spinal and/or epidural anaesthesia. 2013 Oct;31(5):1279-84
55. Schuster T, Montie J. Postoperative ileus after abdominal surgery. *Urology*. 2002 ;59:465-71.

56. Galich A, Sterrett S, Nazemi T, Pohlman G, Smith L, Balaji KC. Comparative analysis of early perioperative outcomes following radical cystectomy by either the robotic or open method. *JLS*. 2006 Apr-Jun;10(2):145-50.
57. Taylor GD, Duchene DA, Koeneman KS. Hand assisted laparoscopic cystectomy with minilaparotomy ileal conduit: series report and comparison with open cystectomy. *J Urol*. 2004 Oct;172 (4 Pt1):1291-6.
58. Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco C, Terrone C, Scarpa RM. Open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: results of a prospective study. *J Endourol*. 2007 Mar;21(3):325-9.
59. Stenzl A, Cowan N.C, De Santis M, Kuczyk M, Merseburger A.S, Ribal M.J, Sherif A, Witje J.A. Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico. European Association of Urology 2010.
60. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance of recovery og gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1812-8.
61. 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.
62. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications:comparasion of two perioperative fluid regimens. A randomized assessorblinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238:641-8.
63. Wuethrich PY1, Burkhard FC, Thalmann GN, Stueber F, Studer UE. Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2014 Feb;120(2):365-77
64. Burkhard FC1, Studer UE2, Wuethrich PY3. Superior functional outcome after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution with restrictive intraoperative fluid management: a followup study of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2015 Jan;193(1):173-8
65. Witte JD, Sessler DI. Perioperative shivering. Physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002;96:467-484

66. De la Cruz Pérez C, Estecha 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 Anesthesiol Reanim* 1999;46:4-8.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Fernández Meré L-A, Álvarez Blanco M. Management of peri-operative hypothermia. *Rev. Esp. Anesthesiol Reanim*. 2012;59:379-389
74. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced ; Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World Journal of Surgery* 2013 Feb;37(2):259e84.
75. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(3): CD004929.

76. Adamakis I, Tyritzis SI, Koutalellis G, Tokas T, Stravodimos KG, Mitropoulos D, Constantinides CA. Early removal of nasogastric tube is beneficial for patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Int Braz J Urol*. 2011 Jan-Feb;37(1):42-8.
77. 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;210:93–9.
78. Donat SM, Slaton JW, Pisters LL, Swanson DA. Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion. *J Urol* 1999;162:1599–602.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.

87. Apfel C, Roewer N, Kortila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(8):921-928.
88. Apfel C, Roewer N. Risk Assessment of Postoperative Nausea and Vomiting. *Int Anaesthesiol Clin*. 2003;41(4):13-32.
89. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999; 91(1):109-118.
90. 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.
91. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth*. 2004;51(4):326-341.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs*. 2009;69(13):1853-7.
97. 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
98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. Carli F, Kehlet H, Baldini G, Steel A, McRae K, Slinger P, et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2010 JanFeb;36(1):63e72.
102. Mynster T, Jensen LM, Jensen FG, et al. The effect of posture on late postoperative oxygenation. *Anaesthesia.* 1996;51:225-7.
103. 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.
104. 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
105. 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.
106. Arumainayagam N, McGrath J, Jefferson KP, Gillatt DA. Introduction of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *BJU Int* 2008;101:698–701.
107. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2012;6:CD000259.
108. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Archives of Surgery* 2011 May;146(5):571e7