



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

**“ESTUDIO DE LA RESPUESTA A LA PREHABILITACIÓN EN  
PACIENTES INTERVENIDOS DE CISTECTOMIA RADICAL”**

**“STUDY OF THE RESPONSE TO PREHABILITATION IN  
PATIENTS TREATED WITH RADICAL CYSTECTOMY”**

**Autora**  
Sara Suñer García

**Director**  
Javier Longás Valién

Facultad de Medicina  
2017

## **ÍNDICE**

<b><u>RESUMEN</u></b> .....	<b>4</b>
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>1.-INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>6</b>
<i>1.1.- Cáncer de vejiga.....</i>	<i>7</i>
1.1.1.-Epidemiología.....	7
1.1.2.-Factores de riesgo .....	7
1.1.3.-Importancia de la cirugía y criterios de neoadyuvancia.....	8
<i>1.2.-Cirugía bajo programas de recuperación intensificada.....</i>	<i>10</i>
1.2.1.-Los principios básicos del programa.....	13
1. 2.1.1.-Cirugía electiva en las mejores condiciones posibles .....	13
1. 2.1.2.- Optimización del periodo peri e intraoperatorio .....	13
1. 2.1.3.- Optimización de la rehabilitación/recuperación postoperatoria.....	14
<i>1.3.-Complicaciones periooperatorias .....</i>	<i>15</i>
1.3.1.-Factores de riesgo para el desarrollo de morbi-mortalidad postoperatoria .....	15
1. 3.2.- Comorbilidades destacadas.....	17
<i>1.4.-Prehabilitación como parte de la rehabilitación multimodal y su importancia e impacto en la recuperación de los pacientes tras la cirugía.....</i>	<i>18</i>
1. 4.1.-Beneficios de los programas de rehabilitación multimodal .....	18
1.4.2.-Criterios de inclusión en los programas de rehabilitación multimodal.....	21
1.4.3.-Intervención preoperatoria y prehabilitación.....	22
1.4.3.1.-Prehabilitación funcional .....	22
1.4.3.2.-Valoración y adecuación del estado nutricional .....	24
1.4.3.3.-Valoración del estado emocional e intervención sobre las alteraciones de la esfera psico-emocional .....	27
<b><u>2-HIPÓTESIS</u></b> .....	<b>29</b>
<b><u>3-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u></b> .....	<b>31</b>
<b><u>4.-MATERIAL Y MÉTODO</u></b> .....	<b>33</b>
<i>4.1.-Criterios de inclusión y exclusión.....</i>	<i>34</i>
<i>4.2.-Consentimiento informado.....</i>	<i>35</i>
<i>4.3.-Variables recogidas.....</i>	<i>35</i>
<i>4.4.-Programa de Prehabilitación.....</i>	<i>36</i>
4.4.1.-Consulta preanestésica.....	36
4.4.2.-Evaluación de la capacidad funcional.....	37
4.4.3.-Evaluación del estado nutricional y cognitivo .....	38
4.4.4.-Prehabilitación trimodal .....	38

4.4.4. 1.-Programa de ejercicios .....	38
4.4.4. 2.-Soporte nutricional .....	39
4.4.4. 3.-Terapia cognitiva.....	41
4.4.5.-Consejo de caminar y ejercicios respiratorios.....	41
4.4.6.-Metodología estadística .....	42
<b>5.-RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>6.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>54</b>
6.1.- <i>Beneficios de la prehabilitación trimodal .....</i>	55
6.2.- <i>Factores que predicen un alargamiento de la estancia, complicaciones y factores relacionados.....</i>	56
6.3.- <i>Niveles de hemoglobina y complicaciones asociadas .....</i>	58
6.4.- <i>Ejercicio y repercusiones hemodinámicas .....</i>	59
6.5.- <i>Adaptaciones fisiológicas al esfuerzo .....</i>	61
6.6.- <i>Nutrición perioperatoria y la relevancia de hipoproteinemia en cáncer y complicaciones postoperatorias. ....</i>	62
6.7.- <i>Mindfulness y sistema inmunológico.....</i>	62
<b>7 .- CONCLUSIONES.....</b>	<b>64</b>
<b>8.-BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>66</b>

## **RESUMEN**

Las neoplasias de vejiga son el segundo cáncer más común del tracto urinario, íntimamente relacionado con el consumo de tabaco y la exposición a ciertos carcinógenos de exposición ocupacional. El tratamiento del cáncer de vejiga invasivo es muy agresivo, basándose en quimioterapia multifarmacológica seguida de cistectomía radical y derivación urinaria. Sus complicaciones post-quirúrgicas son un problema importante debido a la elevada estancia hospitalaria y la morbimortalidad postquirúrgica.

Como medida para intentar disminuir las complicaciones post quirúrgicas e intentar mejorar el estado de los pacientes antes de la intervención, se han desarrollado los programas de prehabilitación anestésica. Este programa, a través de una intervención trimodal, basada en una serie de ejercicios físicos, refuerzo nutricional y control de la ansiedad y depresión, intenta mejorar el estado funcional de los pacientes previo a la cirugía para así poder recuperar sus valores previos en un periodo más corto de tiempo.

Para evaluar la eficacia de este programa en cistectomía radical en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, se diseñó un estudio longitudinal prospectivo de pacientes que iban a ser sometidos a cistectomía radical. El estudio incluyó 22 pacientes: 11 en el grupo prehabitado y 11 en el grupo control. Todos los pacientes del grupo prehabitado completaron el programa. Todos los pacientes fueron intervenidos siguiendo el protocolo de recuperación intensificada establecido en los servicios de urología y anestesia y todos fueron intervenidos por el mismo equipo de urólogos y anestesiólogos. En todos los casos la anestesia perioperatoria se basó en analgesia perineural. Se estudiaron variables como los valores de hemoglobina, lactato perioperatorio, distancia en el test de los 6 minutos de marcha, días de estancia hospitalaria o complicaciones post operatorias.

Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a comorbilidades, enfermedad y riesgo ASA. En los resultados, se han hallado diferencias estadísticamente significativas en todas las variables estudiadas, lo que demuestra que los programas de prehabilitación mejoran la capacidad funcional, nutricional y psíquica del paciente y aceleran su recuperación.

No obstante, son necesarios estudios con un mayor numero de pacientes para confirmar los resultados obtenidos en este.

Palabras clave: prehabilitación - rehabilitación multimodal - cancer de vejiga - capacidad funcional- hemoglobina preoperatoria

## **ABSTRACT**

Bladder cancer is the second most common urinary cancer, it is highly related to tobacco and to the exposition to some work carcinogens. The invasive bladder cancer treatment is very aggressive, based in chemotherapy plus radical cystectomy and urinary diversion. Its post surgical complications are a big problem due to the high morbimortality and the lenght of the hospital stay,

As a way to try to reduce the post surgical complications and to improve the patients physical conditions before surgery, some programs have been developed, such as the anesthetic prehabilitation program. This program, based on a trimodal intervention with exercise, nutritional reinforcement intervention and cognitive performance with anxiety and depression symptoms control, tries to improve the patients functional capacity before surgery so they will be able to recover from surgery and get to their basal levels in a shorter time.

To evaluate the efficacy of the trimodal prehabilitation program in radical cystectomy in HCU Lozano Blesa, a longitudinal prospective study in patients diagnosed with invasive bladder cancer has been designed. The study had 22 patients: 11 were included in the prehabilitation group and 11 in the non-prehabilitation group. All patients in the prehabilitation group completed the program. All patients were treated following the enhanced recovery after surgery program established in the urology and anesthesia departments and all of them were operated by the same team of surgeons and anesthesiologists. In all cases perineural anesthesia was used. The studied variables were haemoglobin levels, perioperative lactate, distance in the 6 minute walk test, lenght of hospital and ICU stay and post surgical complications.

Both groups were homogeneous in terms of comorbidities and ASA scale. The results have shown statistically significative differences in all the studies variables. This results prove that trimodal prehabilitation programs improve patients functional, nutritional and psychological capacity and accelerate their recovery.

However, more studies with a larger number of patients are needed to confirm the results shown in this study.

**Key words:** prehabilitation- multimodal rehabilitation - bladder cancer - functional capacity - preoperative haemoglobine.

# **1.-INTRODUCCIÓN**

## **1.1.- Cáncer de vejiga**

### **1.1.1.-Epidemiología**

Las neoplasias de vejiga se encuentran entre los crecimientos anómalos más comunes que afectan al ser humano, siendo el segundo cáncer más común del tracto genitourinario con aproximadamente 357.000 nuevos casos al año en todo el mundo (274.000 hombres y 83.000 mujeres).<sup>1</sup>

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial representa el 10,1% de las neoplasias en varones y el 2,5% en mujeres.<sup>2</sup> En España se diagnostican unos 12.200 casos anuales y en Estados Unidos se prevén 80.000 nuevos casos este año, de los cuales 18.000 terminarán falleciendo por esta causa.<sup>4</sup>

Entre los hombres es el cuarto cáncer más frecuente después de los cánceres de próstata, pulmón y colorectales. Entre las mujeres el cáncer de vejiga es el octavo cáncer más frecuente.

La edad media para el diagnóstico aproximadamente es de 65 años y se da sobre todo en países desarrollados, como Europa (sobre todo en el Sur y Este de Europa, donde es más frecuente el hábito de fumar), Norte América y Australia. Se presenta dos veces más en los caucásicos que en los afroamericanos.<sup>1,2</sup>

En condiciones normales, la vejiga, la pelvis renal, los uréteres y la uretra proximal están revestidos con una membrana mucosa especializada conocida como epitelio de transición (urotelio). La mayoría de los cánceres que se forman en la vejiga, la pelvis renal, los uréteres y la uretra proximal son carcinomas de células de transición (carcinomas uroteliales) que derivan del epitelio de transición.<sup>3</sup> En especial en la vejiga, el 90-93% de los cánceres son de estirpe urotelial. Otras variedades histológicas incluyen el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma.<sup>4</sup>

### **1.1.2.-Factores de riesgo**

Los factores de riesgo profesional y medioambiental están muy relacionados con la etiopatogenia del cáncer de vejiga. Un 70-75% de los casos de cáncer de vejiga se

pueden atribuir al consumo de tabaco, y hasta un 20-30% a exposiciones ocupacionales.<sup>5</sup>

Se piensa que los agentes causantes del tabaco como factor de riesgo son el alfa y betanaftolámico, derivados de la nicotina del cigarro, que se secretan en la orina de los fumadores aumentando este tipo de enfermedad 2,5 veces<sup>1</sup>

La exposición ocupacional se relaciona con obreros químicos relacionados con el tinte, caucho, petróleo, pinturas, hidrocarburos, industria textil, pesticida, cuero e industrias de impresión. El riesgo en ellos aumenta en 5,5 veces la probabilidad de presentar esta patología.<sup>1,7</sup>

Los carcinógenos de riesgo profesional incluyen difenildiamina, betanaftolámico y 4 aminobiphenyl. La adición del factor ocupacional más el tabaco hacen multiplicar el riesgo hasta 11.7 veces.<sup>7</sup>

Otros factores de riesgo documentados son:

- Mutaciones genéticas<sup>6</sup>
  - Mutación de *HRAS* (síndrome de Costello, síndrome osteo-facio-cutáneo).
  - Mutación de *Rb1*.
  - Mutación de *PTEN/MMAC1* (síndrome de Cowden).
  - Fenotipo de acetilador lento de *NAT2*.
  - Fenotipo anulador de *GSTM1*.
- Determinados agentes quimioterápicos: tratamiento con ciclofosfamida, ifosfamida o radiación dirigida a la pelvis para otras neoplasias malignas<sup>5,6,7</sup>
- Exposición al arsénico<sup>6</sup>
  - Arsénico en agua de pozo.
  - Compuestos inorgánicos de arsénico (arseniuro de galio).
- Infecciones crónicas de la vejiga, como la infección por el parásito Schistosoma, principal causante del carcinoma de células escamosas de vejiga, aunque en España no existe incidencia apenas de esta infección<sup>5,6</sup>.

### 1.1.3.-Importancia de la cirugía y criterios de neoadyuvancia

El cáncer de vejiga se divide en enfermedad con invasión muscular y enfermedad sin invasión muscular de acuerdo con el grado de invasión del músculo detrusor de la vejiga.<sup>9</sup>

El tratamiento estándar para los pacientes de cáncer de vejiga con invasión muscular cuyo objetivo es la curación consiste en quimioterapia multifarmacológica neoadyuvante con base en cisplatino, seguida de cistectomía radical y derivación urinaria o radioterapia con quimioterapia simultánea en el caso de que sea imposible su extirpación.<sup>9</sup>

La cistectomía radical se acompaña de disección de los ganglios linfáticos pélvicos e incluye la extirpación de la vejiga, los tejidos perivesicales, la próstata y las vesículas seminales en los hombres y la extirpación del útero, las trompas de Falopio, los ovarios, la pared vaginal anterior y la uretra en las mujeres.<sup>8</sup>

Solo con el tratamiento quirúrgico, la tasa de supervivencia a 5 años es de un 40-50% cuando existe extensión extravesical y de un 15-30% cuando existe invasión ganglionar. Las recurrencias a distancia son más frecuentes que las locorregionales, (20-50% versus 5-15% de los casos), con lo cual se sugiere que la administración de la quimioterapia perioperatoria podría mejorar estos resultados<sup>10</sup>.

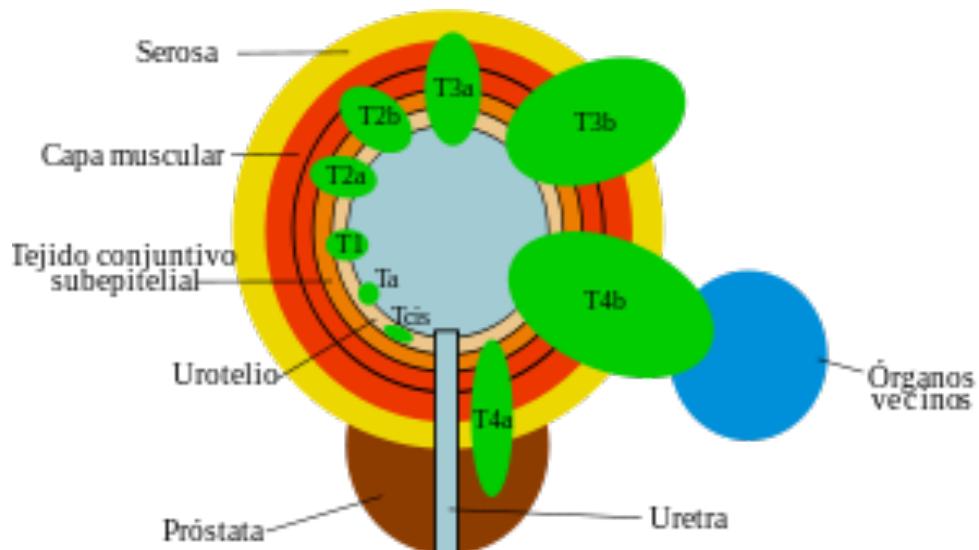
	<b>ADYUVANTE</b>	<b>NEOADYUVANTE</b>
<b>VENTAJAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento temprano de la enfermedad micrometastática</li> <li>• Indicación basada en el estadioje patológico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento mas temprano de la enfermedad micrometastática</li> <li>• Valoración "in vivo" de la respuesta a la quimioterapia</li> <li>• Preservación vesical</li> <li>• Conversión de tumores avanzados en resecables</li> <li>• Importancia pronóstica de la respuesta a la quimioterapia</li> </ul>
<b>DESVENTAJAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peor tolerancia a la quimioterapia</li> <li>• Riesgo de crecimiento tumoral acelerado post-cistectomía</li> <li>• Inexistencia de óptimos marcadores de riesgo pronóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación basada en el estadioje clínico</li> <li>• Retraso del tratamiento local</li> <li>• Riesgo de nuevos tumores en vejigas preservadas</li> <li>• Inexistencia de óptimos marcadores de riesgo pronóstico</li> </ul>

**Figura 1.** Ventajas y desventajas de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

Los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante son reducir el tamaño del tumor facilitando la resección quirúrgica completa y erradicar la presencia de micrometástasis a distancia, mejorando así la supervivencia de los pacientes.

La administración de quimioterapia en forma neoadyuvante tiene varias ventajas como son la mejor tolerancia, permitir la evaluación en vivo de la sensibilidad a la quimioterapia y de la respuesta a esta, la cual tiene un importante valor pronóstico.<sup>11</sup>

En resumen, la administración de quimioterapia neoadyuvante estará indicada en cánceres de vejiga con invasión muscular. En términos de estadiaje, esta invasión correspondería a un estadio II (T2a o T2b, N0, M0): El cáncer ha crecido hacia la capa muscular gruesa de la pared de la vejiga, pero no ha traspasado completamente el músculo para llegar a la capa de tejido adiposo que rodea la vejiga (T2). Además, todavía no se ha propagado a ganglios adyacentes, y no hay metástasis objetivables.<sup>12, 11</sup>



**Figura 2.** Estadios del cáncer de vejiga según las estructuras invadidas.

### 1.2.-Cirugía bajo programas de recuperación intensificada.

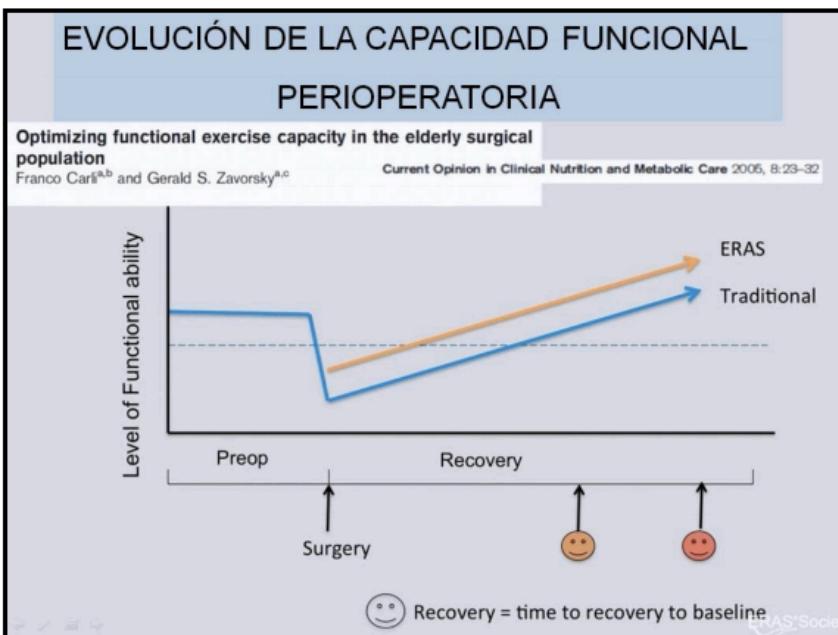
La rehabilitación multimodal quirúrgica, también denominada en inglés Fast-track Surgery o Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), constituye la aplicación de una serie de medidas y estrategias perioperatorias destinadas a aquellos pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico con el objetivo de optimizar la recuperación y disminuir la respuesta al estrés quirúrgico, tanto físico como psicológico y así disminuir significativamente las complicaciones y la mortalidad.

Durante los últimos años, los pacientes intervenidos quirúrgicamente han experimentado los importantes efectos beneficiosos derivados de los avances que han tenido lugar en el ámbito de la anestesia, el control del dolor, la cirugía mínimamente invasiva y la asistencia perioperatoria en su conjunto. No obstante, aun ciñendo nuestra actuación de acuerdo a los protocolos, seguimos encontrando un elevado riesgo significativo de morbilidad y hospitalización prolongada en determinados pacientes. Esto suele ser debido al número cada vez más elevado de procedimientos quirúrgicos mayores y a la realización de un número de intervenciones también cada vez mayor en pacientes de edad avanzada, lo que obliga a seguir mejorando los resultados obtenidos en el postoperatorio<sup>13,14</sup>.

Para mejorar esto se precisan actuaciones multimodales y, al igual que la cirugía mayor ambulatoria mostró su seguridad en procedimientos rutinarios incluso de riesgo elevado, las investigaciones en fast-track han ido evaluando técnicas aplicadas a intervenciones más graves y en sujetos de mayor edad y riesgo quirúrgico, fundamentalmente en procedimientos de cirugía abdominal. Los puntos básicos en los que se fundamentan estas intervenciones han sido progresivamente sometidos a estudios aleatorizados para valorar sus posibles beneficios, así como su seguridad, costes y la satisfacción de los pacientes.<sup>19</sup>

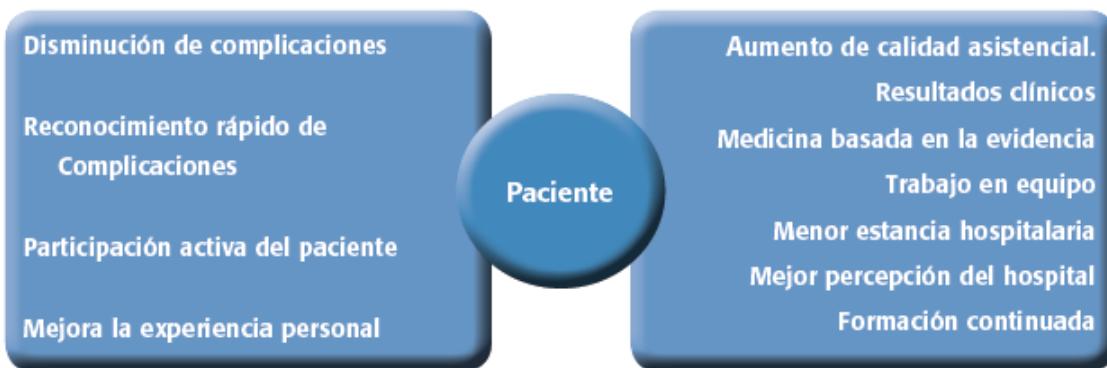
Si se estudia la evolución perioperatoria de un paciente sometido a cirugía, se observa que hay una disminución muy importante de su capacidad funcional tras la cirugía y que pasado un periodo más o menos prolongado recupera un mínimo nivel de capacidad funcional, que le llevará progresivamente a alcanzar los niveles previos a la intervención.

Henrik Kehlet, pionero y artífice fundamental de la integración de los conceptos de recuperación intensificada en la cirugía, ha demostrado junto a otros autores que un abordaje multimodal puede reducir la morbimortalidad perioperatoria y promover una más pronta recuperación atenuando el impacto de los factores que provocan el estrés quirúrgico.



**Figura 3.** Evolución de la capacidad funcional perioperatoria.

Es por esto que los programas de rehabilitación multimodal pretenden reconocer las necesidades individuales del paciente para optimizar su tratamiento antes, durante y después de la cirugía. Se ha demostrado imprescindible la estrecha colaboración de todos los involucrados en el tratamiento, incluyendo en primer lugar el propio paciente y sus familiares<sup>13,19</sup>



**Figura 4.** Beneficios de la rehabilitación multimodal.

## **1.2.1.-Los principios básicos del programa<sup>14,16,17,18</sup>**

### **1. 2.1.1.-Cirugía electiva en las mejores condiciones posibles**

Las directrices del programa son:

- Evaluación de los criterios de inclusión y exclusión.
- Información preoperatoria exhaustiva. Consentimiento Informado.: Los pacientes deben recibir información oral y escrita completa de lo que se le solicita para mejorar su recuperación después de la cirugía.
- Detección de comorbilidades:
  - Control de HTA.
  - Control de Diabetes. El control de la hiperglicemia es fundamental y se debe llevar a cabo por un servicio de Endocrinología en casos de mal control glicémico y por Atención Primaria
  - Manejo del paciente anémico. Se recomienda la detección de la anemia preoperatoria puesto que ésta está asociada a un aumento de mortalidad perioperatoria.
  - Evaluación del riesgo cardiológico. Los pacientes con patología cardíaca activa de reciente aparición o descompensada deben ser evaluados por cardiólogos previamente a la intervención.
  - Detección y manejo del paciente malnutrido. Se recomienda realizar un cribado nutricional a todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía mayor.
- Cita con estomaterapeuta (si necesario).
- Preparación alimenticia e hidratación.
- Evitar el ayuno preoperatorio mediante ingesta de carbohidratos hasta dos horas antes de la intervención (diabéticos excluidos). El ayuno se limitará a 6 horas para sólidos y a 2 horas para líquidos, incluidos pacientes obesos y diabéticos puesto que está ampliamente demostrado que un ayuno mayor de ocho horas no aporta ningún beneficio.

### **1. 2.1.2.- Optimización del periodo peri e intraoperatorio**

Se deberá tener en cuenta:

- No pre-medicación.

- No hay preparación mecánica salvo excepciones. Los pacientes son preparados con enemas (en cirugía de recto y sigma). No se recomienda preparación mecánica del colon excepto en aquellos casos de cirugía rectal en que existan posibilidades de estoma de protección.
- Profilaxis antibiótica. Según los protocolos del Hospital. Se recomienda la profilaxis rutinaria con antibióticos intravenosos, de 30 a 60 minutos antes de incisión quirúrgica (o en quirófano).

En los procedimientos prolongados se aconseja repetir dosis de acuerdo a la vida media de los fármacos

- Profilaxis de tromboembolismo pulmonar, de acuerdo a los protocolos vigentes. Los dispositivos de compresión neumática intermitente disminuyen la incidencia de ETE, siendo más efectivo el método combinado con medidas farmacológicas, como la heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que son igualmente efectivas para la prevención de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar.
- Cirugía Mínimamente Invasiva siempre que sea posible.
- Individualización de la anestesia, mediante epidural torácica (solo en cirugía abierta).
- Fluidoterapia Intraoperatoria individualizada. Ajuste de los fluidos según el volumen de eyección.
- Concentraciones altas de oxígeno en el perioperatorio.
- Evitar la sobrecarga de líquidos en el perioperatorio.
- Individualización de las incisiones abdominales.
  - Uso de anestésicos locales en la(s) herida(s) quirúrgicas.
  - Uso de analgésicos. No opiáceos.
- Evitar el uso rutinario de drenajes.
- Evitar el uso de sonda nasogástrica.

#### *1. 2.1.3.- Optimización de la rehabilitación/recuperación postoperatoria*

Criterios a seguir:

- Impulsar la movilización post-operatoria. Se recomienda la movilización en las primeras 24h postquirúrgicas

- Retirar precozmente la sonda vesical.
- Tratamiento con laxantes y procinéticos según evolución.
- Líquidos y sólidos de manera precoz. Se recomienda la alimentación en las primeras 24h postquirúrgicas
- Retirada precoz de Fluidoterapia intravenosa.
- Analgesia oral precoz (paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos). Evitar en la medida de lo posible el uso de analgésicos opiáceos.
- Visitas regulares del Estomaterapeuta (si ostomía).
- Alta de acuerdo a los criterios establecidos.

Los programas Fast-Track exigen un equipo multidisciplinar compuesto por cirujanos, anestesistas, nutricionistas, fisioterapeutas, enfermeras, cada uno de los cuales cuenta con un papel definido para lograr los objetivos del programa.

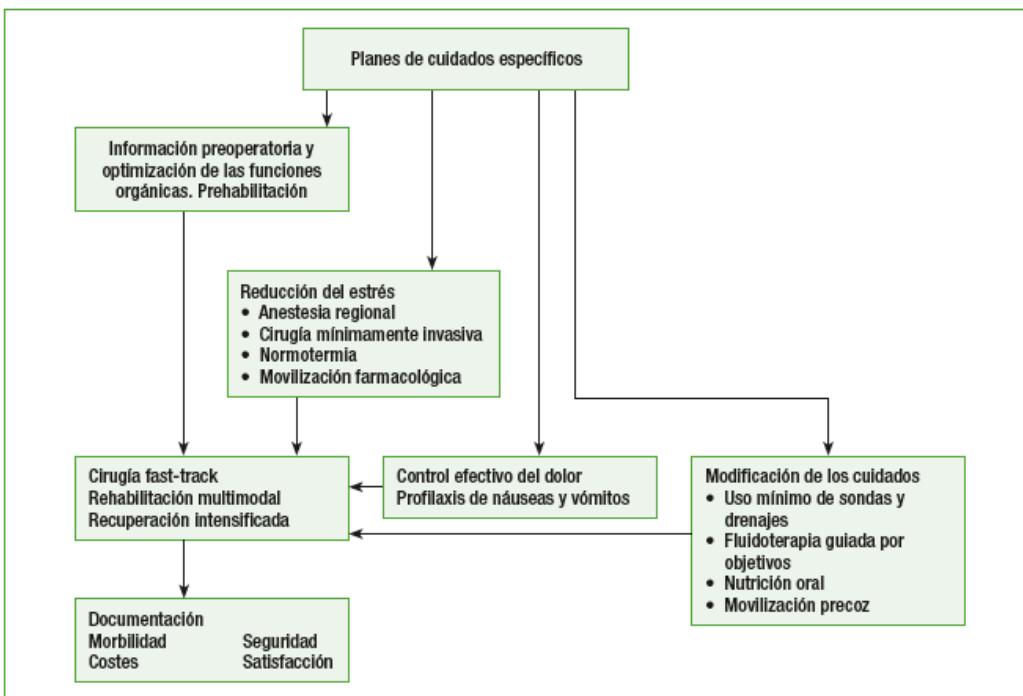
### **1.3.-Complicaciones perioperatorias**

#### **1.3.1.-Factores de riesgo para el desarrollo de morbi-mortalidad postoperatoria**

La evidencia de variaciones en la práctica clínica, juntos con los crecientes costes asociados a los recursos limitados en la mayoría de los sistemas sanitarios en la última década, ha provocado un creciente interés en la evaluación de la calidad del trabajo quirúrgico.

En la actualidad, los principales métodos de evaluación de resultados quirúrgicos siguen siendo la morbilidad y la mortalidad. Por tanto, tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de morbilidad y mortalidad es algo crucial para mejorar la atención al paciente en muchos niveles, como por ejemplo:

- Permite una mejor caracterización de la morbilidad quirúrgica asociada a diversas técnicas.
- Permite al médico describir con mayor precisión a los pacientes los riesgos de un procedimiento frente a otro.
- Permite una mejor secuencia de enfoques multimodales.
- Permite un reconocimiento precoz de las complicaciones, disminuyendo así la incidencia.



**Figura 1.** Actuaciones necesarias para la mejora de los resultados postquirúrgicos. (adaptado de: Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast-track surgery. Br Med J. 2001;322:473-6.).

**Figura 5. Actuaciones necesarias para la mejora de los resultados postquirúrgicos.**

Clavien y Dindo propusieron un sistema para clasificar la gravedad de las complicaciones, que fue posteriormente revisado y validado. En la actualidad es ampliamente utilizado para la notificación de las complicaciones relacionadas con las intervenciones quirúrgicas.<sup>20</sup> Esta clasificación se divide en cinco grados:

- Grado I: Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas.

Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida abierta en la cabecera del paciente.

- Grado II: Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I.

También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.

- Grado III: Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.

- IIIa Intervención que no se da bajo anestesia general

- IIIb Intervención bajo anestesia general

- Grado IV: Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos.
- Grado IVa: Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis)
- Grado IVb: Disfunción multiorgánica
- Grado V: Muerte de un paciente
- Sufijo «d» Si el paciente padece una complicación en el momento del alta se anade ~ el sufijo «d» (de discapacidad) al respectivo grado de complicación.  
Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo.

### **1. 3.2.- Comorbilidades destacadas**

Debido a la prolongación de la esperanza de vida durante las últimas décadas y al aumento considerable de la proporción de pacientes mayores que precisan cirugía en todos los países de nuestro entorno socio-económico, se ha ido produciendo un aumento a su vez de las comorbilidades. Entre las múltiples que podemos encontrar, destacamos por su influencia directa en la evolución post operatoria del paciente la anemia, la diabetes y el estado nutricional.

La anemia preoperatoria es un hallazgo frecuente, su presencia es el factor determinante para la transfusión de sangre alogénica, principalmente debida a déficit de hierro. Incluso estados de anemia menores (Hemoglobina <12 g/l en la mujer y <13g/l en el varón) deben ser corregidos ya que se ha demostrado que esto reduce significativamente la necesidad de transfusión en la cirugía mayor. La anemia debida a déficit de hierro se debe de tratar mediante suplementos de hierro. El tratamiento con hierro oral es útil, siempre y cuando se disponga del tiempo necesario para que este sea eficaz. En los casos, en los que no se disponga de este tiempo, el tratamiento con hierro endovenoso es seguro y proporciona un aumento mayor y más rápido de la Hb.

Los pacientes diabéticos con glucemias mal controladas son pacientes de alto riesgo. Existe suficiente evidencia de que la hiperglicemia perioperatoria empeora el pronóstico de los pacientes a los que se interviene quirúrgicamente, y es un factor de

riesgo independiente para mortalidad postoperatoria e infecciones independientemente del estado de la diabetes, con estancias más prolongadas y elevado riesgo de complicaciones. Las cifras de glucemia deben ser normalizadas previamente a la cirugía.<sup>17,18</sup>

En cuanto al estado nutricional, es bien conocido que los pacientes con neoplasias suelen presentar en el momento del diagnóstico estados de malnutrición. La desnutrición preoperatoria es un factor de malos resultados perioperatorios, ya que aumenta la morbimortalidad y la estancia hospitalaria. La cirugía supone una agresión para el organismo que aumenta los requerimientos de macro y micronutrientes. Además la alimentación de los pacientes se ve comprometida por un período de tiempo variable tras la cirugía, lo que puede poner en riesgo su estado nutricional. Es de enorme importancia la detección de éstos estados de malnutrición y su corrección. En este sentido se usan diferentes protocolos generalmente consensuados con las Unidades de Nutrición Hospitalaria.<sup>18</sup> Las sociedades internacionales de nutrición Europea y Americana (ESPEN y ASPEN), recomiendan utilizar herramientas de cribado nutricional que valoren todos o algunos de los siguientes aspectos clínicos del paciente: índice de masa corporal, pérdida de peso reciente no intencionada, conocimiento de la ingesta alimentaria reciente, y en el caso de pacientes hospitalizados la gravedad de la enfermedad por el aumento de los requerimientos.<sup>17</sup>

#### **1.4.-Prehabilitación como parte de la rehabilitación multimodal y su importancia e impacto en la recuperación de los pacientes tras la cirugía.**

##### **1. 4.1.-Beneficios de los programas de rehabilitación multimodal**

Con la implementación de estos programas de rehabilitación multimodal anteriormente comentados se ha visto una mejor evolución postoperatoria de los pacientes. Éstos tardan menos tiempo en lograr una mínima recuperación funcional, alcanzando más rápidamente los niveles previos a la intervención. Sin embargo, sigue habiendo cirugías con un importante desarrollo de complicaciones en las que la recuperación funcional de los pacientes no es tan rápida como cabría esperar.

Al buscar posibles factores de riesgo, se ha visto que los factores más implicados son variables inherentes al paciente tales como el estado físico, la puntuación obtenida en el Mini-Mental Test, el sexo o la edad.

Por lo tanto, identificados los factores de riesgo en los que se puede actuar (estado funcional, estado cognitivo y estado nutricional), cabe preguntarse la posibilidad de plantear actuaciones para mejorar los resultados que se están obteniendo.

En esta línea es donde entra el concepto de prehabilitación, entendiendo como tal el proceso diseñado para mejorar la capacidad funcional del paciente antes de la cirugía, con el objeto de mejorar la recuperación del daño quirúrgico, reduciendo las complicaciones postoperatorias y por lo tanto reducir la estancia hospitalaria y los costes que se derivan de ella. Se trata de un proceso de cuidados continuos, que se lleva a cabo entre el momento del diagnóstico hasta el comienzo del tratamiento agudo de la enfermedad.<sup>23</sup>

Después de la cirugía, los pacientes experimentan fatiga física, alteraciones en el sueño y en la capacidad de concentración hasta 9 semanas después de la operación. Largos períodos de inactividad inducen a una pérdida de masa muscular, del estado físico, complicaciones pulmonares e incluso úlceras por decúbito.<sup>22</sup>

Tradicionalmente, los esfuerzos para mejorar el proceso de recuperación tras una intervención se dedicaban a actuar en el periodo postoperatorio, pero se ha visto que no es el mejor momento para introducir mejoras que aceleren la recuperación. Muchos de estos pacientes quirúrgicos se encuentran preocupados o deprimidos por el tratamiento extra que les espera para su tumor, y a su vez no quieren que nada les afecte en el proceso de la curación de sus heridas quirúrgicas, por lo que la adherencia al programa resulta más baja de lo esperado.<sup>22</sup>

El periodo preoperatorio es, por lo tanto, un momento más oportuno para intervenir en los factores que contribuyen a la recuperación ya que se encuentra en unas mejores condiciones comparado con el periodo post operatorio y es una oportunidad para aprovechar el tiempo de espera quirúrgico, lo que ayuda en gran medida también a reducir la ansiedad y el estrés previo a la cirugía.<sup>23</sup>. El hacerle participar de forma activa

en el proceso de optimización previo a la cirugía puede tener beneficios tanto físicos como psicológicos, disminuyendo el estrés y la ansiedad de las semanas previas a la intervención.<sup>22</sup>

Los beneficios de la actividad física están ampliamente demostrados, pero cuando hablamos del papel del ejercicio antes de la cirugía, la información es bastante reducida. Aun así, el papel del ejercicio en la prevención de enfermedades es indudable. Una actividad física regular ha demostrado disminuir la incidencia de infartos, diabetes y fracturas en los ancianos, ya que mejora el equilibrio y la fuerza. Un incremento del ejercicio produce un aumento de la capacidad aeróbica, disminución de la hiperreactividad simpática, aumento de la sensibilidad de la insulina por los tejidos y un aumento de la masa muscular con respecto de la masa grasa.<sup>28</sup>

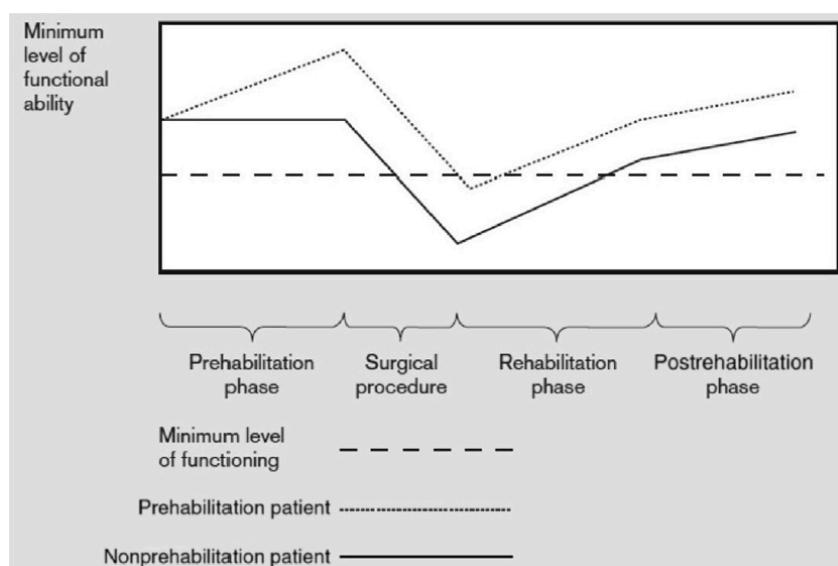
Por todos estos motivos, uno pensaría que incrementando la capacidad aeróbica y muscular del paciente por medio del ejercicio antes de la cirugía, las reservas fisiológicas mejorarían y el postoperatorio sería más llevadero.

La primera revisión sistemática con buena calidad metodológica se publicó en 2011 e incluía 8 estudios.<sup>29</sup> Se estudió el efecto del ejercicio durante 3 o 4 semanas en las complicaciones post operatorias y la estancia hospitalaria en pacientes intervenidos de una cirugía cardiaca o abdominal, demostrando que este reduce las complicaciones y acelera la recuperación del paciente, reduciendo así su estancia en el hospital.

Anteriormente, Carli et al. realizaron un estudio controlado aleatorizado en pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía colorrectal,<sup>30</sup>. Compararon los efectos de un programa de ejercicios de alta intensidad que combinaba ejercicios aeróbicos y de resistencia con un programa de ejercicios suaves, consistente en caminar a buen ritmo diariamente y ejercicios de respiración. El resultado se media con la capacidad de caminar durante 6 minutos (test de los 6 minutos de marcha). Inesperadamente, un tercio de los pacientes del grupo de ejercicio intenso no solo no mejoró sino que empeoró su capacidad funcional durante el proceso, la mayoría de ellos reconoció que su adherencia había sido baja ya que no podían mantener ese ritmo de ejercicio diario.

Se vio, además, que existían otra serie de predictores de mal pronóstico como el deterioro progresivo previo a la cirugía, edad mayor de 75 años o ansiedad. Por ello, se llegó a la conclusión de que una intervención basada simplemente en ejercicio físico preoperatorio no es suficiente para mejorar la capacidad funcional del paciente si no se tienen en cuenta factores como la ansiedad, los cuidados perioperatorios y el estado nutricional para garantizar el tener reservas suficientes para continuar con el plan de vida activa establecido<sup>21</sup>.

Gilis et al.<sup>25</sup> estudiaron la eficacia de un programa de prehabilitación trimodal que consistía en realizar ejercicio físico moderado combinado con terapia nutricional, suplementación proteica y estrategias para la reducción de la ansiedad. Este estudio demostró que más del 80% de los pacientes que siguieron el programa volvieron a sus capacidades funcionales previas a la intervención en un plazo de 8 semanas, mientras que solo el 40% de los no prehabilitados las recuperaron en el mismo periodo de tiempo.



**Figura 6.** Evolución de la capacidad funcional durante el proceso quirúrgico.

#### 1.4.2.-Criterios de inclusión en los programas de rehabilitación multimodal

Procedimientos de Cirugía Abdominal Mayor, no susceptible de ser intervenidos por Cirugía Mayor Ambulatoria y que cumplan los siguientes criterios:

- Edad: 18-85 años.
- Estado cognitivo adecuado (capaz de comprender y colaborar).

- ASA I, II y III.

- Criterios de exclusión:

- Cirugía urgente.
- Paciente pediátrico.
- Paciente con enfermedad metastásica y/o en el que esté contraindicado el ejercicio físico<sup>21</sup>.

#### **1.4.3.-Intervención preoperatoria y prehabilitación**

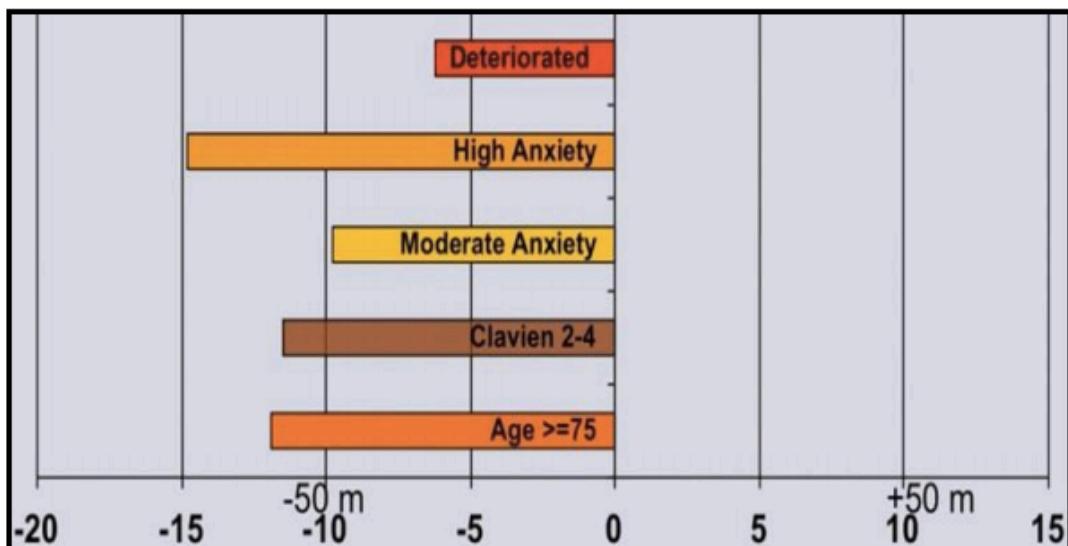
##### ***1.4.3.1.-Prehabilitación funcional***

Para evaluar el estado funcional de los pacientes antes de la intervención, la prueba que mejores resultados presenta en la literatura es el test de la marcha de los seis minutos.

Consiste en medir la distancia máxima que puede recorrer un paciente andando de un lado a otro a lo largo de un pasillo de 20 metros de largo durante seis minutos.

Al comparar los diferentes test minutados, se comprobó que el test de los seis minutos era el mejor tolerado por los pacientes, permitiendo su repetición y reflejando mejor las actividades diarias. Constituye un test simple, económico y de gran aplicación, que integra todos los componentes de la capacidad funcional de caminar como son el equilibrio, la velocidad y la resistencia, estimando la habilidad física de realizar actividades cotidianas.

Una pobre respuesta a este test se ha asociado a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, una recuperación prolongada y un aumento de la estancia hospitalaria tras cirugía abdominal. De tal forma, una pobre condición física preoperatoria constituye un factor de riesgo potencialmente modificable con una intervención prehabilitadora.<sup>31</sup>

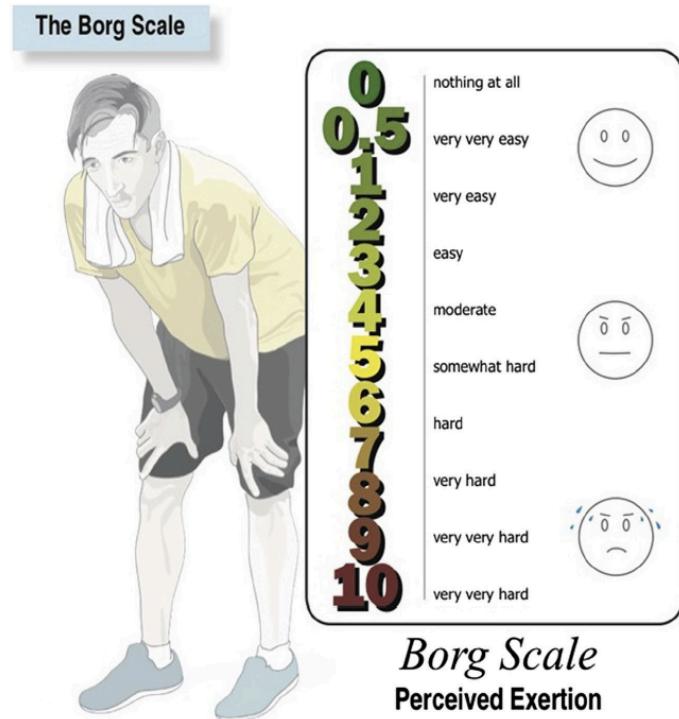


**Figura 7.** Factores asociados a mala respuesta postoperatoria a la prueba de los seis minutos.

Las recomendaciones actuales sostienen que el paciente debería combinar una serie de ejercicios de intensidad moderada, y si este es capaz, añadir algunos más vigorosos. Cuando se habla de la intensidad del ejercicio, se habla de forma subjetiva, basándonos en la escala de Borg. Esta escala que va del 1 al 10 es muy fácil de usar y nos da una idea de la intensidad y el cansancio que le provoca al paciente el ejercicio realizado. En la escala, un ejercicio moderado sería entre el 5 y el 6, mientras que uno más vigoroso estaría entre el 7 y el 8.

Usando esta escala de esfuerzo percibido, se puede controlar la adaptación al ejercicio de la persona gracias al entrenamiento, y así el paciente puede ir aumentando la intensidad del ejercicio manteniendo los mismos valores de esfuerzo.<sup>22</sup>

Otro punto importante a tener en cuenta es que el ejercicio no tiene que ser de forma continuada en una sesión larga, sino que se recomienda que se realice en sesiones más reducidas de tiempo pero continuas. En pacientes con diabetes tipo 2 se ha visto que tres sesiones de 10 minutos de ejercicio aeróbico al día mejoran el control glucémico más que hacer una sola sesión de 30 minutos.<sup>22</sup> Además, sesiones más cortas pero más frecuentes pueden ayudar a mejorar la adherencia al programa, ya que experimentan una menor fatiga y son más fáciles de realizar.



**Figura 8:** Escala Borg de ejercicio percibido

Asimismo, se evita el deterioro de los pacientes durante este periodo de espera, el cual se traduce en un incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias graves y una recuperación prolongada.

La evaluación de la capacidad funcional preoperatoria de los pacientes y la elaboración de un plan de ejercicios adecuado a los resultados obtenidos, constituye uno de los pilares básicos de la prehabilitación, pero no el único.

#### 1.4.3.2.-Valoración y adecuación del estado nutricional

Se demostró que los pacientes sometidos a programas de ejercicio intenso no toleraban el esfuerzo y no recuperaban metabólicamente lo que habían gastado. Aparecieron nuevos estudios que incluían terapia nutricional tras los programas de ejercicio y los resultados comenzaron a ser concluyentes.

En aquellos pacientes sometidos a esta nueva prehabilitación, se encontró una mejora en las respuestas a la prueba de los seis minutos perioperatorias.

Por ello cualquier programa de prehabilitación que se desarrolle debe incluir necesariamente la evaluación y terapia nutricional, con el objetivo de recuperar metabólicamente el gasto causado por los programas de ejercicio.

Al mismo tiempo, la desnutrición es un problema frecuente en los pacientes oncológicos. Las consecuencias de la desnutrición en el pronóstico del paciente oncológico se manifiestan tanto a nivel funcional como estructural, se reduce la efectividad de la quimioterapia y la radioterapia aumentando el riesgo de toxicidad por las mismas, disminuye la masa muscular y la capacidad funcional, se incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, se prolonga la estancia hospitalaria y empeora la calidad de vida, lo que implica, a su vez, un mayor coste económico.

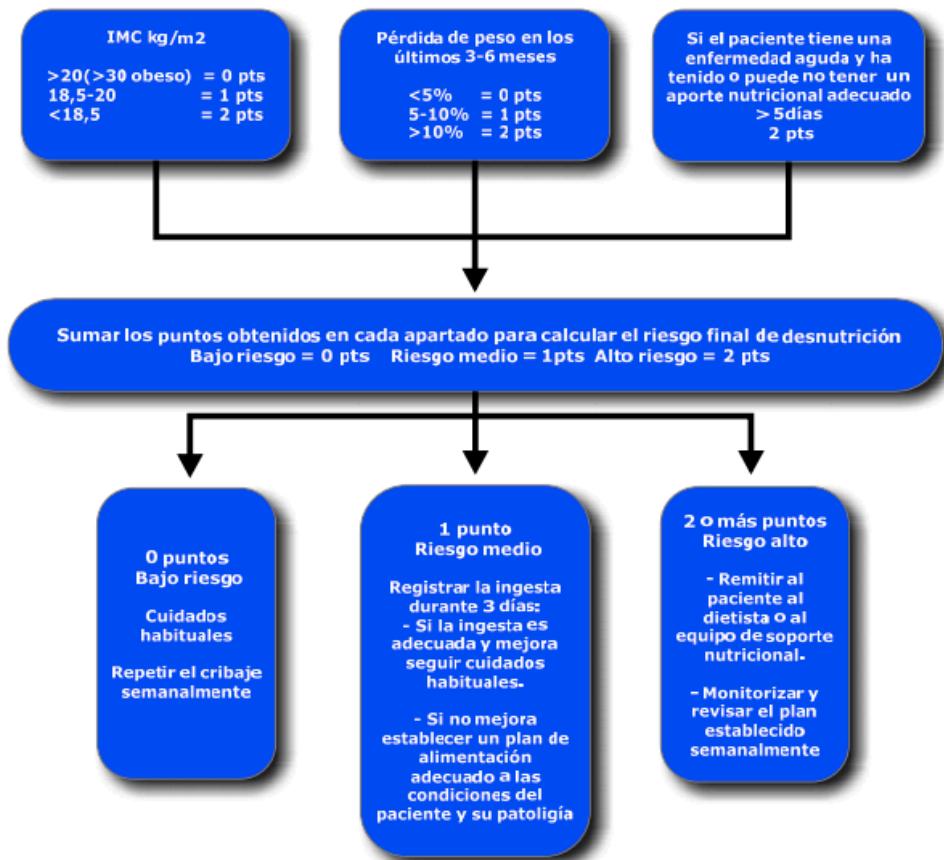
Es importante identificar a los pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición para poder recibir lo antes posible el soporte nutricional adecuado. A tal efecto se debe realizar un cribado del estado nutricional de los pacientes antes de la operación.

Es necesario realizar una valoración nutricional preoperatoria que incluya una historia clínica, la evaluación de la composición corporal, un análisis de la ingesta dietética, indicadores bioquímicos e inmunológicos de desnutrición y cuestionarios de valoración global subjetiva de riesgo.

Entre los parámetros bioquímicos más habituales a determinar están las proteínas viscerales (albúmina, prealbúmina y transferrina) como medición indirecta de la masa proteica corporal, el número total de linfocitos para evaluar la capacidad de respuesta inmunitaria y el colesterol por ser un marcador que predice la mortalidad en ancianos.

De los más de 70 métodos de cribado existentes para detectar desnutrición o riesgo de desnutrición, los más utilizados son el Malnutrition Advisory Group (MAG), el Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), el Nutrition Risk Screening (NRS 2002), el Oncology Screening Tool (OST), el Mini-Nutritional Assessment Short Form (MNA SF) y el Malnutrition Screening Tool (MST).

La ESPEN recomienda utilizar para la Comunidad el MUST (Malnutrition Universal Screening Tool ) (Figura 9), para el Hospital el NRS2002 (Nutrition Risk Screening) (Figura 10) y para el anciano frágil el MNA (Mini Nutritional Assessment).<sup>32</sup>



**Figura 9.** Test MUST para detectar la malnutrición.

Se recomienda así con un alto nivel de evidencia aportar nutrición preoperatoria especial en pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición, definido por una pérdida de peso igual o superior al 10% en seis meses o del 5% en un mes, un IMC inferior 18, un grado C en la valoración global subjetiva o cifras de albúmina sérica por debajo de 30g/l (con evidencia de disfunción hepática o renal).<sup>31</sup>

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo recomienda 1,2-1,5g de proteína/kg en los pacientes quirúrgicos. En caso de desnutrición y riesgo nutricional grave, se proporcionará soporte nutricional durante 10-14 días antes de la cirugía. En caso de no desnutrición, deberá iniciarse soporte nutricional si es previsible un periodo

de ayuno preoperatorio superior a 7 días o si la ingesta de nutrientes es menor del 60% de los requerimientos nutricionales durante más de 10 días.

Los beneficios de la interacción entre nutrición y ejercicio físico en ancianos han demostrado que una ingesta de mínimo 140g de hidratos de carbono tomados 3 horas antes de la actividad aumenta el glucógeno hepático y muscular y facilita la realización de la sesión.<sup>22,33</sup>

Primera fase o Cribaje inicial		Sí	No
¿Es el IMC < 20,5?			
¿Ha perdido peso en los últimos 3 meses?			
¿Ha reducido la ingesta de alimentos en la última semana?			
¿Tiene una enfermedad grave?			
En caso de contestar sí a alguna pregunta se ha de continuar con la segunda parte del cribado En caso de contestar no a todas las preguntas reevaluar al ingreso en el hospital, pero si ha de ingresar para una intervención de cirugía mayor se tendría que establecer un plan de tratamiento nutricional por el riesgo asociado que representa la cirugía			
Segunda fase o Cribaje final			
Deterioro estado nutricional		Severidad enfermedad	
Estado nutricional normal	Ausente 0 puntos	Requerimientos nutricionales normales	Ausente 0 puntos
Pérdida peso > 5% en los últimos 3 meses, o Ingesta < 50-75% de requerimientos habituales en la semana anterior	Leve 1 punto	Fractura de cadera*. Pacientes crónicos con descompensaciones agudas: cirrosis*, EPOC*, etc. <i>Pacientes en HD, diabetes u oncológicos</i>	Leve 1 punto
Pérdida peso > 5% en los últimos 2 meses, o IMC 18,5-20,5 + deterioro estado general, o Ingesta < 25-50% de requerimientos habituales en la semana anterior	Moderado 2 puntos	Cirugía mayor digestiva*, AVC, Neumonía severa, Enfermedades hematológicas malignas	Moderada 2 puntos
Pérdida peso > 5% en los últimos 2 meses, o IMC <18,5+ deterioro estado general, o Ingesta < 0-25% de requerimientos habituales en la semana anterior	Severo 3 puntos	Traumatismos craneoencefálicos*, Trasplante de médula ósea* <i>Pacientes en UCI (APACHE &gt; 10)</i>	Severa 3 puntos
<b>Ajuste edad:</b> añadir 1 punto a la puntuación total en los pacientes mayores de 70 años			<b>1 puntos</b>
<b>Puntuación total</b> = suma puntos del deterioro estado nutricional + severidad enfermedad + ajuste edad			

**Figura 10.** Test NRS para detectar la malnutrición

#### 1.4.3.3.-Valoración del estado emocional e intervención sobre las alteraciones de la esfera psico-emocional

El tercer pilar en el que debe basarse cualquier programa de prehabilitación es la evaluación y terapia cognitiva, cuyo objetivo es mantener la función cognitiva

perioperatoria, previniendo el posible deterioro cognitivo de los pacientes y ayudando a su recuperación posterior.

Los pacientes en espera de una cirugía experimentan mayores niveles de ansiedad y frustración, que pueden tener un impacto negativo en la recuperación quirúrgica. Una intervención psicológica centrada en la reducción del estrés reducirá los niveles de ansiedad durante este periodo emocionalmente difícil.

Además, el compromiso activo individual en el proceso de preparación probablemente ayude a aliviar la angustia emocional que rodea la anticipación de la cirugía y el proceso de recuperación.

Para la evaluación del estado cognitivo, los cuestionarios más ampliamente utilizados son el SF 36 (36-Item-Short-Form Health Survey) y la escala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). El SF36 mide la calidad de vida relacionada con la salud, siendo un índice fiable y válido de salud percibida. Evalúa 8 dominios de la salud que incluyen función física, rol físico, rol emocional, funcionamiento social, dolor corporal, salud general, vitalidad y salud mental. Cada dominio es evaluado en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican mejor calidad de vida.

La escala HADS mide la salud emocional. Contiene siete ítems, cada uno de los cuales puntúa de 0 a 3. Proporciona medidas de resumen en una escala de 0 a 21, donde puntuaciones superiores a 8 sugieren la presencia de un trastorno del humor.

De acuerdo con los resultados de la evaluación cognitiva, se elaborará una terapia que incluya técnicas de relajación, apoyo social y pautas que desarrollen el grado de confianza del paciente, no sólo para afrontar la intervención quirúrgica sino también para aumentar su capacidad de poder superarla. Con ello conseguiremos mejorar y reforzar la motivación de los pacientes para cumplir con el ejercicio y los aspectos nutricionales de la intervención.

## **2-HIPÓTESIS**

Revisada la literatura existente y dados los potenciales efectos de la prehabilitación encontrados en ella, se plantea un nuevo protocolo de prehabilitación en pacientes intervenidos de cistectomía radical. Por ello nuestra hipótesis principal es que su implementación proporcionará una respuesta positiva a la capacidad funcional preoperatoria de los pacientes, que conducirá a una mayor tolerancia al acto quirúrgico, manteniendo la homeostasis del medio interno y favoreciendo tanto su recuperación postoperatoria como su alta hospitalaria.

## **3-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

El objetivo principal del presente trabajo es definir un protocolo de prehabilitación en los pacientes intervenidos de cistectomía radical en el Hospital Clínico Universitario y que reciban tratamiento de neoadyuvancia.

Como objetivos secundarios se definen los siguientes:

- Implementar un protocolo de prehabilitación anestésica en los pacientes operados de cistectomía radical en el Hospital Clínico Lozano Blesa.
- Estudiar la efectividad de la terapia prehabilitadora en pacientes intervenidos de cistectomía radical en cuanto a la reducción de complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria, frente a pacientes no incluidos en un programa de prehabilitación.
- Evaluar el estado funcional preoperatorio de los pacientes incluidos en el programa de prehabilitación trimodal, así como su adaptación al ejercicio aeróbico moderado intenso.
- Estudiar la adaptación intraoperatoria de los pacientes preoperatorio en el uso de vías metabólicas aeróbicas frente a anaeróbicas.
- Estudiar la repercusión en cuanto a la capacidad funcional postoperatoria valorándola al mes del alta hospitalaria.
- Estudiar la repercusión del tratamiento perioperatorio en los niveles de hemoglobina perioperatorios y la necesidad de transfusión perioperatoria.

## **4.-MATERIAL Y MÉTODO**

El presente trabajo es un estudio piloto, incluido en la línea de investigación de medicina perioperatoria (GIIS-074) del Servicio de Anestesia del HCU Lozano Blesa, en el que se pretende estudiar y valorar los resultados iniciales de la implantación de un protocolo de prehabilitación trimodal en pacientes intervenidos de cirugía oncológica de cáncer de vejiga que reciben quimioterapia neoadyuvante. Se realizó un estudio observacional prospectivo, en el que se incluyeron tras aleatorización simple, pacientes en espera de ser intervenidos de cistectomía radical, en uno de los siguientes grupos:

- Grupo A: prehabilitación trimodal.
- Grupo B: consejo de caminar y ejercicios respiratorios.

#### **4.1.-Criterios de inclusión y exclusión**

Se siguieron como criterios de inclusión y exclusión los descritos por la vía RICA (Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal):<sup>17</sup>

##### Criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 85 años.
- Estado mental que permita colaborar y comprender.
- Pacientes sometidos a cirugía abdominal oncológica no subsidiaria de CMA.
- ASA I,II y III

##### Criterios de exclusión:

- Los opuestos a los criterios de inclusión citados anteriormente.
- Cirugía urgente.
- Paciente pediátrico.
- ASA IV.
- Pacientes que presenten incapacidad para la deambulación.
- Pacientes con intolerancia al ejercicio.
- Pacientes que no hayan firmado los consentimientos informados.

#### **4.2.-Consentimiento informado**

La información al paciente acerca del presente estudio y de las pruebas a las que iba a ser sometido se realizó en la primera visita en la Unidad de Prehabilitación.

Una de las claves de la prehabilitación es la cooperación activa del paciente y su participación en su propio proceso terapéutico. Por ello, se explica con detalle las intervenciones que van a llevarse a cabo y se asegura que el paciente lo haya comprendido, por eso es esencial que tenga un estado cognoscitivo adecuado.

Tras la información y aprobación por su parte, se procedió a la firma del documento de aceptación. Este documento incluía un apartado de revocación al cual podía acogerse el paciente en cualquier momento.

#### **4.3.-Variables recogidas**

- Sexo
- Edad
- Variables antropométricas
  - Talla
  - Kg
  - IMC
- Riesgo anestésico: riesgo anestésico en función de las comorbilidades previas de los pacientes. Los pacientes están comprendidos entre los grados I-IV de la escala validada ASA<sup>34</sup>:
  - I: Paciente sin comorbilidades
  - II: Paciente con mínima afectación sistémica
  - III: Paciente con enfermedad sistémica importante no invalidante
  - IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante
- Comorbilidades previas
  - Consumo de tabaco
  - EPOC
  - HTA
  - Diabetes Mellitus

- Capacidad funcional: test de los 6 minutos.
- Tiempo en alcanzar frecuencia basal
- Concentrados de hematíes transfundidos previos a cirugía
- Concentrados de hematíes transfundidos intraoperatoriamente
- Noches en UCI
- Noches ingreso en hospital (sin contar la noche previa a la cirugía)
- Valores de hemoglobina basales
- Valores hemoglobina previos a la cirugía
- Valores hemoglobina al mes de la cirugía
- Niveles de lactato perioperatorios (basal, postoperatorio inmediato, 12 horas)
- Complicaciones postquirúrgicas
  - Clavien-Dindo al mes: escala que mide las complicaciones registradas en el periodo perioperatorio según su gravedad.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgica, endoscópica y radiológica
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas distintas de las permitidas para las complicaciones de grado I; incluye transfusiones de sangre
III	Requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	Sin anestesia general
IIIb	Bajo anestesia general
IV	Complicación con riesgo de vida que requiere manejo en terapia intensiva
IVa	Disfunción simple de órgano (incluyendo diálisis)
IVb	Disfunción múltiple de órganos
V	Muerte del paciente

**Figura 1.** Escala validada de Clavien-Dindo<sup>20</sup>

#### 4.4.-Programa de Prehabilitación

Tras indicación quirúrgica por parte del Servicio de Uroología, los pacientes fueron derivados a la Unidad de Prehabilitación, donde se llevaron a cabo las siguientes actuaciones:

##### 4.4.1.-Consulta preanestésica

Se realizó una valoración preoperatoria del paciente, que incluía:

- Identificación.
- Diagnóstico e intervención prevista.

- Antecedentes quirúrgicos y anestésicos.
- Transfusiones previas.
- Antecedentes médicos.
- Historia de reacciones adversas.
- Medicación habitual.
- Hábitos tóxicos.
- Peso, talla, IMC.
- Valoración de la vía aérea.
- Pruebas complementarias: electrocardiograma, analítica, radiografía de tórax.
- Valoración del riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiologists (ASA).
- Información referente al procedimiento anestésico.
- Firma del consentimiento.

#### **4.4.2.-Evaluación de la capacidad funcional**

Se llevó a cabo con el test de la marcha de los seis minutos, efectuándose tres mediciones: inicial en la primera visita a la Unidad, el día previo a la intervención y al mes del alta hospitalaria.

El test se realizó en un pasillo recto y plano de veinte metros de largo anexo a la Unidad, marcado cada dos metros. Se dispuso de cronómetro, sillas para que el paciente pudiera descansar y pulsioxímetro portátil.

Se instó al paciente a andar a un ritmo rápido durante los seis minutos que duraba la prueba, debiendo ser acompañado indicándole cada minuto el tiempo que restaba para su finalización. Si necesitaba descansar, podía hacerlo pero sin parar el minutero.

La prueba era suspendida ante la aparición de dolor torácico, disnea intolerable, calambres intensos en las piernas, diaforesis, cianosis evidente, palidez y aspecto extenuado. El paciente era acostado y monitorizado dependiendo de la severidad del evento.

De acuerdo a instrucciones entregadas previamente, el paciente debía vestir con ropa cómoda y holgada, usar calzado apropiado para caminata rápida, no suspender los tratamientos habituales, comer de forma liviana al menos dos horas antes de la prueba, y no realizar ejercicio en ese periodo de tiempo.

Una vez completada la prueba, el paciente regresaba a la Unidad donde era monitorizado de nuevo, registrando:

- Distancia total recorrida
- Aparición de complicaciones.

#### **4.4.3.-Evaluación del estado nutricional y cognitivo**

El paciente cumplimentó dos cuestionarios de valoración global subjetiva del estado nutricional. Se evaluaron la calidad de vida relacionada con la salud mediante el test SF 36 y la salud emocional con la escala HADS.

Todos los datos y variables analizadas fueron recogidos en un cuaderno redactado para tal fin.

#### **4.4.4.-Prehabilitación trimodal.**

Para los pacientes aleatorizados al grupo de prehabilitación trimodal, una vez completada su evaluación, se elaboró un plan de actuaciones según los resultados obtenidos que conformaron la terapia prehabilitadora.

Ésta tuvo una duración de 4 semanas y se basaba en un programa de ejercicios, soporte nutricional y terapia cognitiva.

##### **4.4.4. 1.-Programa de ejercicios**

En función de la edad, el sexo y la distancia total recorrida en el test de los seis minutos, se obtuvo un percentil para cada paciente en base al cual se clasificó en un grado de capacidad funcional.

Se elaboró una pauta de ejercicios que incluía:

- **Entrenamiento de la resistencia aeróbica:** el ejercicio consta de ciclos de seis minutos caminando a intensidad submáxima, con recuperación mediante marcha a ritmo suave entre un ciclo y otro. Se comienza con cuatro ciclos los tres primeros días, añadiendo progresivamente hasta el quinto día hasta alcanzar un total de seis ciclos.

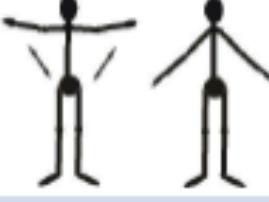
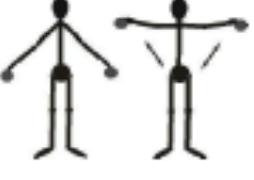
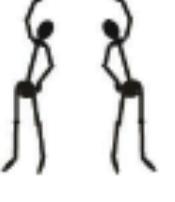
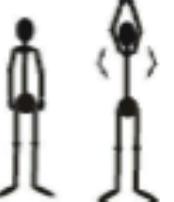
La intensidad del ejercicio se fijó en base a su frecuencia cardiaca máxima (FCM = 220-edad en hombres, 226-edad en mujeres) y el percentil funcional. Los pacientes con un grado 1 de capacidad funcional debían comenzaban con cuatro ciclos de seis minutos (24 minutos de ejercicio aeróbico moderado-intenso), con aumento de un ciclo cada dos días hasta completar seis ciclos (36 minutos de ejercicio aeróbico moderad-intenso diario). Los pacientes de percentil bajo comenzaban con tres ciclos y alcanzaban cuatro ciclos (24 minutos de ejercicio aeróbico diarios).

Aparte del ejercicio aeróbico se pautaron los siguientes ejercicios diarios:

- **Ejercicios respiratorios:** permiten mantener una respiración bien coordinada y eficiente para restablecer la función del diafragma y disminuir el esfuerzo respiratorio. Se realizarán diariamente.
- **Ejercicios de flexibilidad:** con ellos ganará en elasticidad y flexibilidad. Se realizarán antes y después de los ejercicios aeróbicos.
- **Entrenamiento de la fuerza muscular:** permite adquirir potencia y masa muscular. Se realizarán diariamente con carga de peso según tolerabilidad.

#### *4.4.4. 2.-Soporte nutricional*

De acuerdo con la evaluación del estado nutricional, se clasificó a los pacientes en tres grupos: no desnutrición, desnutrición leve y desnutrición moderada. Además del aporte nutricional específico adecuado a su estado proporcionado por el servicio de endocrinología, se pautó un complemento nutricional hiperproteico e hipocalórico enriquecido en L-arginina, ácidos grasos omega, nucleótidos y antioxidantes, indicado en pacientes quirúrgicos y con alto grado de estrés metabólico. Los pacientes debían tomarlo tras la realización del programa de ejercicios desde diez días antes de la operación hasta diez días después con el objetivo de recuperar el gasto metabólico secundario al mismo.

<b>Ejercicios Respiratorios (10 repeticiones)</b>	<p>Elevar los brazos paralelos por delante del cuerpo mientras se realiza una inspiración y descenderlos con la espiración.</p>	
	<p>Elevar los brazos en cruz con las palmas de las manos abiertas a la vez que se realiza una inspiración y descenderlas con la espiración.</p>	
<b>Ejercicios de Fuerza Muscular (10 repeticiones)</b>	<p>Con una pesa en cada mano, se elevan los brazos extendidos hasta la altura de los hombros.</p>	
	<p>Con las piernas en semiflexión, una pesa en cada mano y los brazos extendidos hacia delante, desplazar hacia abajo alternativamente los brazos unos 45° aproximadamente</p>	
<b>Ejercicios de flexibilidad (10 repeticiones)</b>	<p>Con el brazo hiperextendido y la mano contraria en la cadera, flexionar el tronco lateralmente. Después, sin mover las piernas, rotar el tronco y extender ambos brazos hacia delante como para empujar una pared, de forma alternativa</p>	
	<p>Extender los brazos por encima de la cabeza con las piernas juntas y estiradas lo máximo posible</p>	

*Figura 2: Rutina de ejercicios*

#### **4.4.4. 3.-Terapia cognitiva**

A todos los pacientes se les proporcionaron técnicas de relajación con la respiración que debían llevar a cabo treinta minutos antes de acostarse. Asimismo, a aquellos con un grado moderado-severo de ansiedad y/o depresión según los cuestionarios realizados, les fueron prescritos fármacos ansiolíticos que debían tomar antes de acostarse hasta el día de la intervención.

El Mindfulness es la terapia usada para la preparación mental de los pacientes en los programas de prehabilitación. Se trata de una terapia en la que hay que centrar toda la atención de la mente en el momento presente y en los estímulos que llegan a los sentidos sin dejarse llevar por otros pensamientos y manteniendo la atención plena en el momento actual. En este caso, los pacientes deben realizar todos los días cuatro ejercicios:

- 1 minuto de atención plena: con los ojos abiertos, centrándose en el sonido y el ritmo de la respiración.
- Observación consciente de un objeto: escoger un objeto y volcar toda la atención en él, siendo consciente de lo que está observando.
- Contar hasta diez con control de la respiración.
- Escuchar música con atención plena: escoger una pieza de música relajante y centrarse en el sonido y la vibración de cada nota.

#### **4.4.5.-Consejo de caminar y ejercicios respiratorios**

A los pacientes aleatorizados al grupo control, se les aconsejó llevar una vida lo menos sedentaria posible animándolos a caminar y realizar ejercicios de respiración de forma rutinaria durante el periodo preoperatorio.

#### **4.4.6.-Metodología estadística**

Los datos fueron recogidos y analizados con el paquete estadístico SPSS 17.0 para Windows. Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Se procedió al análisis de la normalidad de las muestras por el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. La comparación entre variables se realizó con test no paramétricos. Se realizaron análisis intra e intergrupales de los resultados.

Las variables cuantitativas se presentan como la mediana y su intervalo de confianza al 95%; las variables cualitativas como frecuencia. Se consideró una relación estadísticamente significativa entre variables con un  $p < 0,05$ .

## **5.-RESULTADOS**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto al sexo, datos antropométricos.

	<b>GRUPO PREHA</b>	<b>GRUPO NO PREHA</b>
<b>SEXO (%)</b>	Hombre: 90,9 Mujer: 9,1	Hombre: 90,9 Mujer: 9,1
<b>PESO (Kg)</b>	85 (77,37-89,54)	78 (76,32-86,59)
<b>TALLA (cm)</b>	168 (166,79-171,94)	170 (166,13-174,23)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,47 (27,06-31,15)	28,58 (26,70-29,55)
<b>Clasificación ASA (%)</b>	I: 0 II: 18,2 III: 72,7 IV: 9,1	I: 9,1 II: 36,4 III: 54,5 IV: 0

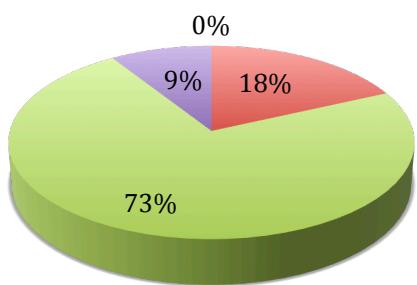
**Tabla 1.** Datos demográficos, antropométricos y clasificación ASA. Datos expresados como mediana con intervalo de confianza +/- intervalo de confianza del 95% y porcentaje. Sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Analizando la escala ASA de clasificación de riesgo anestésico se concluye que un 18% de los pacientes prehabilitados pertenecen al grupo ASA II (pacientes con enfermedad sistémica leve o moderada sin incapacidad o limitación), un 73% al grupo ASA III (pacientes con enfermedad sistémica importante no invalidante), y un 9% al grupo ASA IV (paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante). En cuanto a los pacientes prehabilitados, en cambio, no había ninguno dentro del grupo ASA IV, un 9% pertenecían al ASA I, un 36% al ASA II y un 55% al ASA III (gráficos 1 y 2).

En cuanto a las comorbilidades, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos a excepción del caso del porcentaje de fumadores activos. En el grupo de prehabilitación se obtuvo un 46% de fumadores activos frente a un 64% en el grupo control (gráficos 3 y 4).

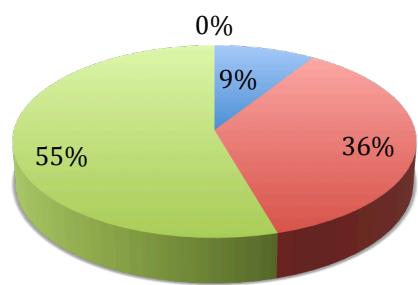
## ASA GRUPO PREHABILITACION

■ ASA I ■ ASA II ■ ASA III ■ ASA IV



## ASA GRUPO CONTROL

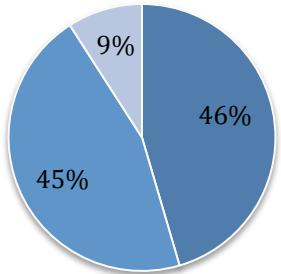
■ ASA I ■ ASA II ■ ASA III ■ ASA IV



*Gráficos 1 y 2: Escala ASA para valoración del riesgo quirúrgico en ambos grupos*

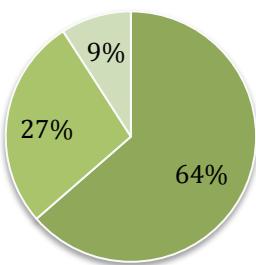
## GRUPO PREHABILITACION

- FUMADOR ACTIVO
- EX FUMADOR
- NO FUMADOR



## GRUPO CONTROL

- FUMADOR ACTIVO
- EX FUMADOR
- NO FUMADOR



*Gráficos 3 y 4. Porcentaje de fumadores, no fumadores y ex fumadores en ambos grupos.*

	<b>GRUPO PREHA</b>	<b>GRUPO NO PREHA</b>
<b>DIABETES MELLITUS (%)</b>	SÍ: 18,2 NO: 81,8	SÍ: 18,2 NO: 81,8
<b>EPOC (%)</b>	SÍ: 45,5 NO: 54,5	SÍ: 36,4 NO: 63,6
<b>HIPERTENSION ARTERIAL (%)</b>	SÍ: 27,3 NO: 72,7	SÍ: 27,3 NO: 72,7

**Tabla 2.** Comorbilidades. Datos expresados en porcentaje

El porcentaje de diabéticos e hipertensos en ambos grupos era el mismo. En el grupo de prehabilitación se obtuvo un 45,5% de enfermos de EPOC frente a un 36,4% en el grupo control.

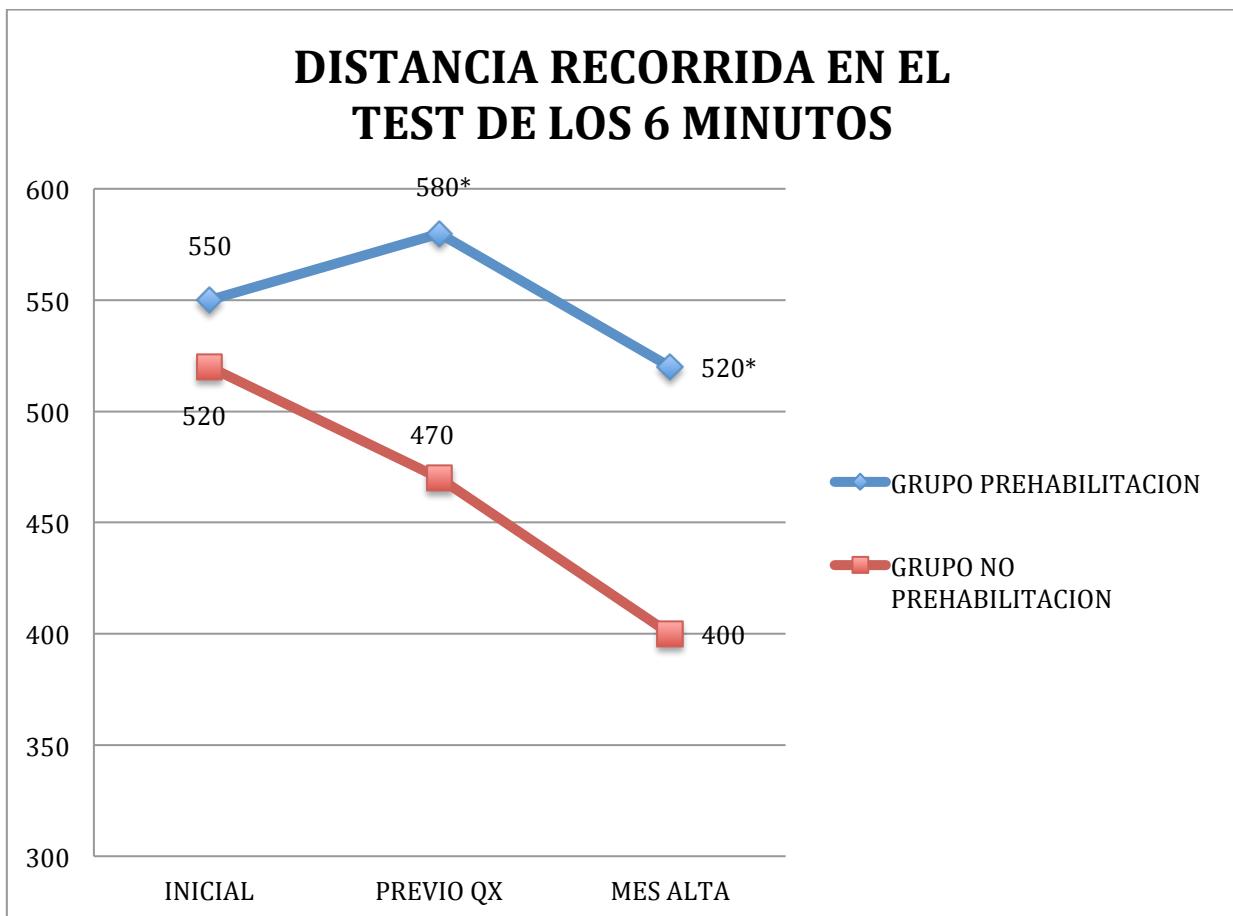
	<b>GRUPO PREHA</b>	<b>GRUPO NO PREHA</b>
<b>Distancia total recorrida en el test de los 6 minutos (metros)</b> - Inicial - Dia previo a la cirugía - Al mes del alta hospitalaria	550 (490,33-586,94) 580 (526,60-637,04) 520(498,49-592,42)	520 (452-534,32) 470 (438,7-526,7)* 400 (392,9-445,19)*
<b>Incremento en test</b> - basal postquimio - postquimio previo - mes previo - mes postquimio - mes prequimio	20 (2,09- 26,09) 50 (5,41-80,96) -20 (-65,69--7,04) 0 (-30,6- 44,23) 20 (-18,91-60,73)	-10 (-29,3 - -7,23)* -10 (-29,32 - -5,22)* -50 (-82,21 - -28,68)* -70 (-105,9 - -52,31)* -100(-107,26 - -72,74)*

**Tabla 3:** Capacidad funcional desarrollada durante el programa. Datos expresados como mediana con intervalo de confianza +/- intervalo de confianza del 95% . \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,05$  intergrupales.

En la tabla 3 vemos reflejada la capacidad funcional desarrollada durante el programa, medida con el test de los 6 minutos de marcha. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos en ambos grupos, pudiéndose observar una buena adaptación en el grupo prehabilitado y un deterioro progresivo en el control (gráfico 5).

El grupo prehabilitado comenzó con una distancia basal de 550 metros recorridos en el test de los 6 minutos, el día previo a la cirugía había incrementado su distancia hasta los 580 metros. Un mes tras el alta la distancia que recorrían era algo menor que la inicial (30m) pero no se observa una diferencia importante.

Por el contrario, el grupo control fue disminuyendo progresivamente su capacidad funcional, y un mes tras el alta recorrieron 120 metros menos que al principio. (gráfico 5)



**Gráfico 5:** Distancia total recorrida en el test de los 6 minutos (metros). \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$  intergrupales.

	<b>GRUPO PREHA</b>	<b>GRUPO NO PREHA</b>
<b>BASAL</b>	180 (159,72-220,08)	180 (161,65-221,98)
<b>POSTQT</b>	170 (156,17-209,27)	190 (172,88-227,84)*
<b>PREVIO QX</b>	160 (139,90-192,45)	200 (175,97-224,92)*
<b>AL MES DE LA QX</b>	160 (139,88-189,20)	210 (188,8-243,38)*

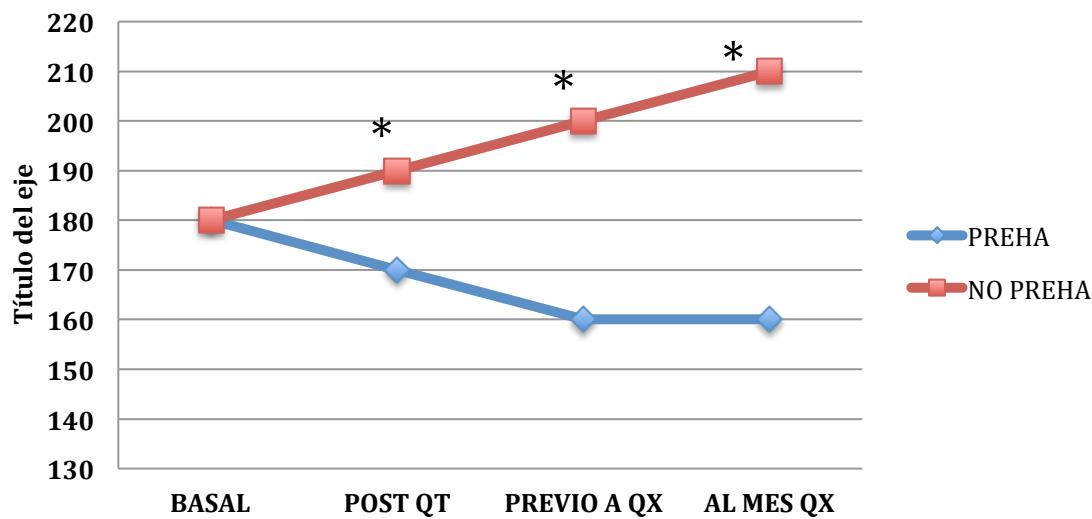
**Tabla 4.** Tiempo en alcanzar la frecuencia basal. \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$  intergrupales.

En la tabla 4 recogemos el tiempo que tardan los pacientes en alcanzar la frecuencia cardiaca basal tras el test de los 6 minutos. Se han encontrado diferencias estadisticamente significativas en ambos grupos desde el inicio del programa.

En el grupo prehabilitado se observó un descenso progresivo en el tiempo necesario para alcanzar la frecuencia basal. Al principio eran 180 segundos, que disminuyeron a 170 y al mes de la intervención eran 160.

Por el contrario, el grupo control no mejoró el tiempo en alcanzar si no al contrario. Comenzó con 180 segundos y su tiempo requerido fue aumentando hasta alcanzar los 210 segundos al mes de la cirugía. (gráfico 6)

## TIEMPO EN ALCANZAR FC BASAL



**Gráfico 6:** tiempo en alcanzar la frecuencia cardiaca basal tras el test de los 6 minutos.  
\*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$  intergrupales.

	GRUPO PREHA	GRUPO NO PREHA
<b>Basal</b>	1,2 (1,06-1,5)	1,1 (1,01-1,16)
<b>Al final de la cirugía</b>	1,6 (1,3-2,03)	2,5 (1,9-2,8)*
<b>12h tras la cirugía</b>	1,6 (1,3-2,1)	2,7 (2,1-2,9)*

**Tabla 5.** Niveles de lactato perioperatorios. \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$  intergrupales.

Se han hallado diferencias estadisticamente significativas en cuanto a los niveles de lactato perioperatorios en ambos grupos.

En la tabla 5 se pueden observar los niveles de lactato perioperatorios en tres momentos: basal, al finalizar el tiempo quirúrgico y 12h tras la cirugía.

El grupo prehabilitación comenzó con un lactato basal de 1,2. En los momentos inmediatamente posteriores a la cirugía obtuvieron unos niveles de 1,6. Esos mismos valores se repitieron a las 12h tras la cirugía.

En el grupo no prehabitado, los valores de lactato basal fueron similares a los del grupo prehabitado (1,1), pero intraoperatoriamente registraron un lactato de 2,5 y a las 12h tras la cirugía su valor de lactato fue de 2,7.

	<b>GRUPO PREHA</b>	<b>GRUPO NO PREHA</b>
<b>Necesidad de transfusión previa a la cirugía (%)</b>	SÍ: 0 NO: 100	SÍ: 9,1* NO: 90,9
<b>Necesidad de transfusión intraoperatoria (%)</b>	SÍ: 27,3 NO: 72,7	SÍ: 36,4* NO: 63,6
<b>Concentrados de hemoglobina transfundidos</b> - previos a la cirugía - intraoperatorios	0 0 (-0,1- 1)	0 (-0,1- 1,10) * 0 (-0,1- 1,47) *
<b>Valores de hemoglobina (g/dl)</b> - Basales - Día previo a la cirugía - Al mes del alta hospitalaria	14,8 (13,84-15,57) 12,9 (12,57-14,15) 13 (12,26-13,98)	14,7 (11,83-15,27) 11,4 (10,4-12,83) * 11,8 (10,63-12,65) *

**Tabla 6:** Variables hemodinámicas. Datos expresados como mediana +/- intervalo de confianza del 95%. \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$ .

En cuanto a la necesidad de transfusión previa a la cirugía, ningún paciente del grupo de prehabilitación fue transfundido frente a un 9,1% del grupo control que sí que necesitó una transfusión.

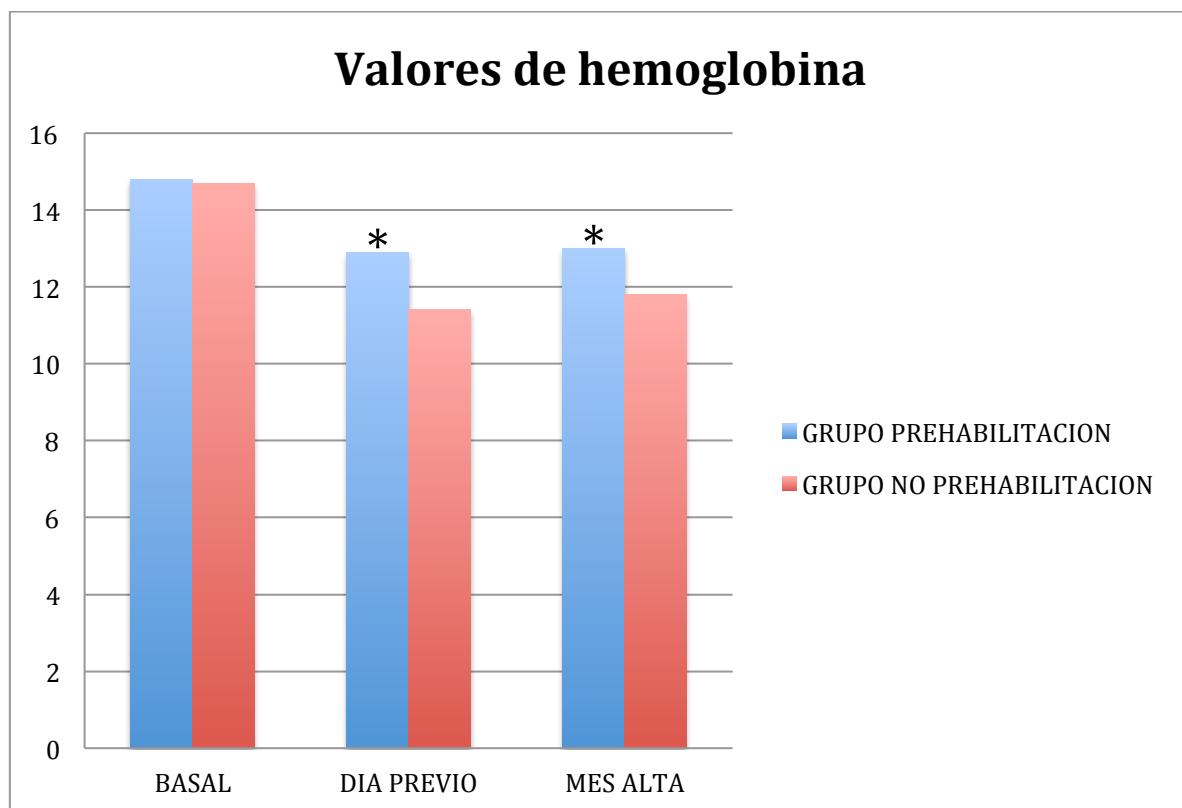
Intraoperatoriamente, en el grupo prehabilitación se transfundió a un 27,3% del total frente a un 36,4% del grupo control.

Observando la variación en los valores de hemoglobina (Hb) durante el proceso se obtuvo un resultado estadísticamente significativo.

Ambos grupos comenzaron con valores de Hb basales similares, 14,8 g/dl para el grupo prehabilitado y 14,7 g/dl para el grupo control.

El día previo a la cirugía, el grupo prehabilitado tenía una mediana de 12,9 g/dl frente a un 11,4 del grupo control.

Al mes del alta hospitalaria, el grupo prehabilitado había conseguido valores de 13 g/dl, mientras que el grupo control obtuvo unos valores de 11,8 g/dl.



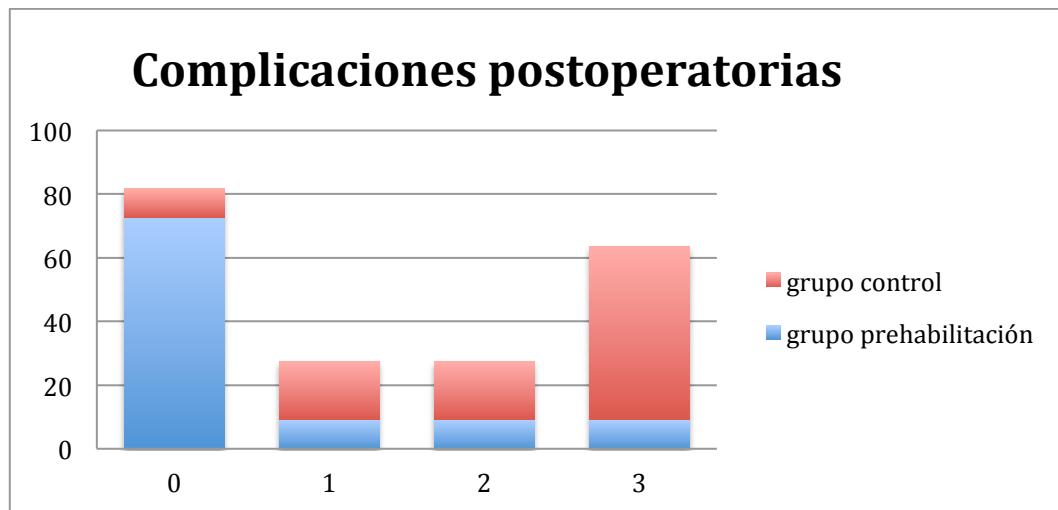
**Gráfico 7:** valores de hemoglobina expresados en g/dl \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$ .

En la Tabla 7 se expone la incidencia de complicaciones así como la duración de estancia en la unidad de cuidados intensivos, y la estancia total hospitalaria.

	<b>GRUPO PREHA</b>	<b>GRUPO NO PREHA</b>
<b>Estancia hospitalaria total (días)</b>	8 (7,1-14,36)	11 (8,63-18,27)*
<b>Estancia en UCI (días)</b>	1 (0,46-1,73)	1 (0,70-3,48)*
<b>Complicaciones postoperatorias (%) (Clavien-Dindo al mes)</b>	0: 72,7 1: 9,1 2: 9,1 3: 9,1	0: 9,1* 1: 18,2* 2: 18,2* 3: 54,5*

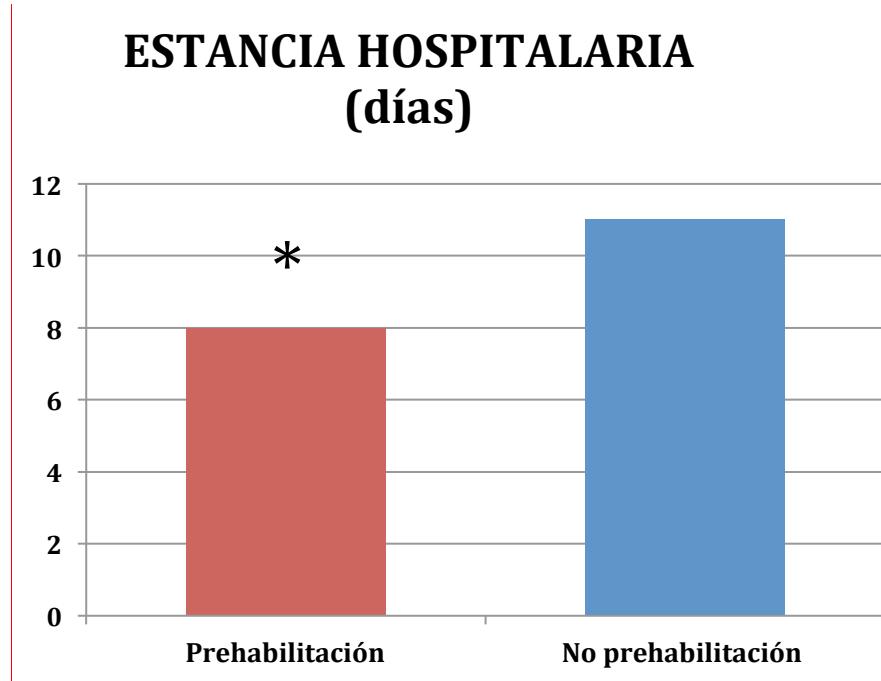
**Tabla 7.** Estancia hospitalaria y complicaciones. Datos expresados como mediana con intervalo de confianza del 95% y porcentaje. \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$ .

Los resultados muestran un resultado estadísticamente significativo en el numero de complicaciones. En el grupo prehabilitado el 72,7% de los pacientes no sufrieron complicaciones, frente a solo un 9,1% del grupo control. Un 54,5% de los pacientes del grupo control sufrieron complicaciones grado 3 (Requerimiento de intervencion quirúrgica, endoscópica o radiológica), frente a un 9,1% de los del grupo prehabilitado. (Gráfico 8)



**Gráfico 8:** Complicaciones postoperatorias valoradas según la escala de Clavien-Dindo.

La estancia hospitalaria media, tanto en la unidad de cuidados intensivos como total, fue superior en el grupo de pacientes no sometidos a terapia prehabilitadora, obteniéndose unos valores estadísticamente significativos. (Gráfico 9)



**Gráfico 9:** estancia hospitalaria media en días. \*: diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,005$ .

## **6.- DISCUSIÓN**

## **6.1.- Beneficios de la prehabilitación trimodal**

En 2002, Topp et al.<sup>41</sup> propusieron que aplicando un programa de ejercicios previos a la cirugía, los pacientes tendrían un menor deterioro orgánico en el periodo postoperatorio comparado con pacientes sedentarios. Desde entonces, se han diseñado gran cantidad de estudios encaminados a demostrar dicha teoría usando distintas combinaciones de ejercicios.

En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Carli et al.<sup>22</sup>, se estudiaron 11 pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía colorrectal. Se compararon los efectos de un programa de ejercicios suaves, como caminar y realizar ejercicios de respiración, frente a un programa de ejercicios de alta intensidad aeróbicos y anaeróbicos. Inesperadamente, el grupo que realizó ejercicio intenso se deterioró durante el preoperatorio, disminuyendo su capacidad funcional. Una de las razones que explicaban era la falta de adherencia al tratamiento por ser demasiado intenso. Solo un 33% mejoró y un 29% se mantuvo. Estos resultados sugieren que una intervención basada solamente en el ejercicio no es suficiente para mejorar la capacidad funcional del paciente, si no controlamos factores como la intensidad del ejercicio, la nutrición, la ansiedad y otros cuidados perioperatorios.

En 2012, Li et al.<sup>21</sup> realizaron un estudio en pacientes intervenidos por cáncer de colon en el que incluyeron 42 pacientes sometidos a prehabilitación y 45 pacientes en el grupo control. El primer grupo realizó, durante 3 semanas, una terapia a base de ejercicio aeróbico, consejo nutricional para reducir factores de riesgo derivados de la dieta, suplementación proteica (ingesta de 1,2 g/kg de peso/día) y una sesión guiada de terapia cognitiva semanal de 90 minutos para aprender a manejar el estrés y la ansiedad. Se descubrió que, aunque no había diferencias en cuanto al porcentaje de complicaciones en ambos grupos, en el grupo prehabilitado se vio una mejoría en el test de los 6 minutos realizado un mes tras la cirugía (51,5 m) y dos meses después (84,5m). A su vez, se observó que el 81% de los pacientes prehabilitados recuperaron su capacidad funcional basal dos meses después de la intervención, mientras que en el grupo control sólo lo consiguió un 40%.

En el presente estudio, se ha demostrado que el grupo que siguió la terapia trimodal de ejercicio físico, nutrición y control de la ansiedad mostró una mejoría

estadísticamente significativa en la respuesta al test de los 6 minutos comparado con el otro grupo. El grupo prehabilitado en el segundo control previo a la cirugía fue capaz de caminar 30 metros más respecto al control basal, mientras que el grupo no prehabilitado caminó 50 metros menos. El grupo de Carli propone que un incremento en el test de 20 metros puede considerarse significativo. En el tercer control al mes del alta hospitalaria el grupo prehabilitado caminó 30 metros menos que en el control basal, mientras que el grupo no prehabilitado redujo su capacidad en 120 metros. Con estos resultados se puede observar que el grupo prehabilitado se deterioró menos durante todo el proceso quirúrgico que el que no siguió la terapia trimodal, consiguiendo alcanzar su estado previo a la intervención de una manera más rápida. La siguiente pregunta que debemos plantearnos es si este control de la capacidad funcional perioperatoria se traduce en consecuencias clínicas relevantes.

## **6.2.- Factores que predicen un alargamiento de la estancia, complicaciones y factores relacionados.**

Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de morbitmortalidad post operatoria varían según los autores. En general, los más comunes que predicen una mala respuesta a la cirugía son el deterioro previo a la operación, una edad mayor de 75 años, y la ansiedad.<sup>22</sup> Así como la necesidad de cirugía urgente y un valor elevado en la escala ASA de riesgo anestésico.<sup>17</sup>

Las complicaciones post operatorias están relacionadas con una combinación de factores inherentes al paciente, como los ya nombrados, y la técnica quirúrgica. Al tener una población envejecida, el estado físico previo a la intervención es de gran importancia, ya que los pacientes con una respuesta más pobre al test de los 6 minutos de marcha tienen una tasa más alta de complicaciones. Li et al<sup>21</sup> observaron en un estudio que en los pacientes, independientemente del riesgo cardiopulmonar, una distancia menor de 350 metros en el test de los 6 minutos incrementaba la morbitmortalidad.

En cuanto a las complicaciones post operatorias, varios autores coinciden en que las más frecuentes son el íleo paralítico, la dehiscencia de la anastomosis y la infección del sitio quirúrgico.

Algunos de los factores que aumentan el riesgo de padecer un íleo postoperatorio son la sobrecarga hídrica y un exceso de inflamación intestinal durante la operación.<sup>32</sup>

La infección del sitio quirúrgico sigue siendo una complicación frecuente, y entre los factores que la promueven se encuentran la excesiva duración de la estancia hospitalaria, la duración de la intervención o la cirugía de urgencia.<sup>43</sup>

La dehiscencia de la anastomosis es la más grave de las complicaciones ya que requiere reintervención, y puede llegar a provocar una peritonitis e incluso un shock séptico. Entre los factores de riesgo para la dehiscencia está la infección del sitio quirúrgico y problemas para el aporte sanguíneo en la zona de la anastomosis.<sup>44</sup>

En nuestro estudio obtuvimos una serie de parámetros para valorar las comorbilidades de ambos grupos de pacientes y posteriormente observar si se producían diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

La escala ASA para valorar el riesgo quirúrgico del paciente no ofrecía diferencias entre los grupos, tampoco las comorbilidades como el porcentaje de fumadores, la hipertensión, diabetes y EPOC.

Sin embargo, a la hora de interpretar los datos de la estancia hospitalaria, en UCI y el porcentaje de complicaciones sí obtuvimos diferencias estadísticamente significativas. La estancia en planta del grupo prehabilitado fue mucho menor que el del grupo control (8 días frente a 11). Por otro lado, el porcentaje de complicaciones postoperatorias también fue mayor en el grupo control, un 54,5% de los pacientes requirieron una nueva intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica (grado 3 en la escala de Clavien-Dindo) frente a un 9,1 % de los prehabilitados. Esto se traduce en que los pacientes del grupo control llegaron a la cirugía en una condiciones peores que los prehabilitados, ya que su capacidad funcional disminuyó mucho más durante ese periodo, desarrollando más complicaciones que hicieron que se alargara su estancia hospitalaria.

Otro punto a tener en cuenta, es el grado de adaptación de los pacientes prehabilitados al estrés quirúrgico. La adaptabilidad y mejor respuesta hemodinámica intraoperatoria y postoperatorias pudiera tener consecuencias en la vascularización del área quirúrgica. Hay que tener en cuenta que uno de los factores de riesgo, como se ha comentado, es la pobre vascularización de las suturas.

### **6.3.- Niveles de hemoglobina y complicaciones asociadas**

La anemia es uno de los efectos secundarios que con frecuencia se asocian a la administración de quimioterapia. Puede aparecer desde el principio del tratamiento y se manifiesta en forma de astenia, lo que dificulta la realización de las actividades habituales. Los agentes citostáticos actúan sobre las diferentes fases del ciclo celular impidiendo la síntesis del ácido desoxirribonucleico; efecto producido sobre las células en crecimiento, como las tumorales, y las células del sistema hematopoyético, con la consecuente aparición de anemia y leucopenia.<sup>48,49</sup>

El hecho de tener unos niveles bajos de hemoglobina pre operatoria es un valor de mal pronóstico de cara a la cirugía. Los pacientes con anemia serán pacientes más débiles y frágiles, lo que derivará en mayores complicaciones y peor recuperación posterior.

Céspedes et al<sup>50</sup> efectuaron un estudio en 2016 con el objetivo de describir la variación de las anemias antes y después de la quimioterapia. Sus resultados concluyeron que las anemias diagnosticadas antes del tratamiento con citotóxicos se agravaron después de este, mientras que en otros pacientes que mostraban concentraciones normales de hemoglobina al establecer el diagnóstico, la terapia indujo las anemias.

Feng et al<sup>46</sup> realizaron un estudio prospectivo sobre los riesgos de la transfusión de hematíes en pacientes con bajos niveles de hemoglobina perioratorios. En su análisis estudiaron la anemia preoperatoria y concluyeron que unos bajos niveles de hemoglobina previos a la cirugía se traducían en un aumento de las transfusiones intraoperatorias. Tanto la anemia como la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes se correlacionan con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

La presencia de anemia también se ha relacionado con un impacto significativo en los pacientes con fallo cardiaco. Estos pacientes tienen un riesgo mucho mayor de tener una peor calidad de vida, peor manejo de los síntomas y un peor pronóstico vital que los pacientes con fallo cardiaco sin anemia.<sup>47</sup>

En el presente estudio hemos observado diferencias significativas entre los grupos. la necesidad de transfusión tanto previa a la cirugía como intraoperatoriamente fue mayor en el grupo no prehabilitado.

Los valores de hemoglobina de este grupo descendieron de una forma muy apreciable desde la toma del valor basal hasta el día previo a la cirugía (de 14,7 g/dl hasta 11,4 g/dl), lo que se traduce en un deterioro del estado general mientras esperaban a la cirugía. Por su parte, el grupo prehabilitado no requiso transfusiones previas a la cirugía y sus niveles de hemoglobina descendieron mucho menos que en el grupo control (de 14,8 g/dl hasta 12,9 g/dl). Estos resultados sugieren que, a pesar de el tratamiento quimioterápico, los prehabilitados han conseguido reducir el deterioro funcional gracias al programa de prehabilitación y así llegar a la cirugía en mejores condiciones.

#### **6.4.- Ejercicio y repercusiones hemodinámicas**

El estado físico previo a una intervención quirúrgica es un factor implicado con una fuerza mayor en el desarrollo de complicaciones postoperatorias, siendo además un factor modificable con el entrenamiento.

Li et al. concluyen en un estudio piloto realizado en pacientes con cáncer de colon, que el ejercicio como parte de la prehabilitación mejoraba algunas comorbilidades del paciente, como eran la hipertensión, infarto, coronariopatía y la EPOC.<sup>21</sup>

Con el entrenamiento se consigue una mayor tolerancia al esfuerzo, aumentando así la resistencia del paciente a la agresión quirúrgica, se mejora el IMC, se disminuye la resistencia periférica a la insulina y se mejora el tiempo de reparación tisular.<sup>31</sup>

En un estudio realizado en 2015, Carli et al. prueban que la mayor parte de la mejoría obtenida con un programa de entrenamiento se observa durante las primeras 4 semanas, y es mayor en pacientes con reserva funcional inicial disminuida , ya que cuentan con un margen de mejora superior a los pacientes activos. Estas 4 semanas son suficientes para ver disminuida la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno durante un ejercicio submáximo.<sup>22</sup>

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio son pacientes frágiles, que se someten a una cirugía agresiva y quimioterapia, por lo que una rutina diaria de ejercicios suaves va a producir un gran incremento en su estado funcional, y eso marcará la diferencia en muchos otros aspectos del presente estudio.

Knight et al, realizaron una revisión sistemática sobre el impacto del ejercicio en el flujo mesentérico en los pacientes prehabilitados. Se basa en la teoría de que el ejercicio aeróbico reduce el flujo de la arteria mesentérica superior para suplir las demandas del resto de los músculos del cuerpo durante e inmediatamente después del ejercicio. Esta adaptación fisiológica al ejercicio puede mejorar la habilidad de extraer oxígeno de la circulación arterial y así mejorar la curación de la anastomosis y reducir la tasa de íleo.

Como ya hemos descrito anteriormente, en este estudio hemos observado que los pacientes prehabilitados obtuvieron una respuesta favorable al ejercicio físico moderado, aumentando su capacidad funcional antes de la cirugía y así reducir su deterioro en el post operatorio.

Por otro lado, hay que destacar los resultados obtenidos en el presente trabajo en cuanto a la capacidad de adaptación al ejercicio. Si observamos el tiempo que tardan los pacientes en alcanzar la frecuencia basal tras el ejercicio encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Al inicio del programa este tiempo fue de aproximadamente 180 segundos. Sin embargo, el grupo prehabilitado fue disminuyendo el tiempo (180-170-160-160) y en el grupo control aumentó (180-190-200-210). Este hallazgo podría traducirse en una mayor capacidad aeróbica, con una mejor adaptación al ejercicio gracias al entrenamiento previo.

## **6.5.- Adaptaciones fisiológicas al esfuerzo**

Debido al entrenamiento se producen, entre otros, cambios metabólicos, musculares y cardiovasculares.

El entrenamiento aeróbico mejora el flujo de sangre central y periférica y aumenta la capacidad de las fibras musculares para generar mayores cantidades de ATP, consiguiendo una mayor fuerza muscular y una mayor tolerancia a los desequilibrios ácido-básicos durante la realización de ejercicios altamente intensos.<sup>21</sup>

Este tipo de entrenamiento aumenta la actividad de las encimas oxidativas mitocondriales, lo que se traduce en un incremento de la eficacia mitocondrial. El aumento enzimático es muy probable que mejore la capacidad para mantener una mayor intensidad durante el ejercicio, lo que se relaciona con el incremento del umbral del lactato.

Un aumento del nivel de lactato después de la cirugía se asocia con una mayor duración de la estancia en la UCI y un mayor riesgo de reacciones adversas graves postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía.<sup>45</sup>

Si analizamos las diferencias en el umbral del lactato en el grupo prehabilitado y en el control observamos diferencias importantes. El lactato intraoperatorio al final de la cirugía fue significativamente menor en el grupo prehabilitado que en el control (1.6 mmol/l frente a 2.5 mmol/l), y 12 horas tras la operación el grupo prehabilitado mantenía esos niveles constantes mientras que el control obtuvo unos niveles de 2.7 mmol/l.

La conclusión que podemos extraer de estos resultados es que el ejercicio de componente aeróbico anaeróbico aumenta la tolerancia anaeróbica y disminuye el umbral lactato. Las implicaciones metabólicas son claras, los pacientes prehabilitados utilizan en menor medida que los no prehabilitados rutas anaeróbicas, que son menos rentables en términos energéticos.

## **6.6.-Nutrición perioperatoria y la relevancia de hipoproteinemia en cáncer y complicaciones postoperatorias.**

La desnutrición es una complicación frecuente en pacientes oncológicos, lo que influye en el aumento de la morbimortalidad y en la disminución de la calidad de vida. Presenta un papel fundamental en la aparición de complicaciones postoperatorias, dañando los mecanismos de respuesta inmune y modificando la respuesta inflamatoria del organismo. Como consecuencia, se produce un defectuoso proceso de regeneración y síntesis de tejido, así como una deficiente inmunidad, que originaran estancias más largas, mortalidad y costes mas elevados.<sup>31</sup>

Se ha visto que la suplementación proteica durante el proceso de prehabilitación es fundamental en pacientes que se van a someter a una cirugía, ya que sin esta la realización del ejercicio resulta contraproducente, retrasando la recuperación del paciente e incluso empeorando su estado físico. Los pacientes que se someten a esta cirugía están deteriorados por el previo tratamiento con quimioterapia, por lo que es esencial la suplementación previa a la intervención.

La adición de suplementos proteicos al final del ejercicio (ventana anabólica) ha demostrado mejorar la capacidad funcional ya que facilita la incorporación de aminoácidos en las proteínas tisulares. Los requerimientos del paciente quirúrgico deberían incluir siempre una ingesta proteica, así como un control personalizado del tipo de proteína, dosis y suplementación post- ejercicio.<sup>38</sup>

Un estudio reciente demostraba que pacientes ancianos cuya distancia en el test de los 6 minutos era menor de 400 metros, tras un protocolo personalizado de ejercicio y suplementos nutricionales mejoraban su capacidad funcional en un 10-15% sobre el nivel basal durante el preoperatorio y lo mantenían después de la cirugía.<sup>37</sup>

## **6.7.-Mindfulness y sistema inmunológico.**

En el periodo preoperatorio la incertidumbre del paciente es creciente, principalmente por el desconocimiento del diagnóstico, las consecuencias de la cirugía, su repercusión en la vida diaria y el pronóstico de la enfermedad que padece. El

malestar psicológico en este periodo podría tener un impacto negativo en su recuperación.

Múltiples investigaciones sobre el efecto de la depresión sobre enfermedades sistémicas han demostrado que la depresión empeora el pronóstico a través de múltiples vías como, la alteración de la cascada de agregación plaquetaria, aumento del estado inflamatorio a través de citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva, aumento de la actividad adrenal y disminución del número de células precursoras endoteliales.<sup>31</sup>

En un estudio sobre la memoria inmunológica y el estrés, Montoya et al.<sup>36</sup>, observaron que la cicatrización de las heridas se ve afectada por la inmunidad. El estrés interrumpe la producción de citoquinas proinflamatorias, importantes para la cicatrización, por lo que la retrasa. A su vez, se vio que el mayor miedo antes de una intervención quirúrgica hacía que los resultados fuesen peores, y la hospitalización más larga y con más complicaciones.

Moscoso et al.<sup>35</sup> concluye en su estudio que el manejo del estrés a través de la práctica del *mindfulness* facilita el aprendizaje de la respuesta de relajación, así como un entendimiento mas profundo de los síntomas emocionales, físicos y comportamentales que caracterizan los estados de estrés crónico. El *Mindfulness* es actualmente uno de los enfoques cognitivos de mayor desarrollo en Estados Unidos y Europa, no solamente para el manejo del estrés emocional causado por el diagnóstico de enfermedades crónicas y terminales, sino también para obtener un beneficio inmunológico y neuroendocrino que promueven el restablecimiento de la salud y un mejor control de los síntomas causados por los tratamientos médicos.

No está claro qué componente de la prehabilitación trimodal tiene mayor efecto sobre la mejor recuperación de la capacidad funcional, pero sí parece claro que la terapia combinada es superior a la de cada una de las intervenciones por separado. Un adecuado proceso de afrontamiento y un manejo del estrés crónico incluye la participación en actividades que promueven un estilo de vida saludable y de mejora de la calidad de vida del individuo. Por lo tanto, la incorporación de un plan nutricional balanceado, programas moderados de ejercicio físico y técnicas de relajación son vitales y de gran necesidad.<sup>35</sup>

## **7 .- CONCLUSIONES**

1. Los pilares fundamentales de la prehabilitación son el abordaje del estado físico, nutricional y psíquico del pacientes desde el momento del diagnóstico con el objetivo de optimizar la recuperación y disminuir la respuesta al estrés quirúrgico.
2. Se ha observado que una terapia basada únicamente en ejercicio físico es insuficiente para mejorar el estado funcional, se requiere a la vez un plan nutricional y terapia psicológica para optimizar la adherencia al tratamiento.
3. La cistectomía radical junto con quimioterapia es un tratamiento muy agresivo para el paciente y que provoca un gran deterioro funcional. La aplicación de la prehabilitación en un grupo de pacientes sometidos a cistectomía radical tras quimioterapia ha demostrado mejorar su estado funcional preoperatorio, facilitando así la recuperación posterior.
4. La aplicación de la prehabilitación ha demostrado reducir el número de días de ingreso, tanto en planta como en UCI y el porcentaje de complicaciones post operatorias.
5. La incidencia de anemia preoperatoria y de transfusiones pre e intraoperatorias fue significativamente menor en el grupo que siguió el programa de prehabilitación.
6. Se ha observado una mejor adaptación al ejercicio físico y al metabolismo aeróbico en el grupo a estudio, viéndose un descenso del tiempo en alcanzar la frecuencia cardiaca basal post ejercicio y unos niveles menores de lactato perioperatorios.
7. Para la correcta realización de esta estrategia es importante la adherencia al programa por parte del paciente, y la participación de un equipo multidisciplinar en el que se incluyen anestesiólogos, cirujanos, psiquiatras, internistas, endocrinios, rehabilitadores y personal de enfermería.

## **8.-BIBLIOGRAFÍA**

1. Ginarte, Guillermo José Martínez, et al. "Aspectos clínicos-epidemiológicos-terapéuticos del cáncer de vejiga". Hospital Carlos Manuel de Céspedes 2000-2006 Clinical-epidemiological-therapeutic aspects of bladder cancer. Carlos Manuel de Céspedes Hospital. 2000-2006." MULTIMED Revista Médica Granma 17.2 (2016).
2. Cabrera Cabrera, J. A. (2009). Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de vejiga en hospitales públicos de Madrid (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones).
3. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Bladder Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2017 Jan 20. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002
4. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Bladder and Other Urothelial Cancers Screening (PDQ®): Health Professional Version. 2017 Feb 22. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
5. Asociación Española Contra el Cáncer: cáncer de vejiga
6. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al.: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 63 (2): 234-41, 2013.
7. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017.
8. Céliz, Pamela; Rosell Costa, Rafael ; Font Pous, Albert; Factores pronósticos y predictivos de respuesta en pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante. Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina, 2012
9. Instituto Nacional del Cáncer (NCI): Tratamiento del cáncer de vejiga. 2017
10. Meejs JJ, et al. A systematic Review of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Eur.Urol. 2012.
11. Céliz, P., Rosell Costa, R., & Font Pous, A. (2013). Factores pronósticos y predictivos de respuesta en pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante.
12. Stenzl, A., Cowan, N. C., De Santis, M., Kuczyk, M., Merseburger, A. S., Ribal, M. J.& Witjes, J. A. (2010). Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico. European Association of Urology.
13. Kehlet, H. (2006). Fast-track surgery: the facts and the challenges. Cirugía española, 80(4), 187.
14. Unidad de Prehabilitación. Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.
15. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery. A Review. JAMA Surg. 2017;152(3):292-298.
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. *Clin Nutr* 2010;29:434–40.
17. Vía Clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal (RICA), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.
  18. Longás J.; Guillén J.; Ramirez J.M.; Prehabilitación anestésica en programas de recuperación intensificada. HCU Lozano Blesa
  19. Ramírez Rodríguez JM, Roig Vila JV; Programas de rehabilitación multimodal: del fast-track a la recuperación intensificada. Monografías Asociación Española de Cirujanos, 2015; 11-18.
  20. Mitropoulos, D., Artibani, W., Graefen, M., Remzi, M., Rouprêt, M., & Truss, M. (2013). Notificación y clasificación de complicaciones después de procedimientos quirúrgicos urológicos: una evaluación y recomendaciones del panel de guías clínicas de la EAU. *Actas Urológicas Españolas*, 37(1), 1-11.
  21. Li, C., Carli, F., Lee, L., Charlebois, P., Stein, B., Liberman, A. S., ... & Kim, D. J. (2013). Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surgical endoscopy*, 27(4), 1072-1082.
  22. Carli, F., & Scheede-Bergdahl, C. (2015). Prehabilitation to enhance perioperative care. *Anesthesiology clinics*, 33(1), 17-33.
  23. Santa Mina, D., Scheede-Bergdahl, C., Gillis, C., & Carli, F. (2015). Optimization of surgical outcomes with prehabilitation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 40(9), 966-969.
  24. Chen, B. P., Awasthi, R., Sweet, S. N., Minnella, E. M., Bergdahl, A., Santa Mina, D., ... & Scheede-Bergdahl, C. (2017). Four-week prehabilitation program is sufficient to modify exercise behaviors and improve preoperative functional walking capacity in patients with colorectal cancer. *Supportive Care in Cancer*, 25(1), 33-40.
  25. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, Liberman AS, Stein B, Charlebois P, Feldman LS, Carli F. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*. 2014;121(5):937–47.
  26. Minnella, E. M., Bousquet-Dion, G., Awasthi, R., Scheede-Bergdahl, C., & Carli, F. (2017). Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden), 56(2), 295.
  27. Carli, F., Gillis, C., & Scheede-Bergdahl, C. (2017). Promoting a culture of prehabilitation for the surgical cancer patient. *Acta Oncologica*, 1-6.
  28. Pierson LM, Herbert WG, Norton HJ, et al. Effects of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21(2):101–10.
  29. Valkenet K, Van de port IG, Dronkers JJ, et al. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil* 2011;25:99–111.

30. Carli F, Charlebois P, Stein B, et al. Prehabilitation to improve recovery of physical function following colorectal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 2010;97:1187–97.
31. Longás J.; Guillén J.; Ramirez J.M.;Prehabilitación anestésica en programas de recuperación intensificada. HCU Lozano Blesa.
32. Farré, J. F. M., & Puigvert, F. Evaluación preoperatoria del estado nutricional en el paciente quirúrgico.
33. Hargreaves M. Pre-exercise nutritional strategies: effects on metabolism and performance. *Can J Appl Physiol* 2001;26(Suppl):S64–70.
34. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth.* 2011;55(2):111–5.
35. Moscoso, M. S. (2010). El estrés crónico y la terapia cognitiva centrada en mindfulness: Una nueva dimensión en psiconeuroinmunología. *Persona: Revista de la Facultad de Psicología*, (13), 11-29.
36. Montoya, A. F. (2012). Memoria inmunológica, stress y emociones.
37. Minnella EM, Awasthi R, Gillis C, Fiore JF, Jr., Liberman AS, Charlebois P, et al. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation. *Surgery* 2016;160:1070-9.
38. Carli, F., & Minnella, E. M. (2016). Preoperative functional assessment and optimization in surgical patient. Changing the paradigm. *Minerva anestesiologica*.
39. Loughney L, West MA, Dimitrov BD, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Physical activity levels in locally advanced rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy and an exercise training programme before surgery: a pilot study. *Perioperative Medicine*. 2017;6:3. doi:10.1186/s13741-017-0058-3.
40. Knight KA<sup>1</sup>, Moug SJ<sup>2</sup>, West MA<sup>3</sup>., Systematic review: the impact of exercise on mesenteric blood flow and its implication for preoperative rehabilitation. 2017 Mar;21(3):185-201.
41. Topp R, Ditmyer M, King K, et al. The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in intensive care unit. *AACN Clin Issues* 2002;13:263–76.
42. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):367–76.
43. Tang R, Chen HH, Wang YL, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC, et al. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. *Ann Surg.* 2001 Aug;234(2):181–9
44. Oprescu C, Beuran M, Nicolau AE, Negoi I, Venter MD, Morteanu S, et al. Anastomotic dehiscence (AD) in colorectal cancer surgery: mechanical anastomosis versus manual anastomosis. *J Med Life.* 2012 Dec 15;5(4):444–51
45. Kanazawa, T., Egi, M., Shimizu, K., Toda, Y., Iwasaki, T., & Morimatsu, H. (2015). Intraoperative change of lactate level is associated with postoperative outcomes in pediatric cardiac surgery patients: retrospective observational study. *BMC*

anesthesiology, 15(1), 29.

46. S. Feng, M. Machina, W. S. Beattie; Influence of anaemia and red blood cell transfusion on mortality in high cardiac risk patients undergoing major non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Br J Anaesth 2017
47. C. Heymann, L. Kaufner, M. Sander; Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Nov; 152(5): 1412–1420.
48. Flores-Balcázar, C., Rosales-Pérez, S., Galván-Salazar, G., & López-Navarro, O. (2015). Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. Archivos de Medicina, 11(1).
49. Sivillá, J. L. P., Frasneda, E. F., Charles, P. M., Hernández, E. L. M., Pous, A. F., Rubio, C. L., ... & Pujol, X. B. (2008). Estudio de la efectividad de tres esquemas de administración de factores estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con anemia asociada a quimioterapia por una neoplasia sólida o hematológica. Medicina clínica, 131(12), 447-451.
50. Céspedes M.C; León Barrios Y.; Anemia en pacientes con cáncer expuestos a quimioterapia. 2016 Ago; 20(8): 1054-1060.