



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

ESTUDIO PROFAST

**RECUPERACIÓN POSTOPERATORIA
EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO**

ERAS vs MANEJO CLÁSICO



Melchor Carbonell Socias

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA
Y MEDICINA PREVENTIVA**

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona



**Universitat Autònoma
de Barcelona**
TESI DOCTORAL

Recuperación postoperatoria en cáncer de ovario avanzado

ERAS Vs. Manejo clásico

(Estudio PROFAST)

Autor:

Melchor Carbonell Socias

Directores:

Dr. José Luis Sánchez Iglesias

Doctor en Medicina y Cirugía por la
Universidad Autónoma de Barcelona

Dra. Assumpció Pérez Benavente

Doctora en Medicina y Cirugía por la
Universidad Autónoma de Barcelona

Director y Tutor:

Prof. Antonio Gil Moreno

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona

DEPT. DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I MEDICINA PREVENTIVA

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2020

1. AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTORES DE TESIS

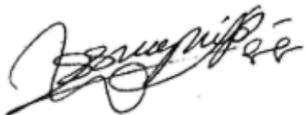
El Prof. Antonio Gil Moreno, la Dra. Assumpció Pérez Benavente y el Dr. José Luis Sánchez Iglesias

CERTIFICAN:

Que la tesis titulada “Recuperación Postoperatoria en cáncer de Ovario avanzado ERAS Vs. Manejo clásico (Estudio PROFAST)” es apta para ser defendida ante el Tribunal Evaluador, para optar al grado de doctor en Medicina.

Dra. Assumpció Pérez Benavente

Co-directora de tesis



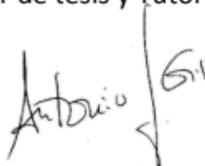
Dr. José Luis Sánchez Iglesias

Co-director de tesis



Prof. Antonio Gil Moreno

Co-director de tesis y Tutor de tesis



Doctorando, Melchor Carbonell Socias

A Barcelona, 25 de Mayo de 2020

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor, Antonio Gil. Jefe de Ginecología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, tutor y codirector esta tesis. Su apoyo personal e institucional ha sido un pilar fundamental durante todo el desarrollo del trabajo.

Al Dr. José Luis Sánchez Iglesias, gran mentor y mejor amigo. Fue el primero en creer en este proyecto y sin su impulso incansable nada de esto habría sido posible.

A la Dra. Assumpció Pérez Benavente, coordinadora de la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, directora de esta tesis. Sus consejos, su apoyo y su experiencia han sido una referencia vital desde el inicio del proyecto de tesis hasta el día de hoy.

A los Doctores Javier De la Torre, Silvia Franco, Silvia Cabrera y Berta Díaz médicos adjuntos de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona durante el desarrollo de la tesis, por su esfuerzo en la aplicación del estudio y sus consejos.

Al Dr. Oriol Puig, cirujano de la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, por su sabia enseñanza y paciencia.

Al equipo de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, en especial a la Dra. Susana Manrique y al Dr. Manel García por su incansable trabajo e implicación en el proyecto contra viento y marea.

A la Dra. Yolima Cossio, directora de los sistemas de Información del Hospital Vall d'Hebron. Sin su experiencia en gestión y análisis de datos nunca habríamos podido obtener una imagen veraz del impacto de costes del proyecto.

Al equipo de Nutrición y dietética del Hospital Vall d'Hebron. Al equipo de Oncología médica y Radioterapia del Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron de Barcelona. Al equipo de Anatomía patológica especialmente, los Doctores García y Castellví del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona. Y muy especialmente a todo el equipo de Enfermería del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona. Sin su imprescindible ayuda y colaboración en el diseño del protocolo y su correcta aplicación este estudio no podría haberse llevado a cabo.

Al doctor Santiago Pérez Hoyos de la unidad de soporte a la investigación del USC-VHIR, por su ayuda en el procesamiento estadístico y comprensión de la enorme cantidad de datos obtenidos en el estudio.

A la Dra. Elena Carreras, jefa de Obstetricia del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona y al Dr. Julio Herrero García, coordinador de la unidad de reproducción asistida, por su ayuda a nivel personal y profesional, su confianza y comprensión. Sin ellos encontrar el tiempo para finalizar este proyecto habría sido imposible.

Al Dr. Octavi Córdoba, jefe de servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Son Espases. Por sus enseñanzas y su amistad desde el primer día de residencia hasta mis primeros pasos como médico adjunto.

A mi mujer María, por su apoyo incondicional durante todos estos años, por su paciencia y por esperarme siempre con los brazos abiertos cuando llego a casa. A

mi hijo Jan, por ser capaz de sacarme siempre una sonrisa y olvidar las cargas del día a día.

A mis padres por su enorme esfuerzo, su amor y su ejemplo y a mi hermana Aina, por estar siempre ahí cuando la necesito aunque haya un mar entre medio.

Debo agradecer especialmente al Dr. José Luis Sánchez y al Dr. Manel Mendoza por las imágenes, textos y plantillas de edición de sus tesis que me han cedido para su uso en este trabajo.

Y finalmente a todos aquellos que en mayor o menor medida han contribuido con su grano de arena a la realización de esta tesis.

Melchor Carbonell Socias

Barcelona, 9 de Marzo de 2020

“Las masas humanas más peligrosas son aquellas en cuyas venas ha sido
inyectado el veneno del miedo, del miedo al cambio.”

– Octavio Paz (1914-1999)

Escritor

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

SIGLAS Y ABREVIACIONES	29
1. INTRODUCCIÓN	45
2. CÁNCER DE OVARIO	51
2.1 Epidemiología	53
2.1.1 Incidencia	53
2.1.2 Mortalidad	57
2.2 Etiología	61
2.2.1 Origen Epitelio superficie ovárico	61
2.2.2 Origen Tubárico	62
2.3 Factores de riesgo carcinoma epitelial de ovario	65
2.3.1 Edad	66
2.3.2 Riesgo genético	66
2.3.2.1 BRCA	67
2.3.2.2 Síndrome de Lynch	68
2.3.3 Riesgo reproductivo.....	69
2.3.4 Hormonal	70
2.3.4.1 Anticoncepción Hormonal Combinada.	70
2.3.4.2 Terapia hormonal sustitutiva (THS)	70
2.3.5 Factores Ginecológicos-Inflamación	73
2.3.5.1 Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI).....	73

2.3.5.2 Endometriosis	76
2.3.6 Estilo de Vida	78
2.3.6.1 Dieta	78
2.3.6.2 Obesidad	79
2.3.6.3 Tabaco y alcohol.....	80
2.4 Subtipos histológicos	81
2.4.1 Carcinoma Seroso de alto grado (CSAG).....	83
2.4.2 Carcinoma seroso de bajo grado (CSBG)	84
2.4.3 Carcinomas mucinosos de ovario (CM)	85
2.4.4 Carcinoma de Células claras ovárico (CCC).....	86
2.4.5 Carcinoma Endometrioide de ovario (CE).....	87
2.4.6 Carcinomas trancisionales (Tumor de Brenner)	87
2.4.7 Tumores no epiteliales.....	88
2.4.7.1 Tumores de células germinales	88
2.4.7.2 Tumores de los cordones sexuales- estromales	90
2.4.7.3 Carcinoma ovárico de célula pequeña	91
2.4.7.4 Tumor mülleriano mixto, carcinosarcoma.	92
2.5 Estadificación	93
2.6 Diagnóstico	95
2.6.1 Presentación clínica:	95
2.6.2 Anamnesis:	96
2.6.3 Exploración física	96
2.6.4 Pruebas de Imagen	97

2.6.5 Marcadores serológicos	99
2.6.6 Screening.....	101
2.7 Prevención	103
2.8 Tratamiento actual del Cáncer de ovario	104
2.8.1 Valoración de la resecabilidad	104
2.8.2 Cirugía	108
2.8.2.1 Cirugía Primaria.....	108
2.8.2.2 Linfadenectomía	111
2.8.2.3 Toracoscopia.....	116
2.8.2.4 Cirugía de segunda revisión (second look).....	117
2.8.2.5 Cirugía de Intervalo.....	117
2.8.2.6 Cirugía citorrreductora en recidivas.....	118
2.8.3 Tratamiento sistémico	120
2.8.3.1 Quimioterapia neoadyuvante.....	120
2.8.3.2 Quimioterapia adyuvante.....	120
2.8.3.3 Terapia sistémica dirigida	121
2.8.3.3.1 Bevacizumab	121
2.8.3.3.2 Inhibidores del PARP (Polimerasa poli (ADP-ribosa)).....	124
2.8.3.4 Quimioterapia Intraoperatoria	124
2.9 Factores pronósticos	126
2.9.1. Clínico-Histológicos	126
2.9.2 Moleculares.....	127
2.9.2.1. Ploidía DNA:	127
2.9.2.2 Alteraciones cromosómicas:.....	127

2.9.2.3 Factores de crecimiento, Oncogenes, Genes supresores tumorales y Genes reparadores de DNA.	128
2.9.2.4 Actividad proliferativa	128
2.9.2.5 Factores de la angiogénesis y componentes de la matriz extracelular	129
2.10 Complicaciones quirúrgicas	130
3. REHABILITACIÓN MULTIMODAL	139
3.1 Contexto histórico.....	141
3.2 Programa ERAS en Ginecología Oncológica	147
3.2.1 Medidas preoperatorias	148
3.2.1.1. Información, educación y consejo preoperatorio.....	148
3.2.1.2. Prehabilitación	149
3.2.1.2.1 Evaluación estado nutricional.....	150
3.2.1.2.2 Corrección de la anemia	152
3.2.1.2.3 Condición física	153
3.2.1.2.4 Tabaco /Alcohol	157
3.2.1.3 Preparación Intestinal	157
3.2.1.4 Reducción ayuno preoperatorio	158
3.2.1.5 Administración de bebidas carbohidratadas.....	159
3.2.1.6 Tromboprofilaxis.	161
3.2.2 Medidas Intraoperatorias	162
3.2.2.1 Prevención Infección herida quirúrgica.....	162
3.2.2.1.1 Profilaxis antibiótica	163
3.2.2.1.2 Preparación de la piel y del campo quirúrgico.	164
3.2.2.1.3 Prevención de la hipotermia.....	166
3.2.2.1.4 Prevención de la hiperglicemia perioperatoria	167
3.2.2.1.5 Drenajes	167

3.2.2.2	Uso sonda nasogástrica:.....	168
3.2.3	Manejo anestésico	170
3.2.3.1	Premedicación: Sedantes	170
3.2.3.2	Premedicación: Glucocorticoides	171
3.2.3.3	Protocolo anestésico	172
3.2.3.4	Fluidoterapia dirigida por objetivos.....	173
3.2.3.5	Analgesia multimodal.....	176
3.2.3.6	Profilaxis náuseas y vómitos post operatorios (NVPO).....	180
3.2.4	Medidas Postoperatorias.....	183
3.2.4.1	Medidas dietéticas postoperatorias	183
3.2.4.1.1	Protocolo de ingesta oral precoz y progresiva.	183
3.2.4.1.2	Inmunonutrición	184
3.2.4.1.3	Goma de mascar	185
3.2.4.1.4	Consumo de café:.....	186
3.2.4.2	Movilización precoz.....	187
3.2.4.3	Fisioterapia respiratoria	188
3.2.4.4	Retirada precoz sonda vesical	189
3.3	Calidad de vida.....	191
3.4	Implementación de un programa ERAS	192
4.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	197
5.	OBJETIVOS	203
6.	METODOLOGÍA.....	209
6.1	Diseño:.....	211
6.2	Pacientes:.....	211

6.2.1 Criterios de inclusión:	212
6.2.2 Criterios de exclusión:.....	212
6.3 Periodo de estudio	213
6.4 Instalaciones/Medios.....	214
6.5 Protocolo.....	215
6.5.1 Estudio preoperatorio.....	215
6.5.2 Protocolo ERAS adaptado (Grupo ERAS)	216
6.5.2.1 Preoperatorio.....	218
6.5.2.2 Intraoperatorio	222
6.5.2.3 Postoperatorio	224
6.5.3 Grupo Convencional	229
6.5.4 Criterios de alta	231
6.5.5 Seguimiento ambulatorio	231
6.5.6 Abordaje quirúrgico	232
6.5.7 Tratamiento quimioterápico	237
6.6 Valoración de la complejidad quirúrgica	238
6.7 Valoración Complicaciones	239
6.7.1 Clasificación de Clavien-Dindo	239
6.7.2 Comprehensive Complication Index (CCI®)	241
6.8 Estudio de costes	242
6.9 Estadística	243
6.9.1 Determinación del tamaño muestral	243
6.9.2 Aleatorización.....	244

6.9.3 Variables del estudio	244
6.9.4 Análisis de los datos	247
7. ASPECTOS ÉTICOS	251
8. RESULTADOS.....	257
8.1 Datos Epidemiológicos de la Población.....	260
8.2 Analítica prequirúrgica.....	265
8.3 Análisis Tratamiento quirúrgico y resultados.....	267
8.3.1 Parámetros quirúrgicos según indicación en cada grupo.	267
8.3.2 Complejidad de la cirugía	271
8.4 Estadío FIGO.....	273
8.5 Resultado anatomía patológica	275
8.6 Estancia hospitalaria	277
8.7 Morbi-Mortalidad	278
8.7.1 Cirugía e Ingreso primario.....	278
8.7.2 Reintervenciones.....	283
8.7.3 Reingresos	283
8.7.4 Muertes.....	284
8.8 Cumplimiento del protocolo	286
8.9 Costes.....	290
9. DISCUSIÓN	295
9.1 Objetivo principal: Estancia Hospitalaria (LOS) .	302
9.2 Objetivo secundario 1A: Parámetros quirúrgicos	310
9.2.1 Indicación quirúrgica y tasa de citorreducción.	310

9.2.2 Tiempo quirúrgico	311
9.2.3 Pérdida Hemática	312
9.2.4 Complejidad quirúrgica.....	313
9.2.5 Resultado anatomopatológico final.	316
9.3 Objetivo secundario 1B: Complicaciones	317
9.3.1 Complicaciones relacionadas con la cirugía.....	317
9.3.2 Reingresos	323
9.4 Objetivo secundario 2: aplicación Protocolo ERAS, cumplimiento.....	324
9.5 Objetivo secundario 3: Costes.....	330
10. CONCLUSIONES.....	337
BIBLIOGRAFÍA.....	343
ANEXOS.....	371
ANEXO 1:Dictamen comité de ética	373
ANEXO 2: Hoja de información al paciente y consentimiento informado	375
ANEXO 3: Hoja de información al Ingreso para Pacientes ERAS.....	379
ANEXO 4: Dietas	383
ANEXO 5: Escala Barthel	384
ANEXO 6: Diploma centro excelencia IMPRICA	385
ANEXO 7: Abstract ESPEN 2016	386
ANEXO 8: Abstract ESPEN 2017	387
ANEXO 9: Abstract comunicación Oral ESGO 2019.....	388
ANEXO10 Abstract, PROFAST: A Randomized Trial Implementing ERAS for High-Complexity Advanced Ovarian Cancer Surgery.	389

ANEXO 11 Abstract:ERAS for High-Complexity Advanced Ovarian Cancer Surgery : How important is the compliance? A Randomized clinical trial.	391
ANEXO 12: Encuesta calidad de vida (adaptado vía RICA).	393
ANEXO 13 Escalas de valoración prequirúrgica (ASA,ECOG,Charlson)	396

Índice TABLAS

Tabla I: Factores de riesgo para cáncer epitelial de ovario.	65
Tabla II: Características clínicas e histológicas subtipos carcinoma ovárico.	82
Tabla III: Clasificación de la estadificación del cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio y peritoneo, FIGO.	94
Tabla IV: Criterios evaluación riesgo genético cáncer mama y ovario hereditario.	96
Tabla V: Alternativas de monitorización hemodinámica intraoperatoria	175
Tabla VI: Anestesia epidural torácica, ventajas.	178
Tabla VII: Abordaje multimodal prevención NVPO.	182
Tabla VIII: Cómo introducir un programa de rehabilitación multimodal.	193
Tabla IX: Elementos protocolo ERAS-Ovario estudio PROFAST	217
Tabla X: Puntuación sistema SCS por procedimiento realizado y clasificación.	238
Tabla XI: Clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Cavién modificada.	240
Tabla XII: Características demográficas.	260
Tabla XIII: Análisis resultados en función de IMC.	262
Tabla XIV: Analítica preoperatoria.	265
Tabla XV: Características intervención quirúrgica.	267
Tabla XVI: Características intervención quirúrgica según indicación.....	270

Tabla XVII: Procedimientos quirúrgicos por paciente en cada grupo.	271
Tabla XVIII: Resultados quirúrgicos según FIGO	274
Tabla XIX: Complicaciones Intraquirúrgicas.....	278
Tabla XX: Morbilidad	280
Tabla XXI: Descripción de complicaciones postquirúrgicas.	281
Tabla XXII: Reintervenciones.....	283
Tabla XXIII: Reingresos.....	284
Tabla XXIV: Muertes	285
Tabla XXV: Cumplimiento elementos protocolo ERAS-Ovario estudio PROFAST.....	287
Tabla XXVI: Costes/paciente en cada grupo	290
Tabla XXVII: Estimación ahorro programa ERAS	292
Tabla XXVIII: Estudios sobre ERAS en ginecología oncológica.	301

Índice FIGURAS

Figura 1: Número estimado nuevos casos de cáncer en 2018.	53
Figura 2: Incidencia cáncer de ovario estandarizada por edad	54
Figura 3: Incidencia de cáncer de ovario Europa 1973-1977 a 2003-2007..	55
Figura 4: Cáncer de ovario, incidencia estandarizada por edad España 1998-2008.	56
Figura 5: Número de casos cáncer ovario España 1988-2008.....	57
Figura 6: Mortalidad estandarizada por edad, cáncer ovario 2018	58
Figura 7: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del cáncer de ovario epitelial invasivo por estadio e histotipo, 2004-2014.	59
Figura 8: Mortalidad por cáncer de ovario España evolución 1975-2015.	60
Figura 9: Mecanismos origen carcinoma epitelial de ovario.....	63
Figura 10: Porcentaje de casos de cáncer de ovario por edadv SEER 2012-2016	66
Figura 11: Porcentaje de casos asociados a síndromes genéticos de agregación familiar.	68
Figura 12: Riesgo relativo de cáncer de ovario por subtipo en función de THS.....	72
Figura 13: Riesgo relativo de cáncer de ovario en pacientes con antecedentes de EPI.....	75
Figura 14: Prevalencia de cáncer de ovario célula clara y endometrioides en pacientes con antecedente de endometriosis.	77
Figura 15: Relación entre consumo de alcohol y riesgo de cáncer de ovario.	80
Figura 16: Iconografía procedimientos quirúrgicos cáncer de ovario.	110
Figura 17: Ganglios linfáticos regionales.	111
Figura 18: Supervivencia global y libre de enfermedad Linfadenectomía vs No linfadenectomía.	115

Figura 19: Resultados supervivencia ICON7, Bevacizumab vs. Quimioterapia convencional.	123
Figura 20: Morbilidad y mortalidad asociada a cirugía citorreductora en mujeres con cáncer de ovario.	132
Figura 21: Morbilidad y mortalidad asociada a cirugía citorreductora en mujeres con cáncer de ovario, estratificado por edad.	132
Figura 22: Línea temporal desarrollo protocolos ERAS.	142
Figura 23: Puntos principales protocolo ERAS.	147
Figura 24: Algoritmo valoración e intervención preoperatorias. Via RICA.....	156
Figura 25: Administración de solución carbohidratos prequirúrgica vs placebo o ayuno preoperatorio. Estancia Hospitalaria.....	160
Figura 26: Goma de mascar. Estancia Hospitalaria.	186
Figura 27: Protocolo anestésico en cirugía por cáncer de ovario avanzado, PROFAST.	224
Figura 28: Posición de Fowler.	227
Figura 29: Esquema de reclutamiento estudio PROFAST.	259
Figura 30: Distribución IMC ERAS/MC.	261
Figura 31: Distribución ECOG.	264
Figura 32: Distribución ASA.....	264
Figura 33: Distribución estadio FIGO (%).....	273
Figura 34: Distribución estadio FIGO (nº pacientes).	273
Figura 35: Diagnóstico Histológico(nº pacientes) por grupo.	275
Figura 36: Distribución estancia Hospitalaria(días).	277

Figura 37: Distribución complicaciones según clasificación Clavien-DIIndo y grupo	282
Figura 38: Cumplimiento elementos protocolo ERAS-Ovario estudio PROFAST.....	286
Figura 39:Modelo binomial cumplimiento/estancia hospitalaria.	288
Figura 40: Modelo binomial cumplimiento/ estancia hospitalaria en función de SCS.....	289
Figura 41: Distribución de gastos por paciente según grupo.	291

SIGLAS Y ABREVIACIONES

ASPEN	American Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ASR	Age Standardized Rate
BIS	Biespectral índice
CCC	Carcinoma de células claras
CCI	<i>Complication comprehensive index</i>
CCi	<i>Cirugía de citorreducción de intervalo</i>
CCP	<i>Cirugía de citorreducción primaria</i>
CE	Carcinoma endometrioide
CM	Carcinoma mucinoso
CMOH	Cáncer de mama-ovario hereditario
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CSAG	Carcinoma seroso de alto grado
CSBG	Carcinoma seroso de bajo grado
EOF	<i>Early oral feeding</i>
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>

EPI	Enfermedad pélvica inflamatoria
ERAS	<i>Enhanced recovery after surgery</i>
ESO	Epitelio de superficie ovárico
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
EVA	Escala visual analógica
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GCO	<i>Global Cancer Observatory</i>
GERM	Grupo español de rehabilitación multimodal
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
Hb	Hemoglobina
HDR	Deficiencia de recombinación homóloga
HIPEC	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
IMC	Índice de masa corporal(kg/m ²)
IMPRICA	Implementación Vía RICA
IPPB	Respiración con presión positiva intermitente.
ISQ	Infecciones del sitio quirúrgico
LiDCO	<i>Lithium Dilution Cardiac Output</i>
LOS	<i>Length of stay</i> (estancia hospitalaria)

MC	Manejo convencional
MMPs	Metaloproteinasas matriciales
MNA	<i>Mini Nutritional Assessment</i>
MTS	<i>Malnutrition Screening Tool</i>
MUST	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
NPT	Nutrición parenteral total
NRI	<i>Nutrition Risk Index</i>
NRS	<i>Nutrition Risk Screening</i>
NSQIP	<i>National Surgical Quality Improvement Program</i>
NVPO	Náuseas y vómitos postoperatorios.
OS	<i>Overall Survival</i> (supervivencia global)
PARP	poli (ADP-ribosa) polimerasa
PCNA	<i>Proliferación cell nuclear antigen</i>
PiCCO	<i>Pulse-induced contour cardiac output</i>
PTH-RP	proteína relacionada con la hormona paratiroidea
QOL	<i>Quality of life</i>
RICA	Recuperación intensificada en cirugía abdominal
RM	Resonancia magnética
RMND	Relajantes Musculares No Despolarizantes

SCS	<i>Surgery Complexity Scale</i>
WB-DWI/MRI	Resonancia magnética corporal total ponderada por difusión

RESUMEN

Antecedentes:

Los programas de recuperación multimodal o en su definición inglesa *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*, incluyen múltiples elementos perioperatorios diseñados para lograr una recuperación temprana después de la cirugía, reducir la morbilidad perioperatoria y conseguir una estancia hospitalaria más corta. Sin embargo, los datos sólidos sobre su eficacia cuando se aplica a pacientes con cáncer ginecológico avanzado son escasos.

Métodos

En este ensayo clínico aleatorizado prospectivo e intervencionista, las mujeres sometidas a una cirugía laparotómica por sospecha de cáncer de ovario avanzado (estadios FIGO IIb-IV) desde junio de 2014 hasta marzo de 2018 en un hospital de referencia en oncología ginecológica en Barcelona (España) fueron tratadas siguiendo un protocolo ERAS específico o manejo convencional (MC). El Objetivo primario fue la reducción de la LOS, y los objetivos secundarios fueron la incidencia y el tipo de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, la tasa de reingreso

y la mortalidad dentro del período de seguimiento de 30 días. Se realizó un análisis de costes comparando ambas estrategias.

Resultados

Se reclutaron un total de 110 pacientes, de las cuales se incluyeron en el análisis final 99, 50 pacientes en grupo ERAS, y 49 en MC. Ambos grupos fueron comparables con respecto a las características basales y la complejidad de la cirugía citorreductora, con una puntuación general de complejidad quirúrgica de Aletti o *Surgery Complexity Score* (SCS) de 7,4. El cumplimiento general del protocolo ERAS fue del 93%. En comparación con el grupo MC, los pacientes en el grupo ERAS tuvieron una reducción en la LOS mediana de dos días (7 vs. 9 días; $p = 0.0099$) y una tasa disminuida de reingreso (6% vs. 20%, $p = 0.0334$). No se detectaron diferencias significativas adicionales con respecto a la incidencia de complicaciones intraoperatorias o postoperatorias, complicaciones graves (DINDO grado IIIB-IV), *Complication comprehensive index* (CCI), necesidad de reintervención durante la estancia hospitalaria o mortalidad. El análisis de costo por paciente reveló una reducción de 849€ por paciente incluido en el protocolo ERAS en comparación con el protocolo MC.

Interpretación

La aplicación de un programa ERAS en pacientes con cáncer de ovario se asocia a una disminución la LOS y la tasa de reingreso en comparación con el MC, sin aumento de la morbilidad o mortalidad y reduciendo costes por paciente. Este estudio proporciona evidencia importante de los beneficios del manejo de ERAS incluso para cirugías ginecológicas de alta complejidad y sugiere que la aplicación de programas ERAS debería ser una práctica estándar para cirugías laparotómicas por cáncer de ovario. Adicionalmente este trabajo demuestra que los programas ERAS para cirugía de cáncer de ovario parecen ser una medida eficiente en el contexto de sistema sanitario público español.

Palabras clave: Enhanced recovery after surgery (ERAS), cáncer de ovario, estancia hospitalaria, carcinomatosis peritoneal, cirugía alta complejidad.

ABSTRACT

Background:

Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs include multiple perioperative elements designed to achieve early recovery after surgery, reduce perioperative morbidity and a shorter length of stay (LOS). However solid data regarding its efficacy when applied to Advanced Gynecological cancer patients is sparse.

Methods

In this prospective, interventional randomized clinical trial, women undergoing laparotomic surgery for suspected advanced ovarian cancer (FIGO stages IIb–IV) from June 2014 to March 2018 at a reference hospital in gynecologic oncology in Barcelona (Spain) were treated following either an ERAS protocol or conventional management (MC). The primary outcome was reduction in LOS, and secondary outcomes were incidence and type of intra and postoperative complications, rate of readmission and mortality within the 30-day follow-up period. A cost analysis was performed comparing both strategies

Results

The ERAS group comprised 50 patients, and the MC group, 49 patients. Both groups were comparable with respect to baseline characteristics and complexity of the cytoreductive surgery, with an overall medium/high Aletti surgical complexity score (SCS) of 7.4. Overall compliance to the ERAS protocol was 93%. As compared to the MC group, patients in the ERAS group had a decreased median of LOS of two days (7 vs. 9 days; $p = 0.0099$) and a decreased rate of readmission (6% vs. 20%, $p = 0.0334$). No further significant differences were detected with respect to incidence of intraoperative or postoperative complications, severe (grade IIIB–IV) complications, *Complication comprehensive index* (CCI), reoperation during primary stay, or mortality. The cost per patient analysis revealed a reduction of 849 € per patient included in ERAs protocol compared with MC protocol.

Interpretation

Patients with advanced ovarian cancer in the ERAS program had decreased LOS and decreased rate of readmission as compared to those in MC, with no increased morbidity or mortality and with a reduction in the cost per patient. This study provides important evidence for the benefits of ERAS management even for gynecologic surgeries of medium/high complexity and suggests that ERAS should be a standard practice for ovarian cancer cytoreductive surgeries. ERAS programs

for ovarian cancer surgery appear to be efficient in a Spanish public sanitary system setting.

Key words: Enhanced recovery after surgery (ERAS), advanced ovarian cancer, length of stay, complete cytoreductive surgery, peritoneal carcinomatosis, recurrent ovarian cancer, high-complexity surgery.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es el octavo cáncer femenino más frecuente, con una incidencia de más de 250.000 casos al año y una mortalidad aun en pleno siglo 21 superior al 50%, siendo la séptima causa de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel mundial(1).

En el tratamiento del cáncer de ovario, la cirugía asociada a quimioterapia sigue teniendo un papel fundamental en el manejo adecuado de estas pacientes siendo necesarias frecuentemente intervenciones complejas y radicales que pueden implicar largos periodos de recuperación y un riesgo elevado de morbilidad postquirúrgica. Con el devenir del tiempo han ido sedimentando un conjunto de actitudes peroperatorias en la cirugía abdominal avanzada, tanto en el cáncer de ovario como en otros campos quirúrgicos, que a pesar de no disponer de una base científica sólida que demuestre su beneficio han sido consideradas como canónicas, heredándose y aplicándose de generación en generación en las diferentes escuelas quirúrgicas.

Los protocolos de rehabilitación multimodal o ERAS en sus siglas en inglés, también llamados Fast-Track en algunas publicaciones, vienen a romper con este manejo peroperatorio tradicional y representan un cambio de paradigma. Los protocolos ERAS incluyen múltiples intervenciones basadas en la evidencia dirigidas a una

reducción del estrés peroperatorio y al mantenimiento de la función fisiológica del organismo, consiguiendo una recuperación post quirúrgica más rápida y segura.(2)

En cirugía general fundamentalmente, pero también en otros campos quirúrgicos como traumatología y urología las ventajas aportadas por los protocolos ERAS han sido ampliamente demostradas en un buen número de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis. No obstante, en el momento de planteamiento del estudio PROFAST existía muy escasa evidencia de la utilidad de estos protocolos en ginecología, sin que existiera ningún ensayo clínico aleatorizado en cirugía ginecológica, mucho menos en ginecología oncológica o cáncer de ovario avanzado a nivel mundial.

Este trabajo tiene la finalidad de ofrecer evidencia sólida sobre la utilidad de la aplicación de un protocolo de rehabilitación multimodal en la reducción de la estancia mediana hospitalaria para pacientes sometidas cirugía de cáncer de ovario avanzado, reducción de morbilidad asociada al procedimiento y reducción de costes asociados. Paralelamente la estructura y experiencia derivada del diseño y aplicación del estudio PROFAST ha servido como fundamento al desarrollo de un plan asistencial interdisciplinar hospitalario para mejorar la rehabilitación y recuperación postoperatorias de las unidades quirúrgicas de nuestro entorno, manteniendo la seguridad del paciente y optimizando la utilización de recursos.

2. CÁNCER DE OVARIO

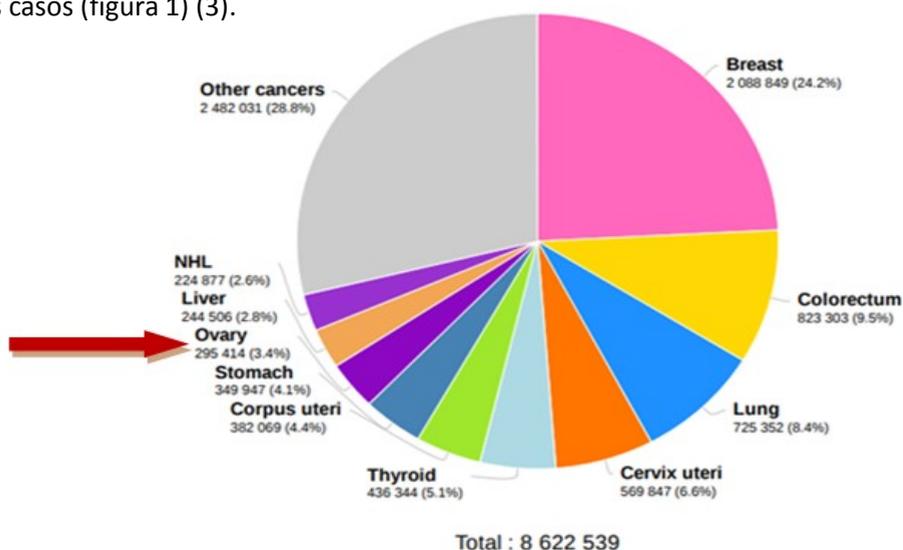
2. CÁNCER DE OVARIO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

2.1.1 INCIDENCIA

El cáncer epitelial de ovario representa entre el 3 y 4% de todos los cánceres en la mujer, siendo a nivel mundial el octavo más frecuente, la séptima causa de muerte por cáncer en población femenina y la tercera causa de muerte por cáncer ginecológico, por detrás del cáncer de mama y de cérvix (1).

Según estimaciones del GCO (*Global Cancer Observatory*) en 2018, el cáncer de ovario supuso el 3,4% de los casos nuevos de cáncer a nivel mundial con 295.414 nuevos casos (figura 1) (3).



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

Figura 1: Número estimado nuevos casos de cáncer en 2018, mujeres, todas las edades. GLOBOCAN 2018 (3).

La incidencia de cáncer epitelial de ovario presenta importantes variaciones según la edad, el grupo racial y el área geográfica. Esta incidencia puede variar del 9 a 17 casos por 100 000 mujeres-año y es más alta en los países de ingresos altos. La tasa de incidencia aumenta proporcionalmente con la edad. El mayor número de pacientes con cáncer de ovario epitelial se encuentra en el grupo de edad de 60 a 64 años. La edad media es aproximadamente una década menor en los países de bajos ingresos (Figura 2) (3).

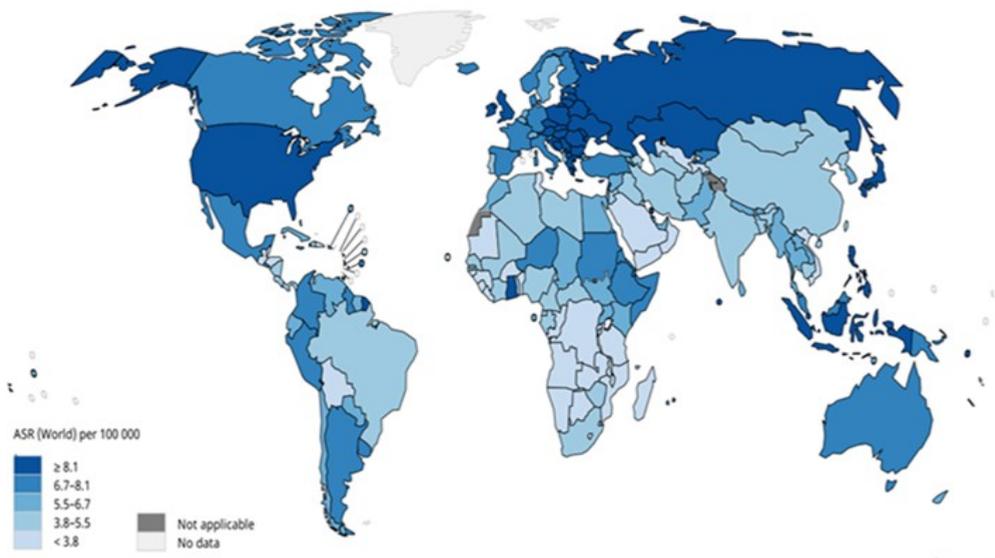


Figura 2: Incidencia cáncer de ovario estandarizada por edad. GLOBOCAN 2018 (3).

En el período 2003–2007 la incidencia de cáncer de ovario fue más alta en Europa del Este/Sur, seguida del Norte de Europa y Europa Occidental. Más específicamente, la tasa más alta de cáncer de ovario se observó en Letonia (14,3 por 100.000 mujeres-año), seguida del Reino Unido (12,5) y la República Checa (12,3). Tasas intermedias de cáncer de ovario se observaron en América del Norte y del Sur, mientras que las tasas más bajas se observaron en Asia / Oceanía, concretamente la tasa más baja de cáncer de ovario se encontró en Tailandia (5.7) (4,5) (Figura 3).

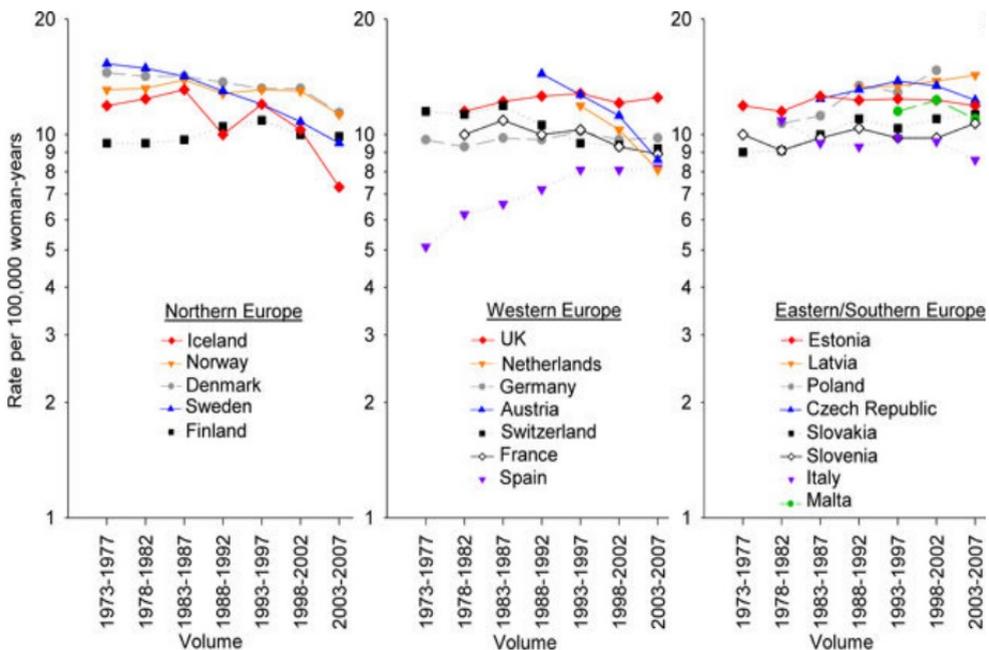


Figura 3: Tendencias en incidencia de cáncer de ovario ajustadas por edad por país, Europa 1973-1977 a 2003-2007. Adaptada de Coburn 2017 (5).

En España se diagnostican unos 3.300 casos anuales. La incidencia en nuestro país se puede considerar alta (tasa ajustada mundial en 2002: 9,9 nuevos casos/100.000 habitantes/año), con un ascenso lento pero constante desde los años 60, que se ha estabilizado en la última década. (Figuras 4 y 5)

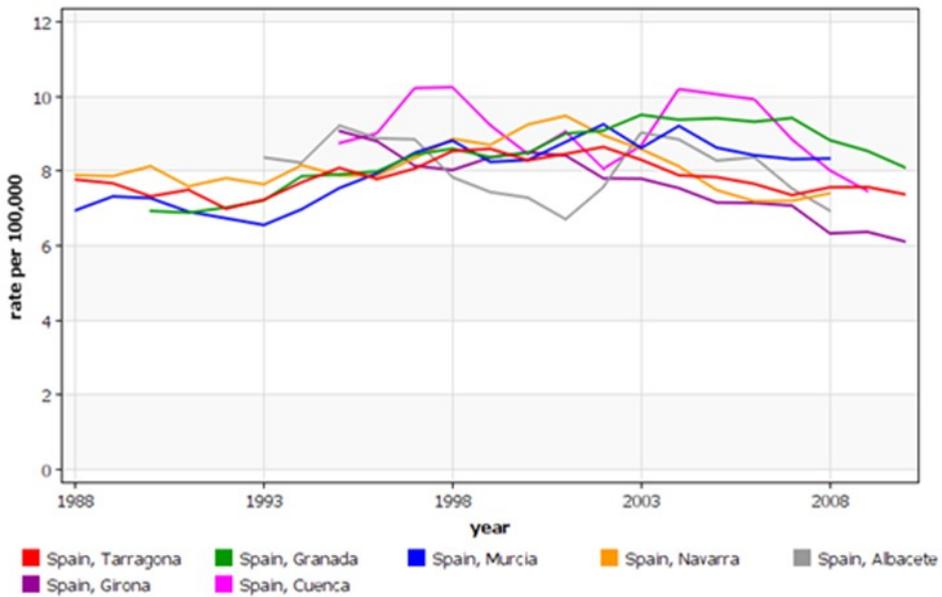


Figura 4: Cáncer de ovario, incidencia estandarizada por edad España 1998-2008(7 registros), GLOBOCAN (3).

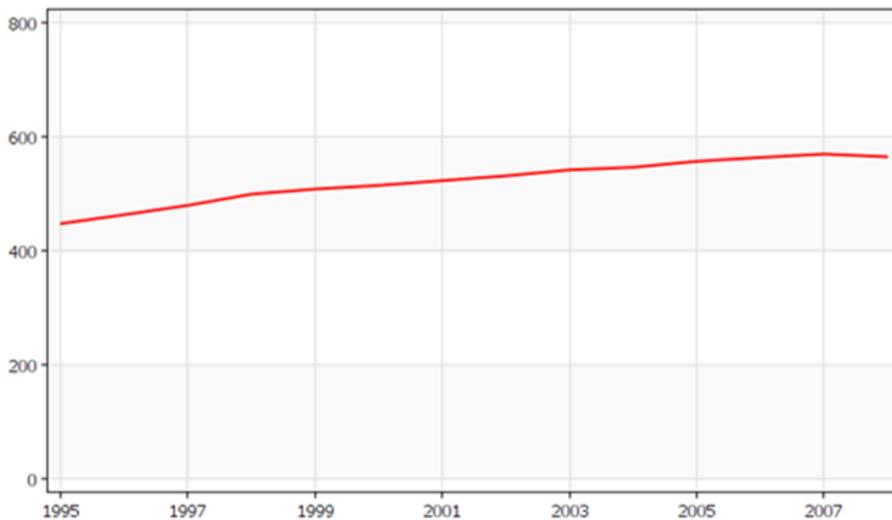


Figura 5: Número de casos cáncer ovario España 1988-2008. GLOBOCAN 2018 (3).

2.1.2 MORTALIDAD

En 2018 el cáncer de ovario fue el causante del 4,4% de los fallecimientos por cáncer en población femenina, con 184.799 casos (Figura 6), siendo la neoplasia ginecológica con peor pronóstico y mayor tasa de mortalidad. Según el reciente informe GLOBOCAN 2018 la ASR (*Age Standardized Rate*) de la mortalidad por cáncer de ovario a nivel mundial se sitúa en 3.9 (3). Entre los subtipos de cáncer epitelial de ovario, más de dos tercios de las muertes se asocian al carcinoma seroso de alto grado (5).

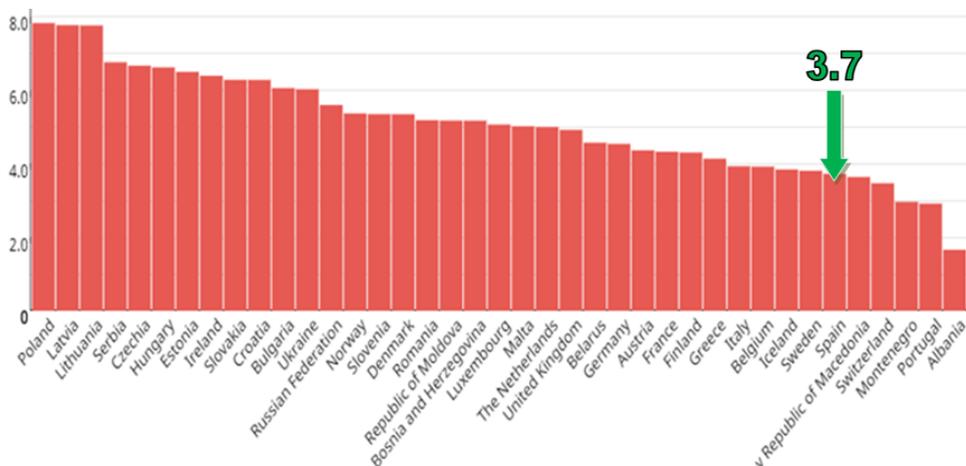


Figura 6: Mortalidad estandarizada por edad, cáncer ovario 2018 (muertes/100.000 habitantes /año). GLOBOCAN (3).

La alta tasa de mortalidad, con tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 30%, se relaciona con un frecuente diagnóstico tardío en estadios FIGO avanzados, la presencia frecuentemente de comorbilidades asociadas y la agresividad del tratamiento quirúrgico necesario para reducir al máximo el tumor residual en la mayoría de los casos (6,7)(Figura 7).

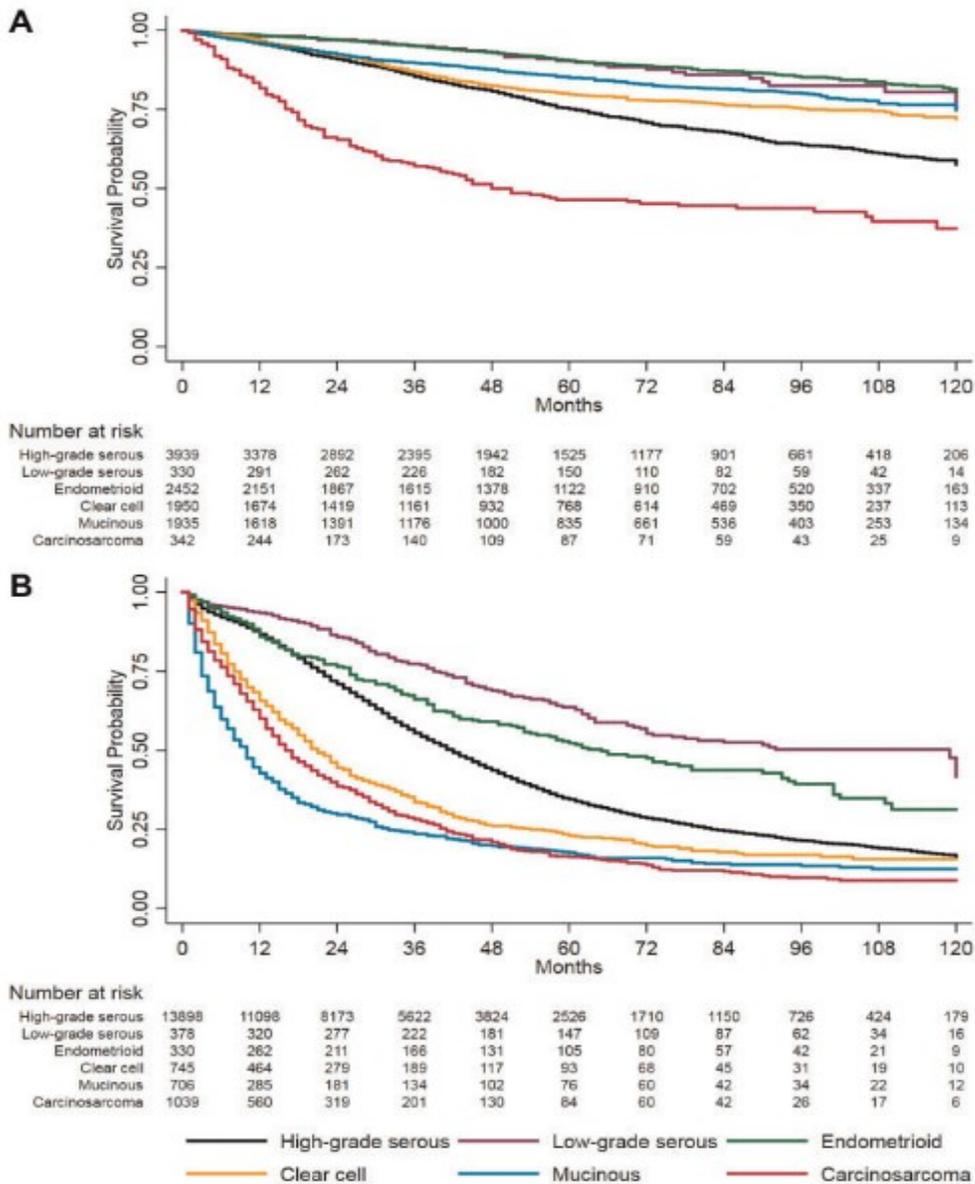


Figura 7: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del cáncer de ovario epitelial invasivo por estadio e histotipo, 2004-2014, registros del *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) cancer registry*. A) Enfermedad Loco-regional. B) Enfermedad con afectación a distancia. Adaptado de Peres 2019 (7).

En España fallecen unas 2000 mujeres al año por cáncer de ovario. La mortalidad en nuestro país se puede considerar moderada (tasa ajustada mundial en 2018: 3.7 muertes/ 100.000 habitantes/año). La edad media al fallecimiento por cáncer de ovario en España es de 67,7 años.

En los últimos años se ha observado una ligera disminución de la mortalidad en cáncer de ovario desde el pico máximo de 6,75 fallecimientos por 100.000 habitantes en el 2001 hasta el actual 5,75 (8)(figura 8).

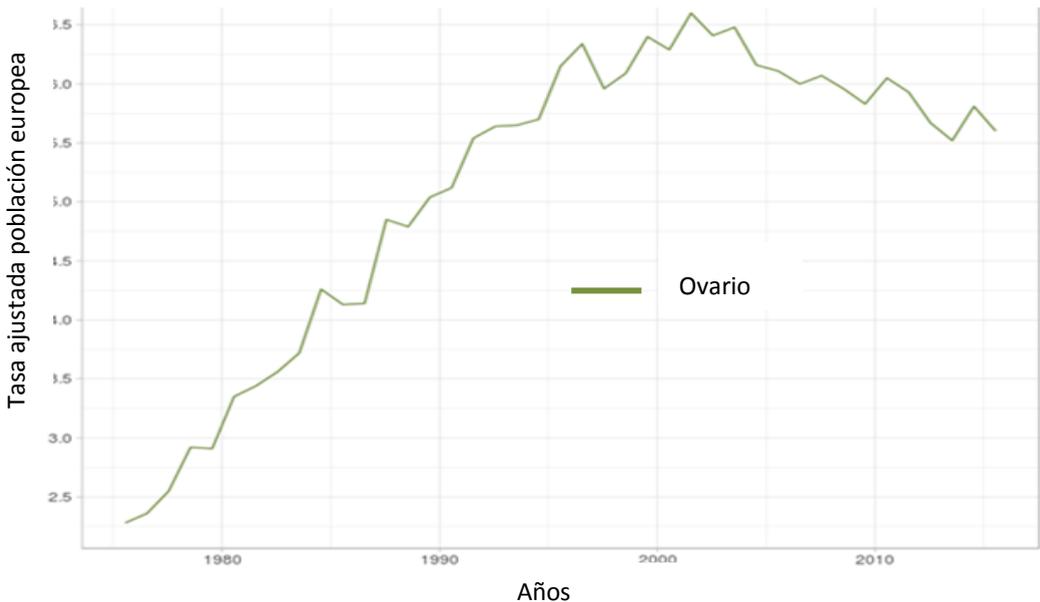


Figura 8: Mortalidad por cáncer de ovario España evolución 1975-2015 (tasa ajustada población europea). Adaptado de programa ARIADNA, Instituto Carlos III, Registro nacional de mortalidad por cáncer (8).

2.2 ETIOLOGÍA

En la etiología del cáncer epitelial de ovario se consideran actualmente dos modelos etiológicos principales: el origen en epitelio ovárico y el origen a partir del epitelio de la trompa de Falopio (Figura 9).

2.2.1 ORIGEN EPITELIO SUPERFICIE OVÁRICO (ESO)

El Modelo ESO, propuesto inicialmente por Fathalla en los años setenta (9), se basa en la hipótesis de que el número total de ovulaciones contribuye a la tumorigénesis al promover un microentorno proinflamatorio y oxidativo que condiciona un aumento en fragmentación de doble cadena de ADN y la subsiguiente reparación o reparación inadecuada en el caso de crecimiento del cáncer. Se considera que los quistes de inclusión en el ovario, recubiertos de ESO, son transformaciones metaplásicas tempranas, lo que respaldaría el modelo ESO, al ser focos con un alto grado de potencial oncogénico. Otro argumento a favor del modelo ESO se basa en la presencia de biomarcadores compartidos por el epitelio de superficie ovárico y la neoplasia epitelial ovárica (10).

2.2.2 ORIGEN TUBÁRICO

La visión tradicional de que el carcinoma seroso ovárico surge exclusivamente del epitelio de superficie ovárico o los quistes de inclusión epitelial han sido puesto en duda por la identificación, en mujeres con mutaciones de la línea germinal BRCA1 o BRCA2, de Carcinoma seroso intraepitelial tubárico (STIC) en el extremo distal de las fimbrias de la trompa de Falopio el cual podría actuar como precursor probable de carcinoma seroso de alto grado (CSAG) (11). Las lesiones precursoras STIC presentan las mismas mutaciones de p53 (TP53) que las observadas en los CSAG demostrando una relación clonal y un origen evolutivo común para la mayoría si no todos los CSAG. En un estudio el examen exhaustivo de las trompas de Falopio en 55 casos consecutivos de CSAG (ovario, trompa o pélvica) reveló la afectación del endosálpinx en el 70% y STIC en aproximadamente el 50% de los casos (12).

Incluso en aquellos casos de CSAG de ovario en los que no es posible objetivar la existencia de STIC este hecho se podría explicar por el fenómeno de endosalpingiosis por el cual se implanta epitelio de origen tubárico en el ovario.

Ninguno de los dos modelos ha demostrado claramente superioridad sobre el otro. Por lo tanto, se puede especular que el cáncer de ovario seroso de alto grado puede surgir de dos sitios diferentes que experimentan cambios similares.

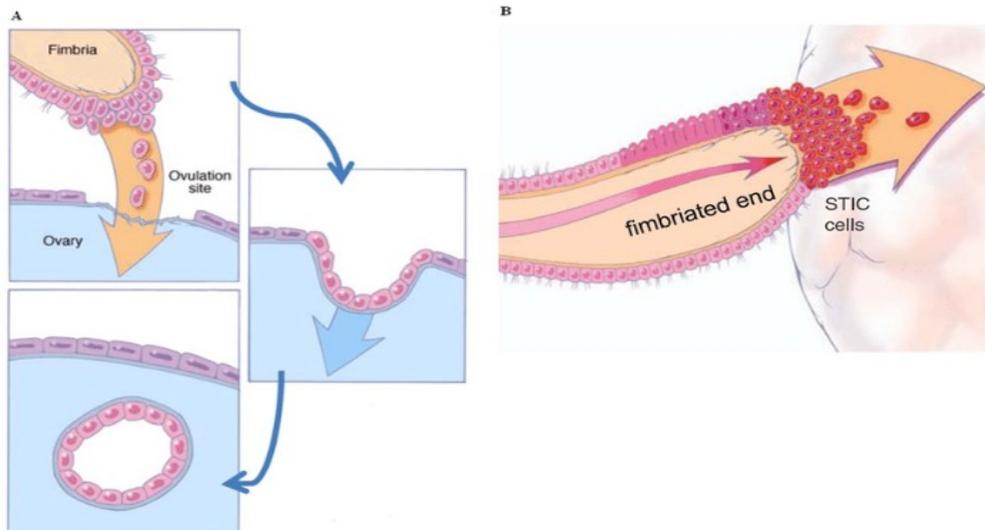


Figura 9: Mecanismos origen carcinoma epitelial de ovario a partir de células epiteliales tubáricas. A) Formación de quistes de inclusión B) *Serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC), diseminación de células tumorales a partir de neoplasia in situ en epitelio de las fimbrias tubáricas. Adaptado de Kurman y Shih, American Journal of Surgery Pathology 2010.

2.3 FACTORES DE RIESGO CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO

TABLA I: Factores de riesgo para cáncer epitelial de ovario. Adaptada de Hunn(12).

Incrementa	Reduce	Efecto indeterminado
Hereditario	Reproductivos	Tratamiento fertilidad
Historia Familiar cáncer de ovario	Multiparidad	Ejercicio
Historia personal de cáncer de mama	Lactancia Materna	Tabaco
Mutaciones BRCA1 o BRCA2		
Síndrome de Lynch	Hormonales	
	Anticoncepción Oral combinada	
	Progestágenos	
Reproductivos	Cirugía	
Edad avanzada	Histerectomía	
Nuliparidad	Salpinguectomía	
Infertilidad	Ligadura tubárica	
Hormonales		
Menarquia precoz		
Menopausia tardía		
Terapia hormonal sustitutiva		
Estrógenos		
Andrógenos		
Inflamatorios		
Endometriosis		
Enfermedad inflamatoria pélvica		
Exposición peritoneal a talco		
Obesidad		

2.3.1 EDAD

La edad se considera uno de los factores de riesgo más evidente para el cáncer epitelial de siendo la edad media al diagnóstico de 50-79 (figura 10) (6,7). El diagnóstico a una edad más avanzada se relaciona con la presentación en estadios más avanzados y menor tasa de supervivencia. Adicionalmente una mayor edad se relaciona con menor capacidad de recuperación a tratamientos radicales así como a la tendencia por los equipos médicos de ofrecer tratamientos menos agresivos que en pacientes más jóvenes (12). Por todo ello se considera que una edad mayor a 65 años en el momento del diagnóstico en un importante predictor de mortalidad en las pacientes afectas de cáncer de ovario.

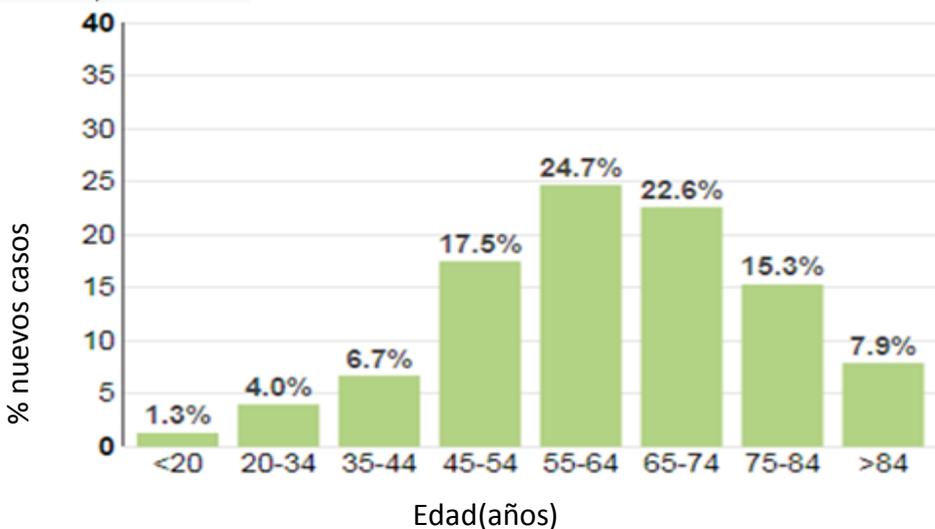


Figura 10: Porcentaje de casos de cáncer de ovario por edad 2012-2016. Registros del *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) cancer registry*. Adaptado de Peres 2019 (7).

El factor de riesgo más fuerte en cáncer epitelial de ovario es la presencia de síndromes genéticos de agregación familiar, presente en cerca del 12% de los nuevos casos diagnosticados (12).

Las mutaciones de BRCA (Breasts Cancer Type 1-2 susceptibility protein) se relacionan con cerca del 10% de los casos de cáncer de ovario, mientras que el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (Síndrome de Lynch tipo II) se relaciona con el 2% de los casos (13).

2.3.2.1 BRCA

Uno de cada 5 casos de cáncer de ovario se asocia a mutaciones en genes supresores tumorales (14).

Los genes BRCA son genes supresores de tumores que desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la integridad del genoma; participan en la reparación de roturas de ADN de doble cadena y en el control del ciclo celular y segregación cromosómica. Los individuos afectados heredan un alelo alterado, así como un alelo normal para los genes BRCA. La pérdida de los alelos normales a través de la pérdida de heterocigividad u otras mutaciones somáticas en individuos con mutaciones de la línea germinal en BRCA1 y BRCA2 conduce a aumentos en la inestabilidad genómica y el riesgo aumentado de neoplasia (13).

El riesgo de padecer cáncer de ovario en las pacientes portadoras de BRCA se incrementa con la edad siendo el riesgo acumulado a los 80 años de cerca del 50% para BRCA1 y del 21% en para BRCA2 (15).

2.3.2.2 SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch es un síndrome de predisposición al cáncer autosómico dominante responsable del 1 al 3% de todo el cáncer colorrectal y del 10 al 15% del cáncer de ovario hereditario (12).

La mayoría de los cánceres de ovario asociados con el síndrome de Lynch son no-mucinosos, predominantemente endometriode y de células claras. Más del 80% se encuentran en estadios iniciales (I o II) en el momento del diagnóstico (Figura 11) (13,16).

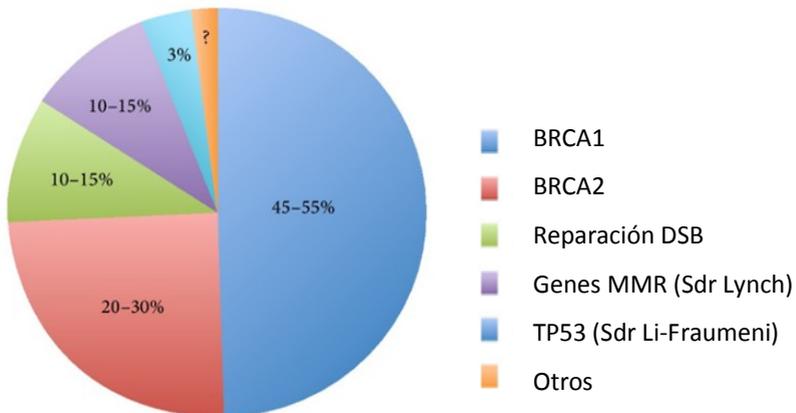


Figura 11: Porcentaje de casos asociados a síndromes genéticos de agregación familiar. Adaptado de WALSH 2011(13). *Dbs: double strand break; MMR: mismatch repair.*

2.3.3 RIESGO REPRODUCTIVO

El riesgo de padecer cáncer epitelial de ovario a lo largo de la vida se ve modificado por los eventos reproductivos que tengan lugar durante la etapa fértil de la mujer. Así presentar un embarazo reduce el riesgo de padecer cáncer de ovario hasta en un tercio siendo mayor la reducción con cada embarazo adicional (12).

Por el contrario, las mujeres con problemas de esterilidad presentan un riesgo hasta dos veces mayor de cáncer de epitelial ovario respecto a la población general.

Los datos que hacen referencia al efecto de los tratamientos de fertilidad sobre el riesgo de cáncer de ovario son inconsistentes, siendo de particular interés el hecho de que aquellas mujeres infértiles que consiguen la gestación a través de técnicas de reproducción asistida ven reducido su riesgo de cáncer de ovario de forma similar a la mencionada en pacientes fértiles que consiguen su embarazo de forma espontánea (17).

La lactancia materna también podría ser un factor protector frente al cáncer de ovario independiente de la paridad, si bien los resultados publicados le atribuirían un efecto más modesto (18).

2.3.4 HORMONAL

El epitelio ovárico normal expresa receptores para la mayoría de los miembros de la superfamilia de las hormonas esteroides, incluidos los estrógenos, progestágenos, retinoides, vitamina D y andrógenos. Por lo tanto, es plausible que los factores reproductivos y ambientales tengan un impacto en el riesgo de cáncer de ovario a través de una interacción biológica directa de agentes hormonales y no hormonales en el epitelio ovárico.

2.3.4.1 ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA.

Los resultados de la mayoría de los estudios indican que el uso de métodos anticonceptivos orales se asocia con un riesgo reducido de todos los tipos histológicos de cáncer de ovario (6).

Royar y colaboradores afirmaron que por cada año de uso de píldoras anticonceptivas orales combinadas el riesgo de cáncer de ovario se ve reducido en un 7% (OR=0.93 [0.90–0.96]), y esta reducción es más pronunciada si se inicia la anticoncepción hormonal antes de los 25 años (19). Esta reducción del riesgo puede persistir hasta 15 años después de la suspensión de las anticonceptivas (20).

2.3.4.2 TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Varios estudios de casos y controles sugieren que la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas exclusivamente con estrógeno podría multiplicar por dos

el riesgo de cáncer de ovario, mientras que la adición de progestágenos neutraliza parcialmente este riesgo e incluso podría disminuirlo si bien los datos al respecto son mucho más limitados (21–23) (Figura12).

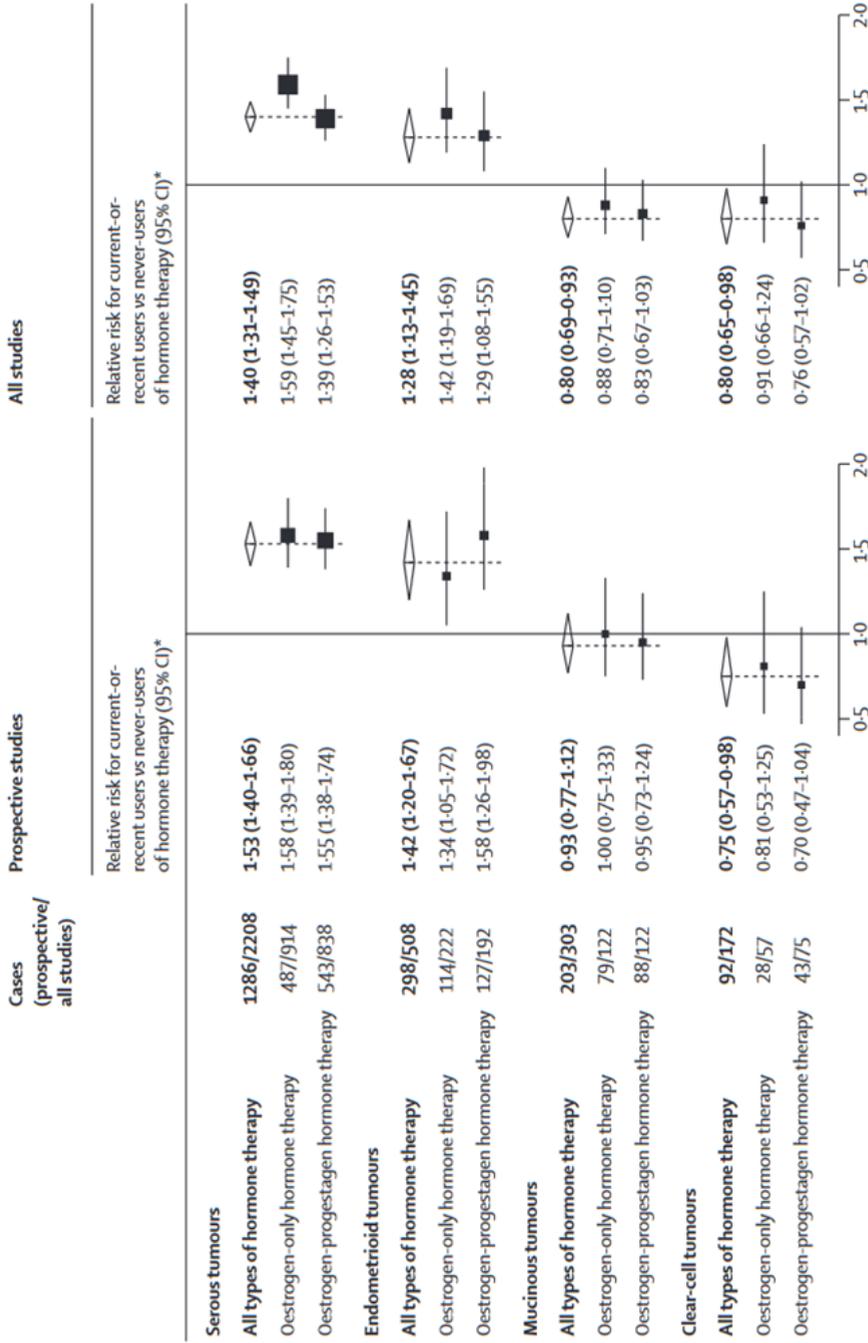


Figura 12: Riesgo relativo de cáncer de ovario por subtipo en función de uso/no uso de Terapia hormonal sustitutiva. Adaptado de Beral 2015 (23).

2.3.5 FACTORES GINECOLÓGICOS-INFLAMACIÓN

Cada vez existe más evidencia de que el epitelio ovárico y la trompa de Falopio están expuestos crónicamente a noxas periódicas relacionadas con las funciones normales de la ovulación y la menstruación las cuales crean un ambiente proinflamatorio local y sistémico que se ha relacionado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de ovario (24). Estas lesiones inflamatorias pueden verse incrementadas en patologías pélvicas como la endometriosis o la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI).

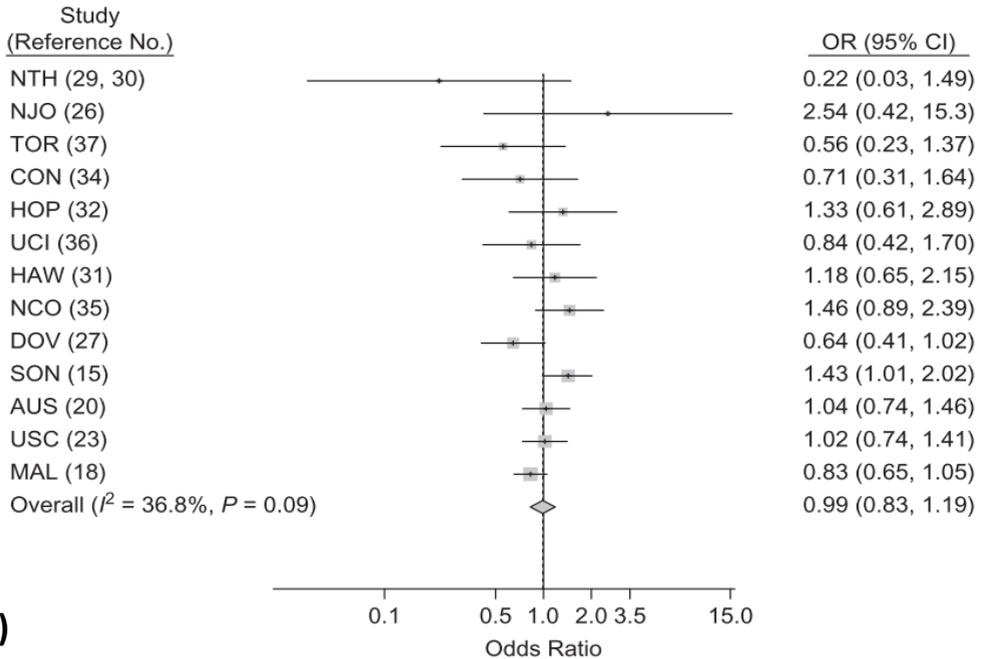
2.3.5.1 ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA (EPI)

La EPI es fundamentalmente un evento secundario a enfermedades de transmisión sexual (ETS) y se manifiesta clínicamente como un proceso inflamatorio marcado que involucra el útero, las trompas de Falopio y los ovarios. Existe una evidencia limitada procedente de estudios de casos y controles que sugiere un posible aumento del riesgo de cáncer de ovario entre las mujeres que han tenido una EPI, especialmente si dicha enfermedad se desarrolla en edades precoces y se socia a infertilidad posterior (25,26).

No obstante en un reciente estudio que agrupa los resultados de 13 estudios de casos y controles realizados entre 1989 y 2009 en diferentes países no consiguió observar una relación estadísticamente significativa entre EPI y riesgo de cáncer de

ovario (OR 0.99 95% CI: 0.83, 1.19), pero sí que describía un riesgo 2 veces mayor de desarrollar tumores borderline en pacientes que hubieran presentado 2 o más episodios de EPI a lo largo de su vida (OR = 0.99, 95% CI: 0.83, 1.19) (Figura 13) (27).

A)



B)

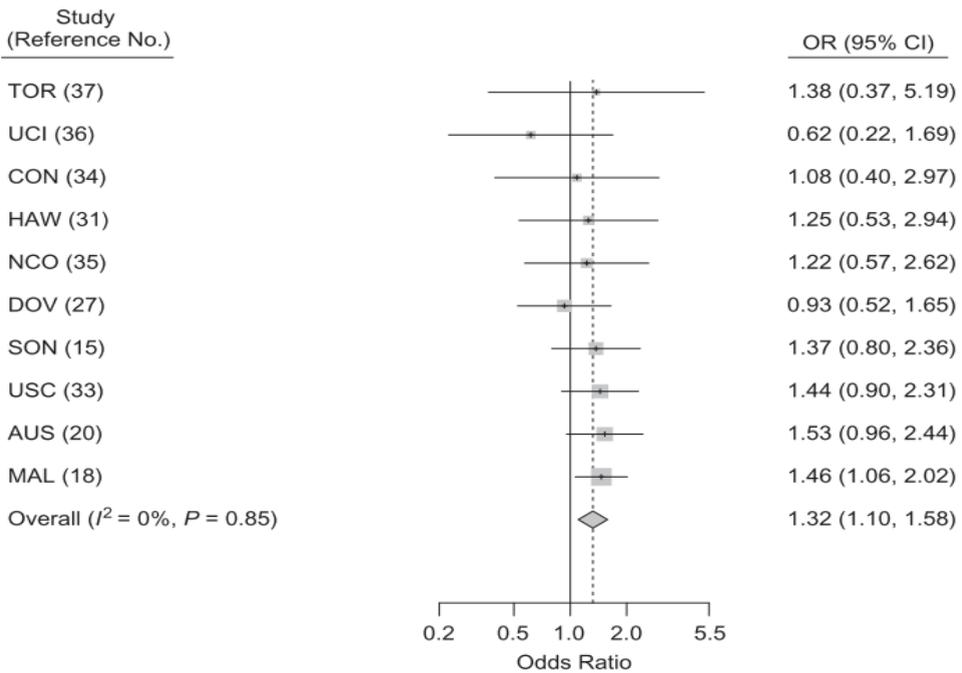


Figura 13: Riesgo relativo de cáncer de ovario en pacientes con antecedentes de EPI. A) Global; B) Borderline. Adaptado de Rasmussen 2017 (27).

2.3.5.2 ENDOMETRIOSIS

Desde que en 1925 Sampson propusiera la teoría de la posible malignización de los implantes endometriósicos (28), la endometriosis ha sido relacionada en múltiples estudios con un riesgo incrementado de padecer cáncer de ovario especialmente de los subtipos histológicos endometriósico y células claras (29)(Figura 14).

Los estudios sugieren que comparado con otros tipos de cáncer de ovario, el cáncer de ovario asociado a endometriosis se diagnostica en edades más precoces y en estadios más iniciales (30,31).

Si bien el mecanismo específico por el cual la presencia de endometriosis podría actuar como precursor oncogénico no está del todo dilucidado se sospecha que podría relacionarse con el estado inflamatorio crónico generado por los endometriomas el cual favorecería lesión del ADN y activación de vías moleculares oncogénicas. Las mutaciones más frecuentemente asociadas incluyen la pérdida de heterocigosidad de PTEN (20%), β -catenina (16-54%), KRAS (4-5%), inestabilidad de microsatélites (13-50%) y ARID1A (40-50%) (30).

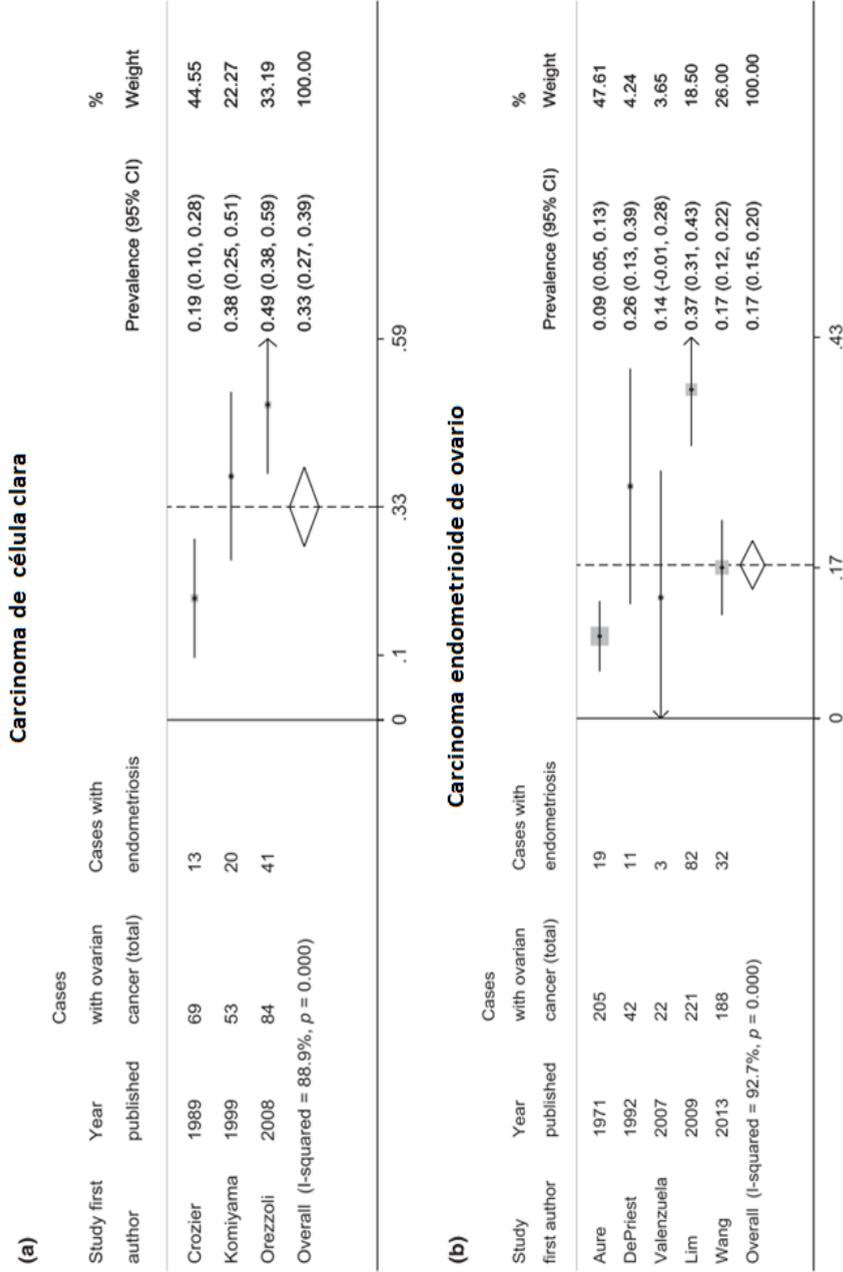


Figura 14: Prevalencia de cáncer de ovario célula clara (a) y endometriode (b) en pacientes con antecedente de endometriosis. Adaptado de Heidemann 2014 (31).

2.3.6 ESTILO DE VIDA

2.3.6.1 DIETA

A pesar de que numerosos estudios han intentado establecer factores dietéticos asociados a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de ovario, los resultados disponibles no han sido capaces de demostrar de forma clara que el consumo en exceso o defecto de algún nutriente pueda ser un elemento de riesgo significativo para esta neoplasia. Como ocurre con otros tipos tumorales, las dietas ricas en ácidos grasos saturados se han asociado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer ovárico (32).

Un estudio de casos y controles en Italia que comparó 455 casos con cáncer de ovario con 1385 controles pareados por edad, reveló un mayor riesgo para el cáncer de ovario asociado con el consumo de más de 7 porciones de carne versus menos de 4 porciones por semana (RR 1.6; 95 % CI, 1.2-2.12) y consumo de mantequilla versus grasa (RR 1.9; IC 95%, 1.20-3.11) (33).

Un estudio realizado en 2004 sugirió que la leche y los productos lácteos podrían estar asociados con un mayor riesgo de cáncer de ovario (34). Sin embargo estudios posteriores como el desarrollado a partir de la corte holandesa sobre dieta y cáncer que siguió a 62.573 mujeres durante 11,3 años e incluyó 252 casos con

cáncer de ovario no encontró asociación entre ingestas de lactosa y lácteos y el desarrollo de cáncer de ovario (35).

Por el contrario estudios en población griega y española sugieren que el consumo de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva) y fibra en forma de pasta y pan integral podrían tener un efecto protector (12).

2.3.6.2 OBESIDAD

Dado que la obesidad se asocia a un incremento de secreción suprarrenal de andrógenos y a un estado de hiperestrogenismo secundario al metabolismo periférico de los mismos, es plausible que un mayor índice de masa corporal (IMC) se relacione con un riesgo incrementado de cáncer de ovario, si bien el efecto sería modesto. Una revisión sistemática informó una pequeña asociación entre un IMC superior a 30kg/m² y el riesgo de cáncer de ovario, con un OR de 1.3 [IC del 95%, 1.1-1.5] (36).

Otros estudios poblacionales han demostrado efectos similares así como un mayor riesgo de mortalidad por el cáncer de ovario que población de similares características pero con un IMC en rango de normalidad (12).

2.3.6.3 TABACO Y ALCOHOL

El consumo de tabaco se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario de tipo mucinoso, pero no a otras histologías(37).

Respecto al consumo de alcohol, un metanálisis integral de 23 estudios de casos y controles y cuatro estudios de cohortes no proporcionó evidencia de asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer epitelial de ovario (Figura 15)(38).

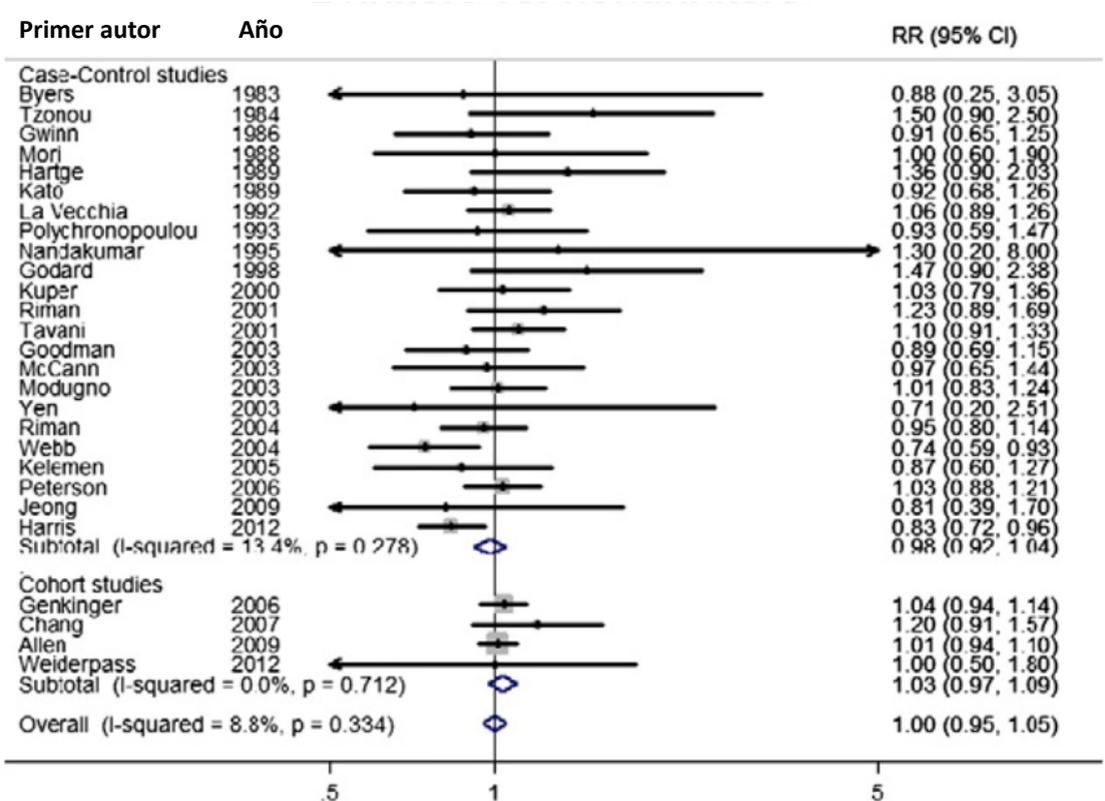


Figura 15: Relación entre consumo de alcohol y riesgo de cáncer de ovario. CI, intervalo de confianza; RR riesgo relativo. Adaptado de Rota 2012 (38).

2.4 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

Aunque el término "cáncer de ovario" implica una enfermedad unitaria ya era evidente en la década de 1930 que era más apropiado clasificar las neoplasias de ovario como múltiples entidades distintas. Esto culminó en las directrices de la OMS de 1973, que significaron el primer intento sistemático de delinear subtipos de cáncer de ovario(39). Estos subtipos histológicos incluyen las neoplasias con un origen epitelial, que representan aproximadamente el 90% de los cánceres de ovario, y los cánceres de ovario no epiteliales, los cuales representan menos del 10% de los casos e incluyen los tumores de células germinales y tumores del estroma del cordón sexual. Otras histologías más infrecuentes incluyen los carcinomas transicionales, el carcinoma de células pequeñas o indiferenciado y carcinosarcoma, el cual presenta componente mixto epitelio-estroma (40).

Los tumores epiteliales de ovario se dividen en cinco tipos principales: serosos de alto grado (70%), endometrioides (10%), carcinomas de células claras (10%), mucinosos (3%) y serosos de bajo grado (<5%). Estos tipos histológicos presentan una subdivisión según el grado de proliferación celular y atipia nuclear, y la presencia o ausencia de invasión del estroma en benignos, borderline (intermedio) y malignos (carcinoma)(TABLA II) (41).

	CSAG	CCC	CE	CSBG	CM
Origen	Epitelio trompa falopio/sup ovárica	Endometriosis	Endometriosis	Epitelio trompa falopio/sup ovárica	desconocido
% sobre cáncer ovario	≈70%	≈10%	≈10%	<5%	<5%
Síndromes hereditarios	BRCA1/2, HBOC	Síndrome de Lynch	Síndrome de Lynch	?	?
Mutaciones comunes y aberraciones moleculares	TP53 BRCA1/2 y HRD Inestabilidad cromosómica Aneuploidia (100%) Inhibidores PARP	ARID1A PIK3CA CTNNB1 PPP2R1A MSI inhibidores Tirosinquinasa	PTEN CTNNB1 ARID1A PPP2R1A MSI inhibidores mTOR	KRAS BRAF	KRAS HER2 Trastuzumab
Potenciales dianas terapéuticas					

TABLA II: Carcinoma ovárico. Características clínicas e histológicas de los 5 principales subtipos: CSAG (Carcinoma seroso de alto grado); CCC (Carcinoma de célula clara); CE (Carcinoma endometriode); CSBG (Carcinoma seroso de bajo grado); CM (Carcinoma Mucinoso). Adaptado de PRAT 2012(41)

2.4.1 CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRADO (CSAG)

El CSAG (HGSC en sus siglas en inglés) es el subtipo histológico más común y representa más del 70% de los carcinomas epiteliales de ovario. La mayoría de los pacientes presentan estadios avanzados de la enfermedad al diagnóstico y solamente 10 % se encuentran confinados en el ovario.

Microscópicamente, el CSAG muestra un crecimiento papilar y sólido con luces glandulares en forma de hendidura. Las células tumorales son típicamente de tamaño intermedio, con extrañas células gigantes mononucleares dispersas que exhiben nucléolos prominentes (41).

La mayoría de los CSAG inmunoreaccionan para p53, BRCA1, WT1 y p16. También exhiben un alto índice de proliferación como lo indica un aumento de la expresión nuclear de Ki-67, y expresan receptores estrogénicos en aproximadamente dos tercios de los casos (41).

La mayoría de los CSAG son esporádicos, pero aproximadamente el 20% tienen un componente de riesgo genético heredofamiliar (42).

El CSAG se caracteriza por la presencia de mutaciones adquiridas o heredadas en diferentes vías de reparación del ADN, incluyendo en casi la totalidad de los casos (97%) mutaciones en TP53(43). BRCA1, BRCA2 y otros genes que codifican proteínas de recombinación homóloga (EMSY, RAD51, ATM, ATR, BARD1, BRIP1,

PALB2, RB1, NF1, CDKN2A) son responsables de la reparación del daño del ADN que mantiene la estabilidad genómica y promueve la supervivencia y la replicación celular. Mutaciones patogénicas en estos genes conducen a Deficiencia en la Recombinación Homóloga (HDR) la cual contribuye a cerca del 50% de los casos de CSAG. La asociación entre HDR y desarrollo y progresión del CSAG constituye la base fisiológica de terapias dirigidas tales como el uso de quimioterapia basada en platino e inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

La combinación de alteraciones en TP53 y BRCA1/BRCA2 genera un elevado grado de inestabilidad cromosómica lo que produce la acumulación de alteraciones en número de copias (CNAs), una característica molecular típica del CSAG (41).

Los estudios de expresión génica han estratificado el CSAG en 4 subtipos con diferente pronóstico: diferenciado, inmunorreactivo, mesenquimatoso y proliferativo. El subtipo inmunorreactivo se asocia con una supervivencia global (OS) superior, y el subtipo mesenquimatoso se asocia con la peor OS (42).

2.4.2 CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO (CSBG)

El carcinoma seroso de bajo grado es una entidad poco frecuente que representa aproximadamente entre el 5 y el 10% de los casos de cáncer epitelial de ovario(6) Frecuentemente presentan componente borderline seroso no invasivo (con o sin patrón micropapilar) y muy probablemente representan la progresión de tumores

serosos borderline más allá de la microinvasión. Microscópicamente, los CSBG muestran pequeñas papilas con células de núcleos uniformes cantidades variables de estroma hialinizado pudiendo presentar cuerpos de psamoma (41). Los CSBG no presenta habitualmente inestabilidad cromosómica típica de los CSAG, no suelen asociarse a mutaciones BRCA y raramente progresan a CSAG.

Las mutaciones más frecuentemente halladas en CSBG son las de BRAF (38%) y KRAS (19%). La presencia de estas mutaciones se considera un factor de buen pronóstico (43).

Su baja frecuencia ha dificultado establecer un patrón de respuesta a los tratamientos médicos disponibles, pero las diferentes series publicadas parecen indicar que los CSBG tienen una mala respuesta a la quimioterapia utilizada convencionalmente en cáncer epitelial de ovario (44).

2.4.3 CARCINOMAS MUCINOSOS DE OVARIO (CM)

El carcinoma mucinoso primario de ovario tiene una incidencia baja, representando cerca del 3-4% de los carcinomas de ovario(40). A diferencia de las formas secundarias a metástasis digestiva, los CM primarios ováricos se presentan generalmente en estadios iniciales, limitados al ovario. Son tumores frecuentemente heterogéneos en los que coexisten áreas de aspecto benigno con otras borderline y de carcinoma invasivo siendo necesario un muestreo de tejido

amplio para su correcto diagnóstico anatomopatológico (41). Histológicamente, el CM se caracteriza por la presencia de quistes multiloculares llenos de una sustancia mucosa opaca y regiones y papilas sólidas más grandes que se proyectan hacia los quistes. La mutación más prevalente es la de KRAS, presente en cerca del 50% de los CM (43).

2.4.4 CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS OVÁRICO (CCC)

El CCC ovárico representa entre el 5% y el 10% de los carcinomas ováricos. Habitualmente se presentan en estadios iniciales (I-II), de forma unilateral. Microscópicamente se caracteriza por presentar combinaciones de túbulos, áreas sólidas y papilas complejas, y células con nucléolos prominentes y citoplasma claro lleno de glucógeno. Las anomalías moleculares más frecuentemente asociadas son aquellas que afectan a SWI/SNF (SWitch/Sucrose Non-Fermentable)(50%), PI3K/Akt (40%) y receptor de tirosin-kinasa (RTK)/Ras(29%) (41). El CCC presenta una respuesta a quimioterapia basada en platino generalmente inferior a la de los CSAG teniendo un mal pronóstico si se diagnostica en estadios avanzados. Los casos asociados a endometriosis parecen presentar un pronóstico algo más favorable (45).

2.4.5 CARCINOMA ENDOMETRIOIDE DE OVARIO (CE)

El carcinoma endometrioide representa aproximadamente el 10 % de todos los carcinomas epiteliales de ovario. Aparece típicamente en la perimenopausia. En aproximadamente el 40% de los casos se puede evidenciar la presencia de endometriosis y cerca del 20% se presentan sincrónicamente a un carcinoma de endometrio (41).

El perfil molecular del carcinoma endometrioide de ovario es similar al del CCC, siendo las mutaciones más prevalentes aquellas que afectan a PIK3CA PPP2R1A 4(40%), ARID1A (30%), KRAS (30 %), PTEN (16%) y PPP2R1A (16%) (43).

El hecho de que la mayoría de casos se diagnostiquen en estadios iniciales juntamente a una respuesta mayor a la quimioterapia contribuye a que el carcinoma endometrioide presente un pronóstico más favorable que otras histologías (40).

2.4.6 CARCINOMAS TRANCISIONALES (TUMOR DE BRENNER)

Pertencen al grupo menos frecuente de los tumores malignos del ovario (6%). La mayoría de los tumores se diagnostican en la década de los 50-70 años (46). Microscópicamente se identifican por la presencia de nidos de células epiteliales que se parecen a las del epitelio del tracto urinario, distribuidas de forma irregular en el estroma fibrótico, encontrándose a menudo glándulas mucinosas en el centro

de las lesiones. Aunque denominado con frecuencia carcinoma de células transicionales, estos tumores se observan frecuentemente en asociación con carcinomas serosos o endometrioides convencionales y probablemente representan unos patrones de diferenciación alterados de las células tumorales (46). El perfil inmunohistoquímico es de negatividad para uroplaquina, trombomodulina y las citoqueratinas 13 y 20, con positividad para el CA125. La supervivencia a los 5 años de estos tumores es baja (35%) (46).

2.4.7 TUMORES NO EPITELIALES

Los tumores no epiteliales suelen ser menos agresivos que los tumores malignos epiteliales. Los tumores de células germinales y del estroma-cordón sexual constituyen la mayoría de los cánceres no epiteliales, pero representan solo el 3% y el 2%, respectivamente, de todos los cánceres de ovario. Los tumores del estroma del cordón-sexual surgen de varios tipos de células del tejido conectivo, incluidas las células de la granulosa, Sertoli y / o Leydig. Otros cánceres de ovario no epiteliales incluyen el carcinoma de células pequeñas (tipos hipercalcémicos y no hipercalcémicos) y el sarcoma de ovario.

2.4.7.1 TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Este grupo de tumores ováricos consiste en una variedad de subtipos histológicamente diferentes que se derivan de las células germinales primitivas de

la gónada embrionaria. Los tumores malignos de células germinales representan una proporción relativamente pequeña de todos los tumores de ovario. Los tumores germinales son los tumores ováricos más comunes en la segunda y tercera décadas de la vida. Con frecuencia se diagnostican al encontrar una masa abdominal palpable en una mujer joven que se queja de dolor abdominal.

Los tumores germinales de ovarios se clasifican en (47):

- Disgerminoma
- Carcinoma embrionario
- Poliembrioma
- Teratoma (inmaduro; maduro; maduro con carcinoma [célula escamosa, carcinoide, neuroectodérmico, estruma maligno, etc.])
- Diferenciación extraembrionaria (coriocarcinoma; tumor del seno endodérmico [yolk sac tumor]).

En general son neoplasias con buen pronóstico, diagnosticándose en estadios iniciales y presentando respuesta muy favorablemente a quimioterapia basada en platino.

2.4.7.2 TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES-ESTROMALES

Los tumores del cordón sexual/estroma ovárico son poco frecuentes y representan aproximadamente el 7% de todos los tumores ováricos primarios. Estos tumores representan grupo heterogéneo y están formados por diversos tipos de células que surgen de los cordones sexuales primitivos o las células del estroma. Las células estromales incluyen células teca, fibroblastos y células de Leydig, mientras que los cordones sexuales primitivos gonadales incluyen células de granulosa y células de Sertoli (48). Dado que algunas de las células constituyentes de este tipo de tumores participan en la producción de hormonas esteroides ováricas (andrógenos, estrógenos y corticoides), los tumores del estroma del cordón sexual se asocian comúnmente con varios síndromes mediados por hormonas y exhiben un amplio espectro de características clínicas. Los tumores formados a partir de células ováricas (Células de la granulosa y células de la teca) a menudo son hiperestrogénicos, mientras que los que comprenden tipos de células testiculares (Células de Sertoli y Leydig) suelen ser hiperandrogénicos. La clasificación de los tumores del estroma del cordón sexual de la Organización Mundial de la Salud se ha revisado recientemente (49), y actualmente estos tumores se han reagrupado en las siguientes entidades clinicopatológicas: tumores del estroma puro, tumores del cordón sexual puro y tumores mixtos del estroma del cordón sexual.

Los tumores de células de la granulosa representan alrededor del 70% de los tumores del estroma-cordón sexual y el 3% al 5% de todas las neoplasias ováricas. Hay dos tipos de tumores de células de la granulosa: los tipos juveniles y los adultos. Debido a la alta producción de estrógenos, el tipo juvenil generalmente se presenta con precocidad sexual, mientras que el tipo adulto puede presentarse con sangrado posmenopáusico. La mayoría de los pacientes son diagnosticados con tumores en estadio I. La incidencia máxima se encuentra en la primera década posmenopáusica (47).

2.4.7.3 CARCINOMA OVÁRICO DE CÉLULA PEQUEÑA

El carcinoma de ovario de célula pequeña es un tumor maligno raro con solo 300 casos descritos en la literatura hasta la fecha (50). Generalmente se describe como una forma de carcinoma de ovario indiferenciado en mujeres jóvenes menores de 40 años y solo menos del 1% de los casos ocurren en niños. En dos tercios de los casos, este tumor está asociado con hipercalcemia desconociéndose por el momento la fisiopatología de la misma; sin embargo, en algunos casos puede estar relacionado con la secreción de PTH-RP (proteína relacionada con la hormona paratiroidea). Debido a la rareza de la enfermedad, no existe un tratamiento basado en evidencia recomendado y tiene mal pronóstico incluso cuando se diagnostica en una etapa temprana (50).

2.4.7.4 TUMOR MÜLLERIANO MIXTO, CARCINOSARCOMA.

El carcinosarcoma de ovario, también conocido como tumor mülleriano mixto maligno, es un subtipo histológico raro que representa solo el 1–4% de todos los cánceres de ovario (51). Su pronóstico es pésimo y la mayoría de los pacientes recaen dentro del año posterior a la finalización del tratamiento inicial. Histológicamente, los carcinosarcomas están compuestos por un componente epitelial y otro sarcomatoso.

2.5 ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de ovario es quirúrgica y se establece tras la evaluación intraoperatoria de toda la cavidad abdominal. Los dos sistemas de estadificación más utilizados son el TNM y la clasificación de la FIGO(TABLA III) (52); el sistema TNM está basado en la extensión del tumor primario (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

La estadificación quirúrgica del cáncer de ovario por ginecólogos oncológicos específicamente entrenados ha demostrado ser superior a la realizada por cirujanos no oncológicos (generales), al igual que los resultados de morbilidad y supervivencia de los pacientes (40).

TABLA III: Clasificación de la estadificación del cáncer epitelial do ovario, trompa de Falopio y peritoneo, FIGO 2013(52).

Estadio I	Tumor limitado a los ovarios o trompas de falopio
IA	Tumor limitado a un ovario o trompa de falopio sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta
IB	Tumor limitado a ambos ovarios o trompas de falopio sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con uno de los siguientes.
IC1	Rotura quirúrgica intraoperatoria
IC2	Rotura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie de ovario o trompa
IC3	Presencia de células malignas en ascitis o en lavados peritoneales
Estadio II	Tumor que afecta a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pélvica (por debajo del borde de la pelvis) o cáncer primario peritoneal
IIA	Extensión y/o implantes en útero y/o trompas y/o ovarios
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
Estadio III	Tumor que afecta a uno o ambos ovarios, trompas de falopio o cáncer primario peritoneal con propagación al peritoneo fuera de la pelvis confirmado citológica o histológicamente y/o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales
IIIA	Metástasis en los ganglios retroperitoneales con o sin afectación microscópica. Afectación peritoneal más allá de la pelvis
IIIA1	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos comprobados(citológica o histológicamente)
IIIA1(i)	Metástasis ≤ 10 mm en su máxima dimensión
IIIA1(ii)	Metástasis > 10 mm en su máxima dimensión
IIIA2	Afectación microscópica peritoneal extra pélvica (por encima del borde de la pelvis) con o sin ganglios retroperitoneales positivos
IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica ≤2cms en su mayor dimensión ,con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales
IIIC	Metástasis peritoneal macroscópica >2cms en su mayor dimensión ,con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales
Estadio IV	Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneales
IVA	Derrame pleural con citología positiva
IVB	Metástasis enórganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos fuerade la cavidad abdominal)

2.6 DIAGNÓSTICO

2.6.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA:

La edad de presentación media del cáncer de ovario se sitúa alrededor de los 60 años. En la mayoría de casos la sospecha diagnóstica se establece por la presencia de sintomatología gastrointestinal inespecífica (dolor abdominal-pélvico, estreñimiento, diarrea, náuseas, reflujo gastroesofágico). Es frecuente el debut como distensión abdominal marcada secundaria a ascitis. Puede aparecer dificultad respiratoria secundaria al incremento de presión intraabdominal por la ascitis, y en casos avanzados a derrame pleural. Dicha sintomatología suele traducir un estado de la enfermedad avanzado lo que implica que en la mayoría de casos, especialmente en el subtipo histológico de CSAG, el diagnóstico no se realice hasta estadios avanzados de la enfermedad (III-IV). Por el contrario, como se ha comentado previamente, otros subtipos histológicos como el carcinoma endometriode o el CCC suelen desencadenar sintomatología y por tanto ser diagnosticados en estadios más precoces (40).

El cáncer de ovario además puede presentarse con síndromes paraneoplásicos como la degeneración cerebelosa subaguda, aparición repentina de queratosis seborreicas (signo de Leser-Trélat) o eventos tromboticos venosos espontáneos, recurrentes o migratorios sin explicación (síndrome de Trousseau) (53).

2.6.2 ANAMNESIS:

La evaluación debe guiarse por un historial de los síntomas actuales y la evaluación de los factores de riesgo mencionados previamente. Es importante tener en cuenta los antecedentes personales y familiares de cánceres ginecológicos y de otro tipo de cara a orientar el riesgo genético (TABLA IV) (54).

TABLA IV. Criterios para indicar evaluación de riesgo genético de cáncer de mama-ovario hereditario (CMOH); riesgo > 20% de predisposición hereditaria. Adaptado de Guía SEGO 2014(54)

- Las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama o de ovario.
- Las mujeres con cáncer de ovario y un pariente de primer grado con cáncer de ovario o cáncer de mama antes de la menopausia, o ambos.
- Las mujeres con cáncer de mama a la edad de ≤ 50 años y un pariente cercano con cáncer de ovario o de un cáncer de mama masculino a cualquier edad.
- Las mujeres de ascendencia judía asquenazi con cáncer de ovario.
- Las mujeres de de ascendencia judía asquenazi con diagnóstico de cáncer de mama a la edad de ≤ 40 años.
- Cualquier mujer con cáncer de ovario seroso de alto grado, peritoneal primario o de trompas de Falopio.
- Las mujeres con un pariente cercano con mutación conocida de BRCA1 O BRCA2
- Las mujeres con antecedentes familiares indicativos de síndrome de Lynch.

2.6.3 EXPLORACIÓN FÍSICA

Las pacientes con síntomas sospechosos de cáncer de ovario deben someterse a un examen físico completo, incluyendo un examen pélvico y recto-vaginal con la vejiga vacía para evaluar la presencia de masas pélvicas y abdominales. Además el

examen físico debe evaluar la presencia de signos de disfunción endocrina, síndromes paraneoplásicos y enfermedad metastásica, incluyendo linfadenopatía inguinal o supraclavicular izquierda, derrame pleural y masa umbilical (nódulo de la hermana María José) (53).

2.6.4 PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen tienen un papel importante para el correcto diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario.

A) **Ecografía ginecológica/abdominal:** La ecografía se utiliza para confirmar la presencia de una masa ovárica sospechosa y para distinguir entre lesiones benignas y malignas. También permite identificar la presencia de ascitis. En nuestro entorno la habitual disponibilidad de ecografía en la consulta ginecológica, así como su baja agresividad y bajo coste hacen que sea la prueba de imagen de primera línea en la mayoría de casos. El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la ecografía se cifra en un 90,3% y 73,4%, con un incremento del 92,6% y 93,7% para el Doppler color respectivamente (55). No obstante la evaluación de una masa ovárica exclusivamente con ecografía ginecológica puede ser un método sensible, pero relativamente inespecífico, lo cual puede conducir a la realización de cirugía innecesaria (56).

- B) **Tomografía computarizada (TC):** Mediante TC tóraco-abdomino-pélvica es posible evaluar afectación visceral, de región para aórtica, mesentérica, omento y pleural, presentando mayor sensibilidad que la ecografía ginecológica para la identificación de diseminación peritoneal y metastásica(53). Su principal limitación es la escasa sensibilidad para lesiones inferiores a 2cm, así como en lesiones en intestino delgado y región subdiafragmática pudiendo conducir a una subestimación del estadio o de la carga tumoral presente.
- C) **Resonancia Magnética (RM):** Si bien no forma parte del estudio rutinario en la mayoría de protocolos, puede aportar más detalle sobre la masa tumoral y tejidos blandos o vísceras huecas tales como vejiga o recto. Adicionalmente puede ser de utilidad en la filiación de masas ováricas de aspecto indeterminado en la ecografía y en la predicción de resecabilidad tumoral, especialmente la denominada resonancia magnética corporal total ponderada por difusión (WB-DWI/MRI). La WB-DWI/MRI se diferencia de la RM convencional por su habilidad de detectar el desplazamiento de moléculas de agua a escala celular consiguiendo un mayor contraste entre tejidos con características microestructurales diferentes. Para el cáncer de ovario primario, los estudios con WB-SWI/MRI han indicado una alta sensibilidad para detectar

metástasis, permitiendo predecir con una sensibilidad y especificidad superior a la TC el riesgo resección tumoral incompleta (57).

D) **FDG PET/CT: (18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography)** Técnica de imagen híbrida, metabólica y anatómica. Al ser capaz de detectar depósitos tumorales de tamaño reducido se está imponiendo como la técnica de elección para definir la extensión de la enfermedad una vez establecido el diagnóstico de cáncer de ovario avanzado. Puede aportar beneficios en la estadificación, predicción de pronóstico y control de respuesta al tratamiento (58).

2.6.5 MARCADORES SEROLÓGICOS

En cuanto a los exámenes de laboratorio, varios biomarcadores tumorales han sido evaluados para su uso en cáncer de ovario, los principales a considerar son:

A) **Antígeno de carbohidrato 125 (CA125):** el CA125, también conocido como mucina 16 o MUC16, es una proteína de membrana propia de células epiteliales descrita como marcador tumoral a principios de la década de 1980 (59). Maggino y colaboradores examinaron la sensibilidad y especificidad de CA125 según varios puntos de corte(60). En un límite superior de corte normal de 35U/ml, CA125 logró una sensibilidad del 78.3% y una especificidad del 82%. Se consideran valores normales por debajo de 35 U/mL tanto en mujeres pre

menopáusicas como en postmenopáusicas. Si bien su elevación es típica el cáncer epitelial seroso de ovario, tiene una baja sensibilidad en las primeras etapas de la enfermedad pudiendo estar en rango de normalidad entre el 50% y 75% de las pacientes en estadio I (61). Adicionalmente debe tenerse en cuenta que el aumento de los niveles de CA125 también se relaciona a otras afecciones fisiológicas o patológicas, como la menstruación, el embarazo, la endometriosis y la enfermedad inflamatoria pélvica (62).

B) La proteína 4 del epidídimo humano (HE4; también conocida como WFDC2) es un biomarcador de reciente descubrimiento que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de cáncer de ovario. HE4 es una glicoproteína que pertenece a la familia de las proteínas ácidas séricas (WAP) cuya función biológica sigue en estudio. Una revisión sistemática informó de mejores índices de sensibilidad, especificidad y probabilidad para HE4 en comparación con CA125 de forma aislada (63).

C) Índice Roma: Con el objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad aportada por los marcadores serológicos aparece en 2009 el índice ROMA(64). El índice ROMA es un algoritmo que tiene en cuenta los valores de CA125 y de HE4 en combinación con el estatus menopáusico o premenopausico de la paciente. Sus autores le atribuyen una sensibilidad y especificidad del 88.7% y

74.7% respectivamente (64). Valores similares han sido replicados en estudios sucesivos convirtiendo al índice ROMA en una herramienta útil en la valoración inicial de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario o masa ovárica (65).

D) OVA1: Prueba basada en el análisis de los niveles séricos de múltiples biomarcadores incluyendo microglobulina Beta 2, CA125, transtiretina (prealbúmina), ApoA1 y transferrina. El algoritmo OVA1 combina los resultados de estos marcadores con información sobre el estado menopáusico de la paciente para la clasificación del grupo de riesgo. Se le atribuye una sensibilidad y especificidad del 96 y 28% en pre menopáusicas y del 85 y 40% en postmenopáusicas respectivamente (66).

2.6.6 SCREENING

Ninguna estrategia de Screening actual ha demostrado mejorar de forma significativa la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario. La creación de una estrategia de detección precoz exitosa para el cáncer de ovario es un desafío porque no es una enfermedad común e incluye una gama de subtipos histológicos, cada uno con propiedades biológicas, epidemiológicas y clínicas diferentes (40). Nuevas estrategias de detección precoz tales como el análisis de ADN de lavados uterinos o pruebas de Papanicolaou para mutaciones TP53 están siendo

investigados y podrían suponer una herramienta útil para mejorar el pronóstico de esta enfermedad en el futuro.

2.7 PREVENCIÓN

Las pautas y recomendaciones para la prevención del cáncer de ovario de la mayoría de sociedades científicas recomiendan que todas las mujeres con cáncer de ovario invasivo (independientemente de sus antecedentes familiares, histología o edad) se sometan a un estudio y asesoramiento genético con el objetivo de identificar la presencia de un gen de alto riesgo familiar. Dicho hallazgo condicionaría la aplicación de estrategias de prevención en familiares además de tener implicaciones para el resultado y el manejo terapéutico de la propia paciente (40,67)

La Sociedad Española de Ginecología Oncológica (SEGO) aboga en su guía por la realización de salpingo-ooforectomía bilateral para reducir el riesgo en mujeres de 35 a 40 años de edad que tienen un mayor riesgo genético (es decir, la presencia de mutaciones en la línea germinal en genes de alto riesgo) de desarrollar cáncer de ovario, así como individualizar la edad a la que las mujeres se someten a cirugía para reducir el riesgo (67). Además se recomienda el examen microscópico de todo el ovario y las trompas de Falopio después de la salpingo-ooforectomía bilateral reductora de riesgo en mujeres de alto riesgo, para descartar cánceres invasivos tempranos (40,54,67).

2.8 TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO

Dentro del tratamiento del cáncer de ovario, disponemos de distintas modalidades que combinan cirugía y quimioterapia, en función del momento de su aplicación dentro del esquema terapéutico, de la valoración del estado de la enfermedad post-tratamientos, del estadio tumoral y de la presencia o no de una recidiva.

El cáncer epitelial de ovario se caracteriza por la extensión del tumor intraperitoneal en el abdomen en su conjunto, desde la pelvis hasta el diafragma. La diseminación directa o por contigüidad se produce al romper la cápsula, lo cual puede provocar daño locorregional a todas las estructuras vecinas y afecta generalmente a las serosas de estos órganos. La diseminación linfógena se produce a lo largo de los haces vasculares del ovario en los ganglios linfáticos paraaórticos y pélvicos. Por su parte, la diseminación hematológica del cáncer de ovario es excepcional, se presenta en fase tardía y afecta fundamentalmente hígado, hueso y pulmón.

2.8.1 VALORACIÓN DE LA RESECABILIDAD

La cirugía óptima se define como aquella en la cual se logra reducir el tumor a agregados residuales menores de 1 cm, considerándose completa si no se objetiva presencia de enfermedad residual macroscópica (TR=0). Cirugía sub-óptima, por ende, es aquel procedimiento en el cual este objetivo no es logrado. En el

tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados tienen un valor pronóstico fundamental los criterios de resecabilidad prequirúrgicos de cara a definir la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente.

Los principales métodos de evaluación son el CA 125 el TAC y la laparoscopia exploradora.

A) CA 125 Para el CA 125, el umbral del valor sérico que determina el límite entre la cirugía citorreductora óptima $\leq 1\text{cm}$ frente a la cirugía subóptima es de 500U/ml, con una sensibilidad del 72-73%, una especificidad del 73-78%, un VPP del 68-73-82% y un VPN del 48-76-78% (68).

B) TC tóraco-abdomino-pélvico: El TC tóraco-abdomino-pélvico permite valorar aquellas lesiones que no son resecables quirúrgicamente en base a la valoración de diferentes parámetros como son:

1. La extensión peritoneal.
2. El tamaño de los implantes peritoneales ($\geq 2\text{cm}$).
3. La afectación del diafragma.
4. La afectación hepática (superficie y/o parénquima).
5. La afectación del mesenterio intestinal ($\geq 2\text{cm}$).
6. Los ganglios para aórticos por encima de la vena renal ($\geq 1\text{cm}$).
7. La extensión al omento (bazo, estómago).
8. La afectación pleural.
9. La afectación de la pared pélvica.

No obstante, y a pesar de los avances tanto de capacidades técnicas de los equipos como en el procesamiento de las imágenes, la TC con contraste presenta una baja sensibilidad para detectar implantes de pequeño tamaño (<5 mm) en la serosa intestinal, el mesenterio y el peritoneo, especialmente en ausencia de ascitis lo que puede conllevar una infraestadificación de la enfermedad al diagnóstico y dificultar un diseño adecuado de la cirugía (69). Esta deficiencia ha favorecido la introducción de nuevas técnicas de imagen como la WB-SWI/MRI que como se ha comentado previamente pueden aportar mayor precisión en la predicción de resecabilidad.

- C) **Laparoscopia:** La principal ventaja de la laparoscopia frente al TC y el Ca 125 es que permite la visualización de la cavidad abdominal y por tanto una evaluación más de la extensión de la enfermedad. Kehoe y colaboradores publicaron la primera serie de 285 casos sobre cáncer epitelial de ovario avanzado, en los que realizaron una laparoscopia abierta para evaluar la resecabilidad y la consecución de una cirugía óptima (70). Fagotti en una serie de 95 pacientes con cáncer de ovario avanzado a las que les realizó inicialmente una laparoscopia exploradora para valorar resecabilidad y posteriormente una laparotomía; obtuvo una tasa de precisión global de la laparoscopia en la evaluación de citorreducción óptima del 90% (71).

Una revisión Cochrane publicada en 2014 investigó si la realización de una laparoscopia exploradora tras estudio diagnóstico convencional de pacientes con sospecha de cáncer epitelial de ovario avanzado es una técnica precisa para predecir la resecabilidad de la enfermedad (72). Esta revisión no permitió definir conclusiones firmes. Su última actualización (73), que incluye 18 estudios frente a los 7 de la versión anterior, describe como la laparoscopia exploradora sugirió que la enfermedad era adecuada para la cirugía de citorreducción óptima (sin enfermedad residual macroscópica o enfermedad residual <1 cm) en 54% a 96% de las mujeres que se sometieron a cirugía de citorreducción macroscópica completa (sin enfermedad visible al final de la laparotomía) y en 69% a 100% de las mujeres que se sometieron a una cirugía de reducción óptima (tumor residual <1 cm al final de la laparotomía) y concluye que la laparoscopia puede ser una herramienta útil para identificar a las mujeres que tienen una enfermedad irresecable. Sin embargo, algunas mujeres en los estudios incluidos se sometieron a una cirugía de reducción primaria subóptima, a pesar de que la laparoscopia predecía una reducción óptima posible y los mismos autores advierten que los datos de los estudios incluidos tienen un alto riesgo de sesgo de verificación, ya que solo dos estudios realizaron el estándar de referencia (laparotomía de citorreducción) en mujeres positivas para la prueba (laparoscopia).

2.8.2 CIRUGÍA

2.8.2.1 CIRUGÍA PRIMARIA

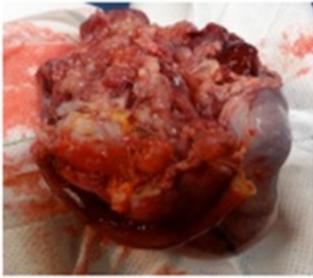
Tiene como objetivo conseguir una resección macroscópica de la masa tumoral completa (TR=0). La máxima extirpación de tumor permite mejorar la efectividad de la quimioterapia, prolongando la supervivencia.

La cirugía primaria de cáncer de ovario es habitualmente una intervención de alta complejidad que, siguiendo la metodología recomendada por la FIGO (Río de Janeiro de 1988) y la reciente evidencia sobre indicación de linfadenectomía aportada por el estudio LION(74) incluye (Figura 16):

1. Laparotomía supra e infraumbilical.
2. Lavados peritoneales y/o toma citológica de la ascitis.
3. Histerectomía total abdominal y doble anexectomía.
4. Linfadenectomía ilíaca bilateral y paraaórtica solamente en caso de sospecha de afectación tumoral por palpación o TC.
5. Biopsias peritoneales y/o de cualquier zona sospechosa como las adherencias.
6. Apendicetomía para tumores mucinosos.
7. Omentectomía supramesocólica.
8. Resección peritoneal: pelviperitonectomía y peritonectomía diafragmática.
9. Resección visceral: resección rectosigma, hemicolectomía, resección de intestino delgado, hepatectomía parcial, esplenectomía, gastrectomía parcial, etc.

El ovario es un órgano intraperitoneal. El punto de mayor declive de la cavidad abdominal en bipedestación es el fondo de saco de Douglas, entre el útero y el recto. La extirpación en bloque de los genitales internos junto con el recto superior, el colon sigmoideo y el peritoneo vesical son necesarios para alcanzar el objetivo quirúrgico de citorreducción óptima. La realización de este procedimiento se indica en el 92% de las pacientes con afectación extensa del peritoneo pélvico; la afectación del recto-sigma es tan frecuente en los cánceres avanzados de ovario que su extirpación es necesaria en más de la mitad (50-82%) de las cirugías citorreductoras primarias.

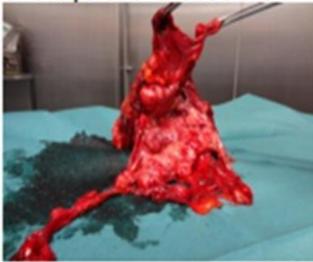
La cirugía intestinal es necesaria en aproximadamente el 30% al 50% de los casos de cáncer de ovario avanzado. Los estudios han demostrado una mejora significativa en la supervivencia después de la cirugía en la parte superior del abdomen, como la resección parcial del hígado o el páncreas, la esplenectomía, la colecistectomía, la extracción del diafragma o la resección del tumor en la región del porta hepatis si la carga total del tumor puede reducirse por debajo de 1 cm (43).



C. Pieza de pelvipertonectomia
Con útero , anejos, recto sigma y
Omento por carcinoma de ovario



D. Histerectomia en bloque con
anejos y recto en carcinoma de ovario



E. Esplenectomia y omento



F. Pieza de omentectomia con implante tumoral
sobre saco herniario en carcinoma de ovario



G. Peritonectomia diafragmática
por carcinoma de ovario



H. Afectación diafragmática por carcinoma seroso
de ovario



Figura 16: Iconografía de los procedimientos realizados durante el acto quirúrgico en cirugía por cáncer de ovario. Servicio ginecología, unidad ginecología oncológica, Hospital Vall d'Hebron.

2.8.2.2 LINFADENECTOMÍA

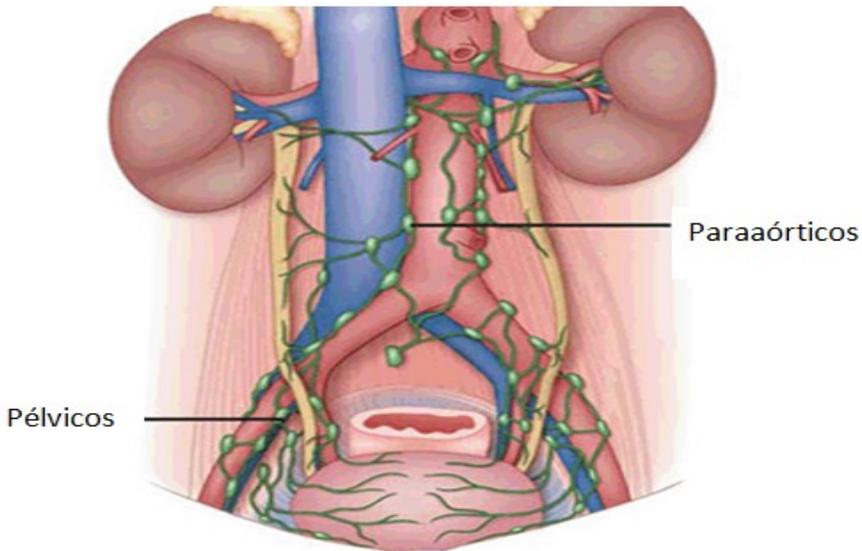


Figura 17. Ganglios linfáticos regionales: Iliacos externos, Iliacos primitivos, obturadores, sacros y para aórticos. Adaptado de *Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography 2014*.

La diseminación linfática del cáncer de ovario a nivel lumbo-aórtico puede ocurrir a través de dos vías, por los ganglios pelvianos y a continuación de ellos a la región para aórtica o bien directamente a esta zona a través de los vasos ováricos. El compromiso ganglionar linfático para aórtico directo es mayor a través de los vasos ováricos, alcanzando cifras del 33% y de ellos, los ganglios para aórticos supramesentéricos son los que se comprometen con mayor frecuencia (75). Este es el motivo por el cual clásicamente se ha planteado la recomendación de realizar la

linfadenectomía pélvica (ganglios obturadores, ilíacos externos-internos y primitivos) y aórtica (ganglios desde la bifurcación de la aorta hasta la vena renal izquierda) como parte de la cirugía de citorreducción primaria en cáncer de ovario (Figura 17).

La linfadenectomía pélvica y para aórtica es un procedimiento quirúrgico integral establecido por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en la estadificación del cáncer de ovario, asignándosele un valor diagnóstico, pronóstico y probablemente terapéutico (76). No obstante, en el momento actual existe una importante controversia respecto al lugar de la linfadenectomía en el manejo terapéutico del cáncer de ovario.

En pacientes con estadios iniciales (I-IIA) el único estudio con adecuada potencia publicado hasta ahora, aunque retrospectivo, muestra mejor supervivencia relativa a 5 años en pacientes sometidos a linfadenectomía de forma sistemática con obtención de ≥ 10 ganglios linfáticos sin quimioterapia adyuvante comparado con aquellos que recibieron quimioterapia adyuvante pero no se sometieron a disección de ganglios linfáticos. Adicionalmente, la realización de la linfadenectomía de forma sistemática puede ayudar a identificar pacientes con ganglios positivos, susceptibles de ser reestadificados a estadios superiores con indicación de recibir terapia adyuvante sistémica (77).

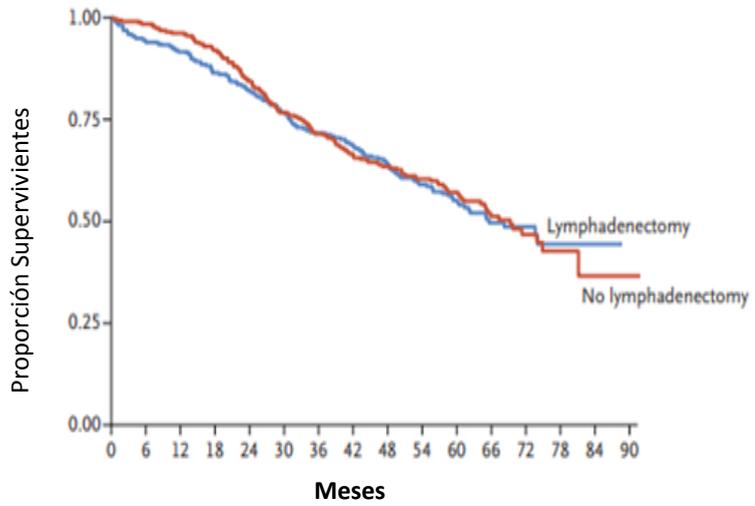
Respecto a la realización de linfadenectomía sistemática en pacientes con cáncer de ovario avanzado la literatura disponible ofrece resultados dispares. La mejora teórica en el periodo libre de progresión, cuando se compara la linfadenectomía sistemática con la extracción de ganglios voluminosos (muestreo), es leve y no necesariamente se traduce en una mejora en supervivencia global (78).

Adicionalmente debemos tener en cuenta que la linfadenectomía puede asociarse a mayor morbilidad. Panici y colaboradores informaron que esta técnica quirúrgica puede afectar los parámetros quirúrgicos, como la mediana del tiempo quirúrgico (90 minutos más), la pérdida de sangre media (350 ml más) y la proporción de pacientes que reciben transfusiones de sangre (12% de los pacientes necesitaban una transfusión de sangre) (76). En dicho estudio la linfadenectomía sistemática tuvo una mayor morbilidad perioperatoria y tardía (especialmente la formación de linfoquiste y linfedema). Otras complicaciones que podrían ocurrir incluyen lesiones vasculares, a menudo laceración de pequeños vasos que drenan del tejido adiposo de los ganglios linfáticos adherentes a la vena cava. Se pueden producir lesiones importantes en el caso de anomalías vasculares y ureterales, aunque las lesiones intestinales y ureterales no son tan comunes.

En el recientemente publicado ensayo clínico aleatorizado LION (74), la linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática en pacientes con cáncer de

ovario avanzado (IIB-IV) que se sometieron a resección intraabdominal macroscópicamente completa y tenían ganglios linfáticos normales, tanto antes como durante la cirugía, no se asoció con una supervivencia global o libre de enfermedad más larga en comparación a la no realización de linfadenectomía, y se asoció con una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias (Figura 18) (74). En base a los resultados publicados en este estudio se ha propuesto un cambio significativo en el manejo ganglionar para la cirugía de cáncer de ovario avanzado, que está siendo progresivamente introducida en las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas. Así se desaconseja la realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática, limitándose a la extirpación de los ganglios voluminosos(>1cm) en caso de resección tumoral óptima (TR<1cm) o sospechosos por palpación o TC en caso de resección tumoral completa (TR=0)(74). Finalmente, en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante y son sometidos a cirugía de citorreducción de intervalo, la linfadenectomía sistemática no ha demostrado aumentar la supervivencia global ni el periodo libre de enfermedad, por lo actualmente que solamente se recomienda la extirpación de los ganglios sospechosos en aquellos pacientes en los que la cirugía de intervalo permita una citorreducción completa(TR=0) (74,78).

A supervivencia Global



B Supervivencia libre enfermedad

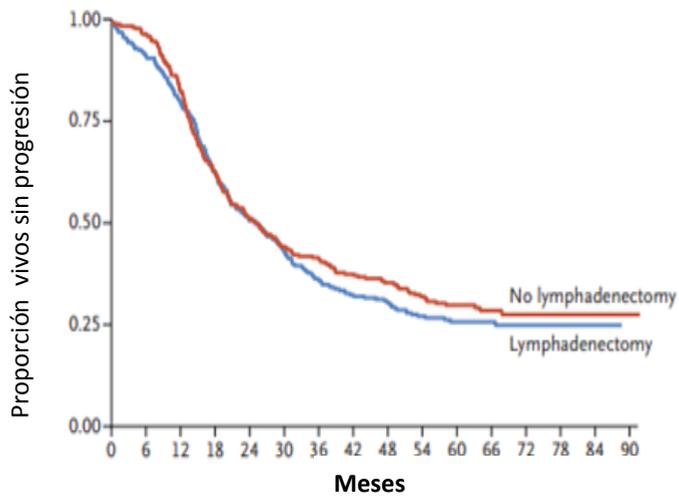


Figura 18 Supervivencia global (A) y supervivencia libre de enfermedad (B) **Linfadenectomía** vs **No linfadenectomía**. Adaptado de Harter 2019(74).

2.8.2.3 TORACOSCOPIA

La toracoscopia permite cuantificar el volumen de enfermedad intratorácica, puede permitir acortar de la fase citorreducción abdominal para pacientes con enfermedad pleural no resecable y permite la citorreducción completa para algunos pacientes que de otro modo podrían tener una enfermedad intratorácica residual macroscópica no reconocida.

La primera descripción del uso de la toracoscopia en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado fue de Eisenkop en 2002 (79). Entre 1998 y 2000, 30 pacientes se sometieron a toracoscopia en el contexto de cirugía citorreductora primaria. De los 24 pacientes con enfermedad en estadio IV, 11 (45.8%) no tenía enfermedad pleural macroscópica, 10 (41.7%) se sometieron a ablación de implante pleural y/o escisión, así como la escisión ganglionar, y en 3 (12.5%) se limitó el esfuerzo terapéutico en la citorreducción al encontrar diseminación intratorácica extensa. Comparando los resultados con controles históricos Eisenkop describió una supervivencia significativamente mejor para el grupo sometido a toracoscopia. Posteriormente, otros grupos han utilizado la videotoracoscopia (VATS) para investigar el extensión y resecabilidad de la enfermedad intratorácica antes de la exploración abdominal (80).

Un estudio alemán evaluó en 2012 el uso de VATS para mejorar la precisión de la estadificación FIGO y para evaluar la operabilidad de manera más fiable que el uso exclusivamente de pruebas de imagen (81). Su mediana de tiempo quirúrgico fue de 46,5 minutos, hubo una morbilidad insignificante, y la realización de VATS alteró el manejo terapéutico en 6 de 17 pacientes (35%).

2.8.2.4 CIRUGÍA DE SEGUNDA REVISIÓN (SECOND LOOK)

La cirugía de segunda revisión o “second look” tiene como objetivo explorar la cavidad abdominal después de un tratamiento completo de cáncer de ovario para detectar la presencia de neoplasia residual y en caso de que sea factible proceder a su extirpación. Era una práctica común hasta que un ensayo clínico aleatorizado no demostró ningún beneficio para los pacientes, siendo una técnica actualmente prácticamente abandonada (82).

2.8.2.5 CIRUGÍA DE INTERVALO

Se denomina cirugía citorreductora de intervalo a la cirugía que se aplaza hasta después de comenzar la quimioterapia al no ser posible una citorreducción primaria adecuada debido a una enfermedad extensa, el estado clínico del paciente o posibles razones logísticas del centro. El objetivo terapéutico es la citorreducción completa de la enfermedad residual y generalmente se considera su realización tras 3 ciclos de quimioterapia.

La publicación del ensayo clínico de Vergote en 2010(83) y posteriormente el de Kehoe en 2015 (84), en los que la realización de cirugía de intervalo no demostró ser inferior en cuanto a supervivencia respecto a la cirugía de citorreducción primaria, ha hecho que se incremente el uso de quimioterapia neoadyuvante. No obstante, las críticas respecto a la metodología de estos estudios, especialmente en lo referente a posibles sesgos de reclutamiento y la reducida proporción de pacientes con citorreducción óptima mantienen el debate abierto.

Con el objetivo de establecer una evidencia sólida al respecto, en el momento de publicación de esta tesis se está desarrollando un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en centros seleccionados con tasas de R0 \geq 50% (Ensayo de cirugía radical inicial en cáncer de ovario avanzado [TRUST]; NCT02828618) cuyos resultados se espera estén disponibles hacia 2024 tras finalizar 5 años de seguimiento.

2.8.2.6 CIRUGÍA CITORREDUCTORA EN RECIDIVAS

A pesar de que el tratamiento quirúrgico y la quimioterapia primaria consiguen remisiones completas de la enfermedad superiores al 50%, aproximadamente un 70% de las pacientes presentarán una recidiva en el transcurso de su vida.

La cirugía citorreductora secundaria es la que es posible realizar en pacientes con lesiones, tras un periodo libre de enfermedad mayor de seis meses tras la

finalización completa del tratamiento primario y que la quimioterapia de inicio no sea el tratamiento electivo. Se indica en casos de recidiva única o en territorios resecables.

La evidencia clínica disponible sugiere que los pacientes con recurrencias localizadas platino-sensibles pueden beneficiarse de una cirugía citorreductora secundaria si esta puede conseguir una citorreducción completa (TR=0) de forma segura. En el ECA Desktop III/ENGOT OV20 se demostró un incremento de 5 meses en la supervivencia libre de enfermedad para aquellas pacientes con recidiva platino sensible que recibieron cirugía secundaria comparado con el grupo control (RR, 0.66; 95% CI, 0.52-0.83) (85).

2.8.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO

La terapia sistémica del cáncer de ovario avanzado ha evolucionado desde la monoterapia hasta la combinación de múltiples agentes quimioterápicos con terapias dirigidas e inmunoterapia ajustadas según las características histológicas, perfil genómico, estadio y enfermedad residual.

2.8.3.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se utiliza como tratamiento inicial en aquellas pacientes no tributarias de recibir cirugía citorreductora primaria óptima y generalmente consiste en la administración de combinación de carboplatino y taxanos durante 3 ciclos tras los cuales se reevalúa la posibilidad de realizar cirugía de intervalo.

2.8.3.2 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia adyuvante es aquella que se aplica tras la cirugía primaria, sea cual fuera el resultado de citorreducción obtenida. El tratamiento estándar consiste en quimioterapia combinada con alguno de los compuestos del platino (cisplatino/carboplatino) y de los taxanos (paclitaxel, docetaxel).

A pesar de que en más del 50% de las pacientes se consigue una remisión completa tras el tratamiento primario inicial, el 70% de las mismas presentarán una recidiva. Cuando una recidiva se produce después de 6 meses de la finalización del

tratamiento primario inicial se habla de sensibilidad al platino y cuando es posterior a 6 meses se define como resistencia al platino. Si la detección de la recidiva se produce pasados los primeros 12 meses se considera que la paciente es muy sensible al platino.

En las pacientes resistentes al platino, los agentes que pueden ser considerados incluyen, paclitaxel, doxorubicina, topotecan, gemcitabina, etopósido oral, docetaxel y vinorelbina(43).

2.8.3.3 TERAPIA SISTÉMICA DIRIGIDA

Durante la última década ha habido un progreso significativo en la mejora de la actividad y la toxicidad desde la introducción de bevacizumab concurrente a quimioterapia convencional y terapia secuencial con bevacizumab e inhibidores del PARP. Ambos agentes han demostrado mejoras significativas en grupos de pacientes seleccionados en función del riesgo o la genómica (43).

2.8.3.3.1 BEVACIZUMAB

La angiogénesis es uno de los factores importantes de la progresión y del crecimiento tumoral. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un importante regulador de la angiogénesis y se ha demostrado que la expresión de VEGF y sus receptores muestran un mal pronóstico de la enfermedad. Fármacos dirigidos a la inhibición de la angiogénesis tumoral como bevacizumab asociado a

taxol y platino están siendo utilizados en pacientes con cáncer de ovario de mal pronóstico.

Dos ensayos clínicos, GOG218(86) e ICON7(87) han mostrado un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión, pero no de la supervivencia global con la adición de bevacizumab a paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas seguido de bevacizumab de mantenimiento. No obstante, en un subanálisis planificado del estudio ICON7 la adición de bevacizumab en mujeres con alto riesgo de progresión (enfermedad en estadio III con > 1 cm de enfermedad residual después de citorreducción primaria, y pacientes no tributarias de cirugía con enfermedad en estadio III y IV), mejoró significativamente la mediana de Supervivencia libre de progresión estimada y mediana de supervivencia global. Estos hallazgos han llevado a la adición de bevacizumab a paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas en esta población de alto riesgo en muchos países (Figura19).

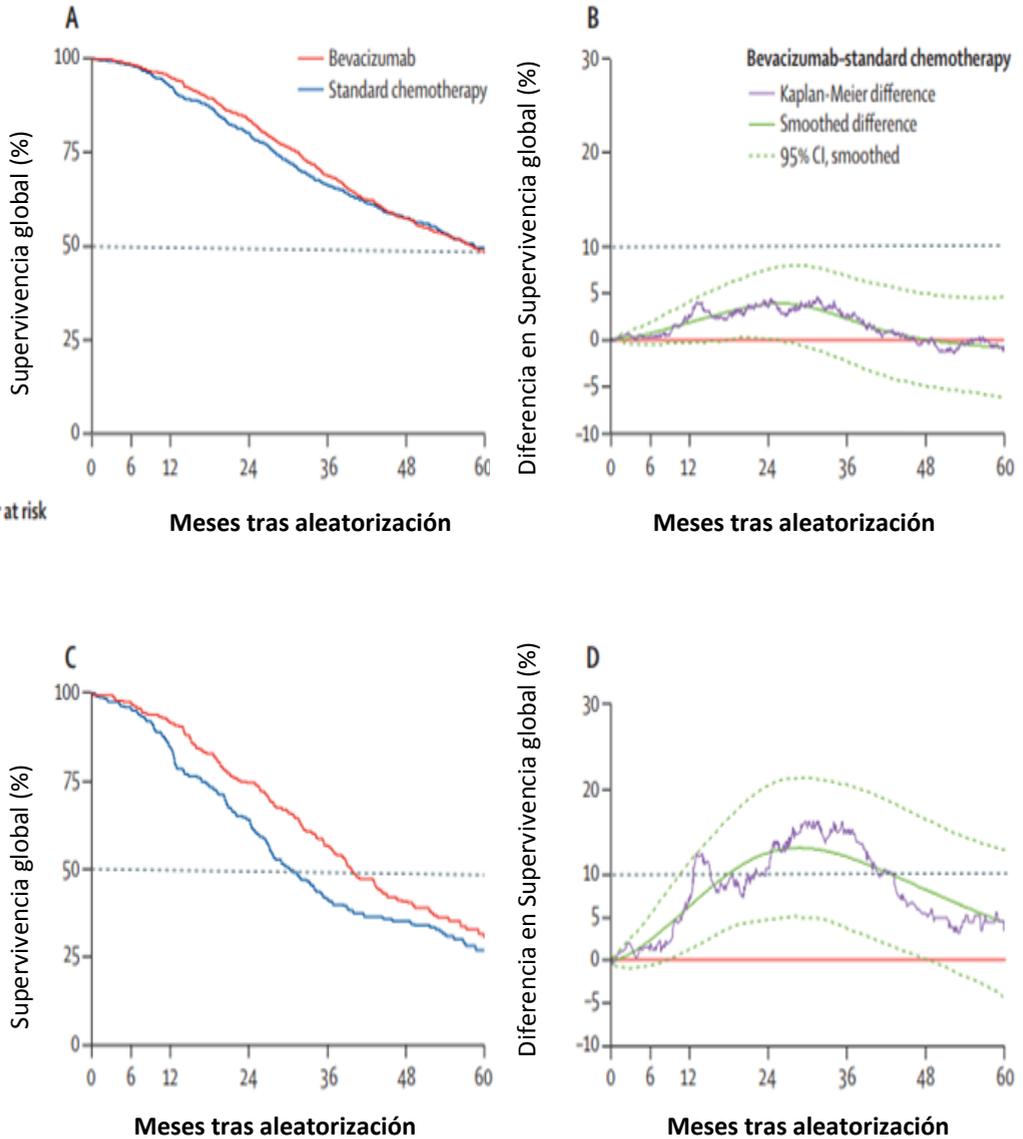


Figura 19: Resultados ICON7 Bevacizumab frente a Quimioterapia convencional: (A) Supervivencia global en todos los pacientes. (B) Diferencia en la supervivencia Global entre todos los pacientes en los dos grupos. (C) Supervivencia Global en pacientes de alto riesgo. (D) Diferencia en la supervivencia Global entre pacientes de alto riesgo en los dos grupos. Adaptado de OZA 2015 (87).

2.8.3.3.2 INHIBIDORES DEL PARP (POLIMERASA POLI (ADP-RIBOSA))

Las enzimas PARP, particularmente PARP-1 y PARP-2, juegan un papel crítico en la reparación de roturas de cadena sencilla de ADN. La inhibición de PARP conduce a una acumulación de roturas monocatenarias que en última instancia pueden desencadenar la muerte celular (43). El cáncer de ovario con mutaciones BRCA1/BRCA2 es particularmente sensible a los inhibidores de PARP, pero varios estudios han probado su utilidad como terapia de mantenimiento en CSAG incluso e pacientes sin mutaciones somáticas de BRCA1/2.

En el momento actual existen varios inhibidores del PARP (olaparib, niraparib y rucaparib) indicados para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CSAG sensible al platino. Su papel en el arsenal terapéutico para cáncer de ovario, así como su perfil de seguridad y la posibilidad de su uso combinado con otras estrategias terapéuticas está siendo estudiado.

2.8.3.4 QUIMIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La técnica de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) se basa en la instilación de quimioterapia precalentada en la cavidad abdominal en el momento de la cirugía, lo que permite una mejor distribución del fármaco, un efecto directo y más prolongado sobre el tumor a concentración más elevada del mismo.

Un reciente estudio prospectivo que evaluó la terapia HIPEC en el contexto de quimioterapia neoadyuvante mostró que las pacientes sometidas a cirugía de intervalo más HIPEC presentaban una supervivencia global mayor que las pacientes sometidas exclusivamente a cirugía (45,7 meses vs 33,9 meses)(88). No obstante, no es una técnica exenta de complicaciones, registrándose morbilidad grado 3-4 hasta en un tercio de los pacientes. Las infecciones (peritonitis, abscesos de la pared abdominal y del catéter) y la perforación intestinal son las complicaciones más frecuentes (89).

2.9 FACTORES PRONÓSTICOS

2.9.1. CLÍNICO-HISTOLÓGICOS

La supervivencia en el cáncer de ovario viene determinada por factores clínicos e Histopatológicos. Los que se asocian a una peor supervivencia son (90):

- El estadio FIGO III-IV en el momento del diagnóstico.
- Edad >65 años en el momento del diagnóstico
- El grado histológico indiferenciado
- El tipo células claras
- El tamaño tumoral residual >1cm tras la cirugía (83).
- Ascitis preoperatoria
- Falta de respuesta serológica al marcador CA 125 tras finalizar el tercer ciclo de quimioterapia.

Por su parte, en estudios multivariados los factores de pronóstico que muestran ser favorables para la paciente con cáncer de ovario en estadios avanzados son:

1. Edad joven.
2. Buen estado vital.
3. Subtipo histológico no mucinoso, no células claras

4. Estadio FIGO inicial.
5. Grado tumoral bien diferenciado.
6. Ausencia de ascitis.
7. Tamaño tumoral pequeño antes de la cirugía citorreductora.
8. Tumor residual menor a 1cm tras realizar la cirugía citorreductora.

2.9.2 MOLECULARES

2.9.2.1. PLOIDÍA DNA:

La utilidad del análisis de DNA mediante citometría de flujo se ha demostrado en varios estudios, tanto en tejido en fresco como en material parafinado. Se ha correlacionado la aneuploidía y una alta fracción de DNA en fase S con tumores de alto grado, estadios avanzados, mayor presencia de enfermedad residual y por tanto, una menor tasa de supervivencia (91).

2.9.2.2 ALTERACIONES CROMOSÓMICAS:

Los carcinomas poco o moderadamente diferenciados presentan múltiples y complejos cambios en su cariotipo. Las alteraciones numéricas más comunes son por la pérdida del cromosoma X o de los cromosomas 22, 17, 13 y 8. Respecto a las alteraciones estructurales, son más frecuentes y aumentan con el grado y el

estadio, afectando a alguno de los siguientes cromosomas 1, 3, 6, 11, 12, 13, 17, 18 y 19(92).

2.9.2.3 FACTORES DE CRECIMIENTO, ONCOGENES, GENES SUPRESORES TUMORALES Y GENES REPARADORES DE DNA.

La expresión de receptores para factores de crecimiento, como el receptor EGFR, se ha relacionado con un peor pronóstico (93).

También se ha asociado a un peor pronóstico la sobreexpresión del oncogén erbB-2 o el oncogén fms (94).

Por su parte el papel de Her-2/neu sigue siendo controvertido aunque también ha sido relacionado por algunos autores con estadios más avanzados al diagnóstico, con tumores de células claras e indiferenciados, con cirugía subóptima, peor respuesta a la quimioterapia y un peor pronóstico global (95).

Respecto a los genes supresores tumorales, se ha visto que los tumores ováricos diagnosticados en estadios avanzados (Estadio III y IV) presentan mutaciones en el gen p53 en un alto porcentaje de casos.(41).

2.9.2.4 ACTIVIDAD PROLIFERATIVA

La proliferación celular puede ser calculada mediante el recuento de células en mitosis en la tinción con hematoxilina-eosina, en 10 campos de gran aumento o

mediante técnicas de inmunohistoquímica como el Ki67 (MIB 1) o PCNA (*proliferación cell nuclear antigen*).

En carcinomas de ovario, una elevada actividad proliferativa se ha correlacionado con un mayor grado histológico, estadios clínicos avanzados y cortos periodos de supervivencia (96).

2.9.2.5 FACTORES DE LA ANGIOGÉNESIS Y COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Las metaloproteinasas matriciales (MMPs) son una familia de enzimas degradativas vinculadas con la invasión vascular, de la membrana basal celular, del estroma y de la metástasis. El proceso de angiogénesis junto con el de degradación de la matriz extracelular por las metaloproteinasas es un punto crucial y ampliamente conocido para la expansión tumoral.

Las pacientes con cáncer de ovario recurrente presentan niveles plasmáticos de metaloproteinasas (MMP-9 y MMP-2) más elevados que las pacientes en remisión, por lo que podrían ser marcadores clínicos importantes como factor predictivo de recidiva de las pacientes con cáncer (97).

2.10 COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

El tratamiento quirúrgico para el cáncer de ovario avanzado tiene como objetivo lograr la citorreducción máxima para aumentar la supervivencia e incluso proporcionar una cura definitiva en algunos casos. En general, se trata de una cirugía muy agresiva que con frecuencia produce complicaciones postoperatorias graves, incluida la muerte del paciente o la imposibilidad de administrar tratamientos oncológicos posteriores (98).

Entre los factores asociados a complicaciones mayores, la anastomosis digestiva después de la resección intestinal está relacionada con la aparición de fuga anastomótica en pacientes sometidos a cirugía de citorreducción extensa, una complicación que conlleva frecuentemente la necesidad de reintervención y presenta un elevado riesgo de mortalidad. Según los datos publicados la tasa de fuga anastomótica después de la resección de un segmento del colon, especialmente en la resección rectosigmoidea, es del 3% al 15% (98).

En 2011 Wright y colaboradores (99) utilizaron el Registro nacional de Pacientes Hospitalizados para examinar la morbilidad postoperatoria en 28,651 mujeres que se sometieron a cirugía citorreductora por cáncer de ovario avanzado en los Estados Unidos entre 1998 y 2007 (Figuras 20 y 21). Con el objetivo de identificar aquellas pacientes con mayor riesgo de padecer complicaciones graves y por lo

tanto potencialmente tributarias de recibir tratamiento neoadyuvante, subdividieron la muestra en función de la edad y de la a cantidad de procedimientos radicales a los que se sometieron para conseguir citorreducción óptima, incluyendo resección intestinal, esplenectomía y resección del hígado o el diafragma. En relación a la edad, las complicaciones postoperatorias aumentaron de 17.1% en mujeres menores de 50 años, a 29.7% en aquellos 70-79 años y 31.5% en mujeres mayores de 80 años ($p < 0.0001$). La mortalidad perioperatoria aumentó de 0.5% en pacientes menores de 50 años a 3.2% en aquellas de 70-79 años y 4.1% en mujeres mayores de 80 años ($p < 0.0001$). La estratificación en función de número de procedimientos, revelo que la tasa general de complicaciones aumentó del 20.4% para aquellos que no se sometieron a procedimientos adicionales, al 34% para los pacientes que se sometieron a un procedimiento adicional y al 44% para aquellos que se sometieron a 2 o más ($p < 0.0001$).

La mortalidad perioperatoria aumentó de 1.3% para las mujeres que no se sometieron a procedimientos adicionales, a 2.6% para las que se sometieron a uno y 4.1% para las mujeres que se sometieron a 2 o más ($p < 0.0001$). En el análisis multivariante, la edad, la comorbilidad y el número de procedimientos adicionales realizados fueron los predictores más fuertes de eventos adversos en el postoperatorio.

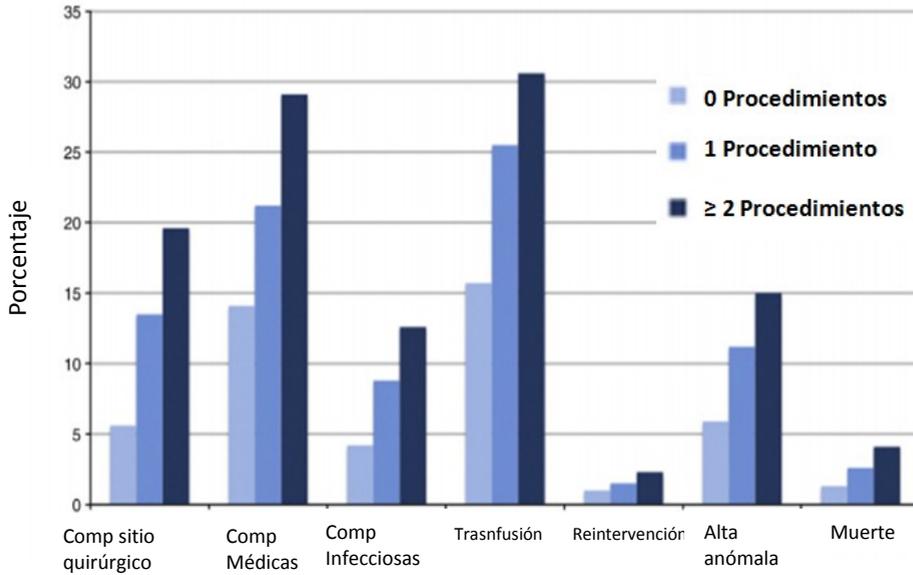


Figura 20: Morbilidad y mortalidad asociada a cirugía citorreductora en mujeres con cáncer de ovario. Estratificado por número de procedimientos adicionales realizados. Adaptado de Wright 2011 (99).

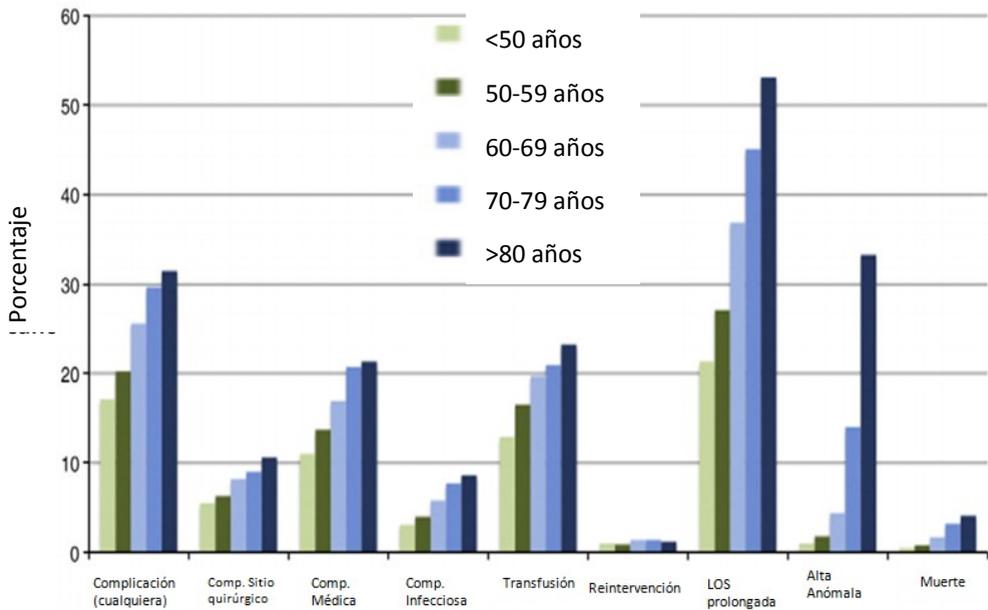


Figura 21: Morbilidad y mortalidad asociada a cirugía citorreductora en mujeres con cáncer de ovario estratificado por edad al diagnóstico (n= 28651). Adaptado de Wright 2011 (99).

Un reciente estudio italiano evaluó la tasa de complicaciones para 121 pacientes intervenidas de citorreducción primaria por cáncer de ovario avanzado con extensión a hemiabdomen superior (100). La mediana del tiempo quirúrgico fue de 260 minutos (190-300 minutos) y la pérdida de sangre promedio fue de 750 ml (350-2100 ml). Se administraron transfusiones de sangre al 42% de los pacientes. Se observaron complicaciones postoperatorias graves en el 19% de los pacientes, y hubo una (0,8%) muerte postoperatoria. Los pacientes sometidos a múltiples procedimientos en hemiabdomen superior tuvieron una tasa de complicaciones más alta que aquellos que se sometieron a un solo procedimiento (40% versus 21%; $p = 0.042$).

En otro estudio que incluyó 620 pacientes intervenidas de citorreducción primaria por cáncer epitelial de ovario en estadio III/IV se describió una tasa de complicaciones Clavien-Dindo III o superiores del 22,3% en los primeros 30 días post intervención y una mortalidad a 90 días post IQ del 8,9%. La tasa de complicaciones se asoció de forma significativa a mayor edad, IMC, ASA, niveles de albúmina sérica, estadio y complejidad quirúrgica (101).

En el estudio de Cham y colaboradores (102) con el objetivo de identificar los factores de riesgo relacionados con una morbilidad quirúrgica incrementada analizaron los resultados de 7029 pacientes sometidas a cirugía citorreductora por

cáncer de ovario avanzado registradas en la base de datos NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program) del American College of Surgeons del 2011 al 2015. Globalmente, el 5,8% de las pacientes experimentó una complicación Clavien-Dindo IV, la tasa de reingreso fue del 9.8% y el 3.0% de las pacientes tuvieron que ser reintervenidas. De las complicaciones Clavien-Dindo IV, las más comunes fueron sepsis (2.4%) y embolia pulmonar (1.7%). La mortalidad en los 30 primeros días post intervención fue del 0,9%. Entre las variables basales evaluadas, la edad avanzada, la cirugía emergente, la presencia de ascitis, el trastorno hemorrágico, un bajo valor de albúmina, la mayor puntuación de clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y un mayor número de procedimientos complementarios se asociaron a una morbilidad o mortalidad perioperatoria más grave.

En un contexto más similar al del estudio PROFAST, el estudio de Lluca y colaboradores (98) incluyó 90 pacientes que fueron sometidas a cirugía citorreductora primaria por cáncer de ovario avanzado entre 2013 y 2017 en un solo centro hospitalario de referencia en España. La tasa de complicaciones mayores fue del 31% (28 pacientes), incluyendo una tasa de fuga anastomótica del 11%, y la tasa de mortalidad postoperatoria a los 30 días fue del 2%. El análisis de regresión logística identificó cuatro factores de riesgo independientes para

complicaciones mayores: cinco o más resecciones viscerales, resección combinada rectal y sigmoidea, glistectomía y peritonectomía pélvica.

Por tanto, y en base a la información disponible, debemos de considerar la cirugía citorreductora de ovario como una cirugía de alta complejidad, con un riesgo de complicaciones mayores y muerte no despreciable, que debe ser llevada a cabo en centro y por cirujanos altamente especializados y cuyo resultado final va a depender de una correcta valoración prequirúrgica de la paciente que permita discernir la complejidad quirúrgica que va a requerirse para conseguir una citorreducción tumoral óptima así como la capacidad basal de la paciente para tolerar dicha cirugía. Y es precisamente en la adecuada valoración del estado basal prequirúrgico de la paciente así como en su correcta optimización y reducción del estrés perioperatorio donde inciden los programas de Rehabilitación multimodal o ERAS valorado en el presente trabajo.

3. REHABILITACIÓN MULTIMODAL

3. Rehabilitación Multimodal

3.1 CONTEXTO HISTÓRICO

El desarrollo de unos protocolos peroperatorios estandarizados, siguiendo los preceptos de la medicina basada en la evidencia y con el objetivo de optimizar la recuperación post quirúrgica, es una idea en apariencia extremadamente lógica y razonable pero que en la práctica clínica tiene menos de 20 años de recorrido. Para entender sus inicios debemos remontarnos hasta finales de la década de los 90, momento en el cual la estancia media de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal superaba los 10 días de media en la mayoría de países.

No es hasta la década de los 90 en que el excelente trabajo sobre factores de stress peroperatorio y las posibles intervenciones para reducirlo del cirujano colorrectal danés Henrik Kehlet consigue demostrar que un adecuado manejo peroperatorio podía ser capaz de reducir significativamente la estancia media hospitalaria de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal (103).

Los planteamientos indicados por el grupo del Dr. Kehlet chocaban con algunos preceptos clásicos del manejo quirúrgico, tales como el ayuno necesario o el uso de drenajes, y fueron inicialmente recibidos con escepticismo y resistencia por parte de la comunidad médica internacional. Afortunadamente esto no impidió que el

doctor Kehelet y sus colaboradores continuaran trabajando, culminando con la publicación en 1999 de un protocolo específico de rehabilitación multimodal para sigmoidectomía abierta con el que consiguieron la más que destacable reducción de la LOS a solamente 2 días (104).

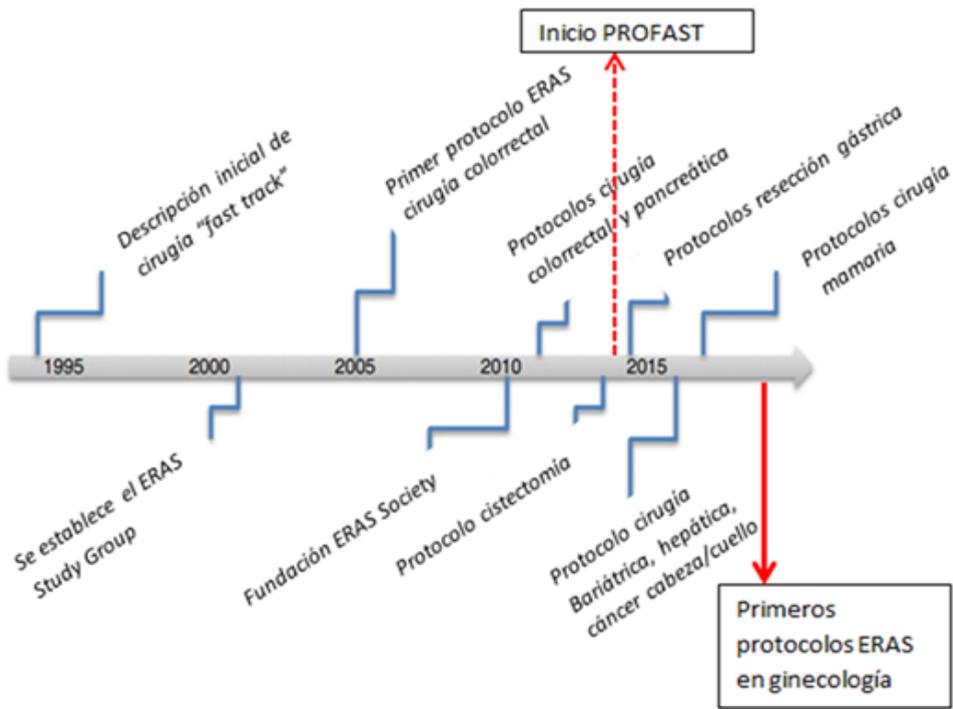


Figura 22: Línea temporal desarrollo protocolos ERAS

En el 2001 el profesor Ken Fearon de la Universidad de Edimburgo y la Profesora Olle Ljungqvist, del Karolinska Insitutet de Suecia, con la colaboración de instituciones en Noruega y Holanda, formaron el *ERAS Study Group* con el objetivo de desarrollar los conceptos presentados por el Dr. Kehlet en los 90, así como perfeccionar los protocolos de rehabilitación multimodal y evaluar su aplicación a nivel internacional. Tras analizar la práctica clínica habitual que se desarrollaba en aquel momento el *ERAS Study Group* llegó a la conclusión de que lejos de existir protocolos estandarizados aceptados internacionalmente había una enorme diversidad en los protocolos de manejo peroperatorio entre diferentes instituciones y, aún más preocupante, gran discrepancia entre las prácticas reales y lo que la evidencia científica indicaba ya en ese momento que era mejor para los pacientes (105).

En 2005 el trabajo de *ERAS Study Group* cristalizó con la publicación del primer protocolo de consenso para pacientes sometidos a cirugía colorrectal (106). Inicialmente las diferencias entre la práctica clínica habitual y los nuevos protocolos, así como las particularidades organizativas de cada centro hicieron que la aplicación inicial de las guías publicadas por el *ERAS Study Group* se realizara frecuentemente de forma incompleta. Sin embargo, a medida de que el manejo peroperatorio fue mejorando se hizo evidente de que la aplicación combinada y

coordinada de los diferentes elementos constituyentes de la rehabilitación multimodal generaba resultados más favorables que la aplicación de los elementos de forma individual. De hecho, mediante la recogida y análisis de los datos generados por los centros adheridos al nuevo protocolo se pudo demostrar que cuantos más elementos del protocolo se cumplían, mejores eran los resultados post quirúrgicos de los pacientes (107). Progresivamente diferentes estudios demostraron que la aplicación del protocolo estandarizado de rehabilitación multimodal en cirugía colorrectal desarrollado por el *ERAS Study Group* no solo era capaz de reducir la estancia media Hospitalaria sino que además se relacionaba con una reducción de las complicaciones mayores e incluso de la supervivencia de estos pacientes a 5 años (108).

Ante la evidencia de que el desarrollo e implementación de guías de rehabilitación multimodal podía tener efectos beneficiosos significativos a corto plazo, en el 2010 se constituye a *ERAS Society*® con el objetivo de facilitar y coordinar el desarrollo y difusión de la rehabilitación multimodal a nivel internacional.

Si bien inicialmente la *ERAS Society* se centró en cirugía colorrectal, rápidamente los principios fueron adaptados y adoptados en otras áreas quirúrgicas, como cirugía hepatobilio-pancreática, urología y ginecología, existiendo en el momento

actual guías clínicas de rehabilitación multimodal en más de 20 áreas quirúrgicas diferente. (<http://erassociety.org/guidelines/list-of-guidelines/>).

En el ámbito español, el desarrollo de la rehabilitación multimodal sigue un curso paralelo al desarrollado en el norte de Europa. En base a la evidencia publicada ya en el 2007 representantes de 12 centros hospitalarios del territorio español se reunieron en Madrid creando el Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM), constituido por cirujanos, anestesistas, enfermeros y expertos en salud pública.

El GERM comenzó a trabajar en abril de 2008 con el principal objetivo de conocer si los programas de rehabilitación multimodal se podrían implementar de forma efectiva en nuestro país y posteriormente analizar los datos obtenidos. Si bien el GERM es un grupo independiente siendo su principal área de influencia España, pero con especial interés en todos los países de habla hispana, mantiene estrechos vínculos de colaboración a nivel internacional con la ERAS Society y colabora activamente con el grupo británico dentro del programa "Enhanced Recovery Partnership".

A partir de un esfuerzo multidisciplinar el GERM ha desarrollado un documento de consenso que recoge los principales puntos a desarrollar dentro de los programas de rehabilitación multimodal en las diferentes áreas quirúrgicas (109).

Gracias a la estrecha colaboración que existe entre el GERM y el Ministerio de Sanidad desde principios del 2013 se ha desarrollado un plan asistencial orientado a disminuir la variabilidad de la práctica clínica en la aplicación de los protocolos de rehabilitación multimodal en nuestro territorio, el Plan IMPRICA.

El plan IMPRICA pretende crear centros de excelencia en recuperación intensificada a nivel nacional, que a su vez contribuyan a la formación de otros centros y a la creación de estándares a nivel nacional, inexistentes hasta el momento.

En relación al plan IMPRICA y como consecuencia directa de la continuación del trabajo del equipo de Rehabilitación Multimodal creado en relación al estudio PROFAST, en octubre del 2019 la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron ha sido reconocida como la primera unidad de ginecología de Excelencia IMPRICA del territorio Español (ANEXO 6).

3.2 PROGRAMA ERAS EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

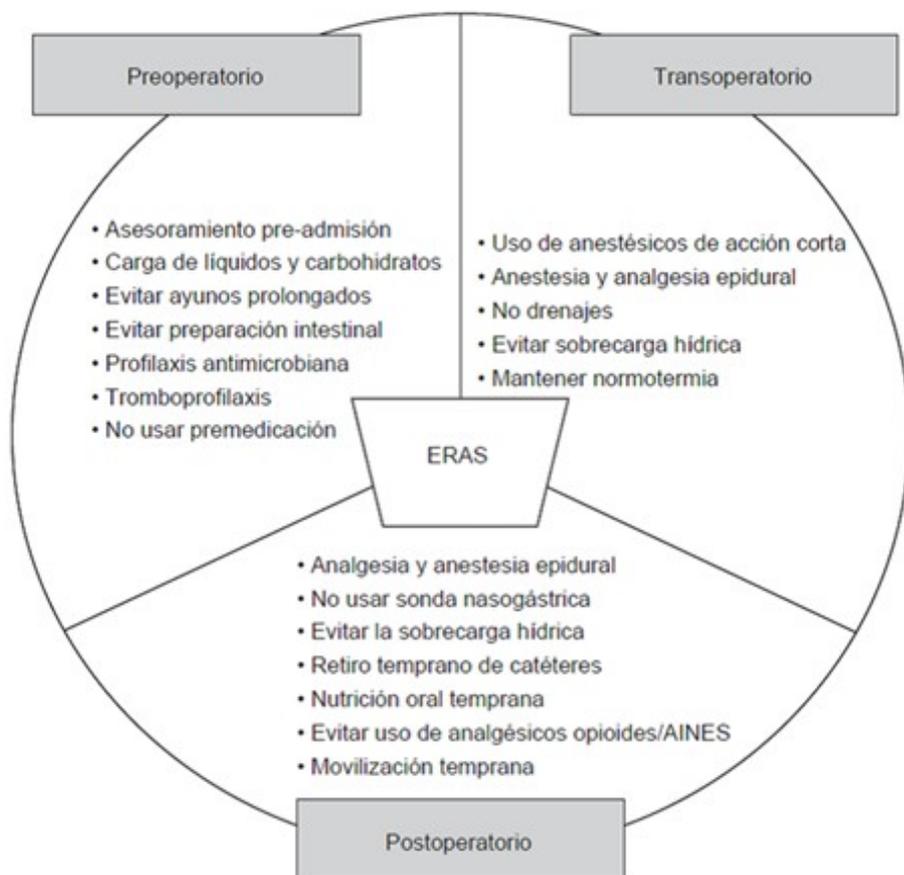


Figura 23: Puntos principales protocolo ERAS.

Los programas de ERAS incluyen una serie de medidas basadas en la evidencia clínica disponible y diseñadas para reducir el estrés perioperatorio, mantener la función fisiológica postquirúrgica y acelerar la recuperación de los pacientes.

Dichas medidas pueden dividirse según su momento de aplicación en el proceso quirúrgico en preoperatorias, trans o intraoperatorias y postoperatorias(Figura 23).

3.2.1 MEDIDAS PREOPERATORIAS

3.2.1.1. INFORMACIÓN, EDUCACIÓN Y CONSEJO PREOPERATORIO

La correcta comprensión, participación e implicación del paciente, de forma directa y proporcional a sus capacidades, en la coordinación y desarrollo su proceso quirúrgico ha demostrado ser capaz de mejorar significativamente tanto la percepción de confort y satisfacción del paciente como resultados objetivos de calidad asistencial. El paciente debe conocer las opciones de tratamiento y tener una expectativa realista de los riesgos y beneficios que se esperan. La educación y la preparación psicológica pueden reducir la ansiedad respecto al proceso quirúrgico, reducir la sensación de fatiga, náuseas y dolor, facilitando el alta hospitalaria precoz (110–112).

En esta fase es fundamental la participación de todos los profesionales implicados en el tratamiento del paciente incluyendo el equipo médico (cirugía y anestesia), equipo de enfermería implicada en el postoperatorio y equipo de nutrición/rehabilitación. En este sentido, disponer de la figura de la enfermera coordinadora de casos como profesional central y de referencia en la coordinación del proceso e información del paciente puede mejorar significativamente la calidad

de atención así como la eficiencia del proceso quirúrgico en su conjunto. La información se debe dar verbalmente y por escrito.

3.2.1.2. PREHABILITACIÓN

Los pacientes con mayor riesgo quirúrgico deben ser identificados en la etapa preoperatoria y tratados de forma óptima antes de la cirugía. Para ello se debe evaluar el riesgo anestésico, el quirúrgico y el nutricional; así como, hacer énfasis en los cambios de hábitos nocivos (113).

El concepto de prehabilitación incluye aquellas medidas desarrolladas dentro del proceso terapéutico que tienen lugar entre el diagnóstico de la neoplasia y el inicio del tratamiento dirigidas a valorar el estado físico basal del paciente, identificar deficiencias y ofrecer intervenciones orientadas a mejorar el estado de salud (114).

Al tratarse de un concepto relativamente reciente existe mucha heterogeneidad entre los elementos incluidos en los diferentes protocolos de prehabilitación pero progresivamente se está estableciendo un consenso por el que idealmente un programa de prehabilitación completo debería incluir las siguientes medidas (115):

- a) Valoración nutricional e intervenciones dietéticas y terapéuticas para mitigar enfermedades y/o desnutrición relacionada con el tratamiento, incluyendo identificación y corrección de anemia preoperatoria, desnutrición y diabetes.

b) Ejercicios aeróbicos y de resistencia para mejorar la función física, la composición corporal y la aptitud cardiorrespiratoria y ejercicios funcionales dirigidos para minimizar / prevenir impedimentos.

c) Intervenciones psicológicas para reducir el estrés mejorar el bienestar general.

3.2.1.2.1 EVALUACIÓN ESTADO NUTRICIONAL

El estado preoperatorio de desnutrición aumenta la morbimortalidad y la estancia hospitalaria (116). La evaluación del estado nutricional es una valoración encaminada a detectar los sujetos malnutridos o que se encuentran en riesgo nutricional con el fin de llevar a cabo un plan adecuado y evitar las complicaciones. Los componentes que deben formar parte de la valoración nutricional son la historia clínica, la evaluación de la composición corporal, análisis de la ingesta dietética, indicadores bioquímicos e inmunológicos, y cuestionarios de valoración global subjetiva del riesgo.

Como criterios generales en 1994, la French Society of Anesthesia-Intensive Care (SFAR) y la Francophone Society Clinical Nutrition and Metabolism (SFNP) organizaron un consenso-conferencia en la que consideraban un paciente malnutrido a aquel que presentará alguno de los siguientes ítems:

- IMC menor o igual a 18,5 o un IMC menor de 21 en pacientes mayores de 70 años.
- Pérdida reciente de peso igual o superior al 10%.
- Niveles de albúmina sérica menores a 3g/dl independientemente de la proteína C reactiva.

Actualmente las sociedades internacionales de nutrición Europea y Americana (ESPEN y ASPEN), recomiendan utilizar herramientas de cribado nutricional que valoren los siguientes aspectos clínicos del paciente: índice de masa corporal, pérdida de peso reciente no intencionada, conocimiento de la ingesta alimentaria reciente y la gravedad de la enfermedad por el aumento de los requerimientos durante la hospitalización (117,118).

Las herramientas de cribado nutricional deben ser válidas, fiables, reproducibles, sencillas de administrar y estar ligadas a un protocolo de actuación. Algunas de las herramientas de cribado que cumplen con estos requisitos son el Nutrition Risk Screening (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Mini Nutritional Assessment (MNA), Malnutrition Screening Tool (MST), Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ), Nutrition Risk Index (NRI) y la Valoración Subjetiva Global (VSG).

Cuando se identifica a un paciente en riesgo de desnutrición, se debe realizar una valoración nutricional completa, establecer un plan de tratamiento nutricional, con monitorización de la tolerancia y respuesta a ese plan (109).

3.2.1.2.2 CORRECCIÓN DE LA ANEMIA

La anemia preoperatoria es un hallazgo frecuente en pacientes oncológicas. El tratamiento con hierro oral es útil, siempre y cuando se disponga del tiempo necesario para que este sea eficaz. En los casos, en los que no se disponga de este tiempo, el tratamiento con hierro endovenoso es seguro y proporciona un aumento mayor y más rápido de la hemoglobina (Hb), lo cual puede dar lugar a una disminución en la necesidad de transfusión de sangre alogénica (119,120).

En la guía RICA (recuperación Intensificada en cirugía abdominal) del GERM se recomienda la realización de una determinación de hemoglobina en pacientes a los que se va a realizar cirugía electiva al menos 28 días antes de la cirugía y que en la medida de lo posible el nivel de Hb preoperatorio antes de la intervención quirúrgica se encuentre dentro de los márgenes de normalidad definidos por la OMS (hombres Hb $\geq 13\text{g/dl}$; mujeres $\geq 12\text{g/dl}$) (109).

3.2.1.2.3 CONDICIÓN FÍSICA

La condición física es un término general que abarca capacidad aeróbica, fuerza muscular y resistencia, composición corporal y flexibilidad. El estado de condición física preoperatoria influirá en la respuesta al organismo a la cirugía y en el proceso de recuperación postoperatorio. Adicionalmente debemos tener en cuenta que el periodo postoperatorio en cáncer de ovario avanzado se asocia a un rápido deterioro de las capacidades físicas del paciente. Incluso en ausencia de complicaciones, se observa una reducción del 20 al 40% de su capacidad funcional, que se prolongará en el tiempo hasta alcanzar progresivamente los niveles previos a la intervención (121).

La optimización del estado físico preoperatorio a través de la prehabilitación podría mejorar el resultado postoperatorio y disminuir en última instancia los costes hospitalarios asociados de la intervención quirúrgica y mejorar la calidad de vida del paciente.

El primer paso para establecer un correcto programa de prehabilitación funcional se basa en establecer la capacidad basal del paciente. Aunque existen diferentes opciones la prueba más consensuada 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. Es un test simple y económico que ha sido validado en cirugía colorrectal para definir el grado de recuperación postquirúrgica, así como para monitorizar la efectividad de una intervención terapéutica y establecer un pronóstico (122).

Una vez identificada la capacidad basal del paciente se procederá a establecer un programa de ejercicio supervisado y adaptado a sus características. No existe un consenso claro sobre elementos que deben formar parte de dichos programas de ejercicio en la literatura, pero en general se componen de ciclos de ejercicio aeróbico incremental supervisado (caminar rápido, escalones) combinado con ejercicios respiratorios, de flexibilidad y entrenamiento de fuerza muscular (123).

El metanálisis realizado por Moran y colaboradores sobre efecto de intervenciones de prehabilitación consistentes en ejercicios de fisioterapia respiratoria, ejercicio aeróbico y/o entrenamiento de resistencia, encontró que la prehabilitación disminuía la incidencia de complicaciones postoperatorias después de cirugía abdominal en un entorno de atención quirúrgica tradicional (OR 0.59, IC 95% 0.38 a 0.91 ; $p = 0.03$) (121).

Otro reciente metanálisis que incluyó 15 ensayos clínicos con 457 pacientes sometidos a prehabilitación y 450 controles se detectó una reducción significativa en la morbilidad global (OR 0.63 95% CI 0.46–0.87 I² 34%, $p = 0.005$) y pulmonar

(OR 0.4 95% CI 0.23–0.68, I² = 0%, p = 0.0007) en el grupo de prehabilitación pero no detectó diferencias en cuanto a reducción de estancia hospitalaria (OR -2.39 95% CI -4.86 a 0.08 I² = 0%, p = 0.06) (124).

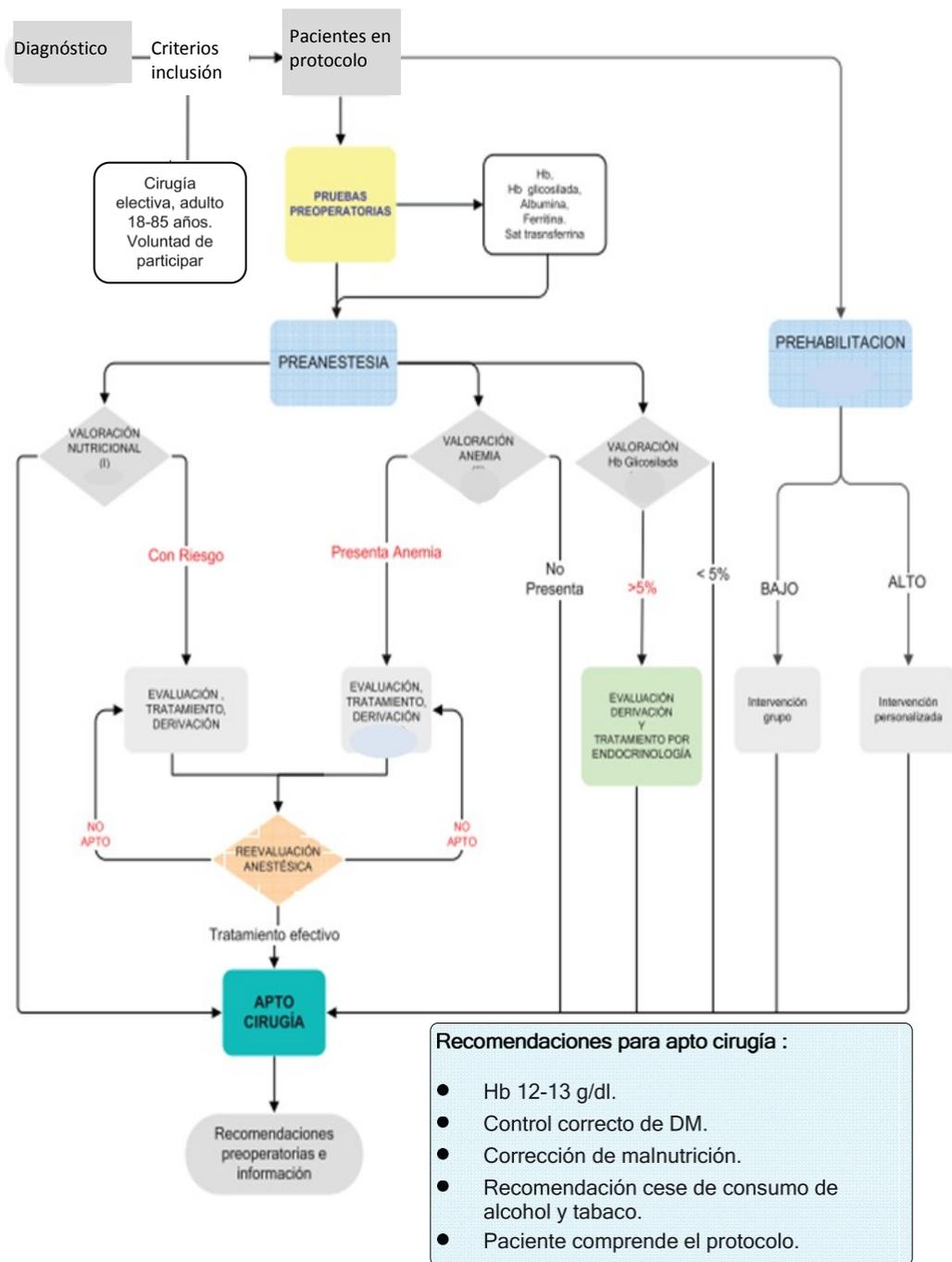


Figura 24: algoritmo valoración e intervención preoperatorias programa rehabilitación multimodal. Adaptado de vía RICA (109).

3.2.1.2.4 TABACO /ALCOHOL

Dados sus importantes efectos deletéreos sobre la capacidad funcional del paciente las guías ERAS recomiendan enfáticamente que se detenga el consumo de tabaco y alcohol como mínimo 4 semanas antes de la cirugía.

3.2.1.1.3 PREPARACIÓN INTESTINAL

La preparación intestinal forma parte del manejo convencional prequirúrgico y se basa en la premisa de que al disminuir el contenido intestinal de heces y por lo tanto la presión intraluminal y la carga bacteriana se reduciría el riesgo de morbilidad infecciosa tras cirugía intestinal, incluyendo el de fuga anastomótica. No obstante la evidencia disponible no solo no apoya la existencia de dicho beneficio si no que asocia la preparación intestinal con un aumento de complicaciones quirúrgicas tales como el íleo paralítico, las alteraciones hidroelectrolíticas e incluso el fallo de sutura anastomótica, prolongando la estancia hospitalaria y repercutiendo negativamente sobre el confort del paciente (125).

Cuatro metanálisis coinciden en indicar que el uso de preparación mecánica intestinal no se asocia a una disminución en la mortalidad global, infección quirúrgica, fallo de sutura anastomótica o tasa de reintervención (126–129).

Recientemente han aparecido datos que parecen sugerir que el uso preoperatorio de antibióticos orales como preparación intestinal puede reducir la estancia

hospitalaria y los reingresos después de la cirugía colorrectal (130). No obstante la combinación de antibióticos orales con preparación mecánica del intestino no ha demostrado ningún beneficio adicional en comparación con los antibióticos orales solos (131,132).

En base a dichos resultados tanto la reciente Guía ERAS en ginecología oncológica como la guía RICA del GERM, desaconsejan de forma general el uso de preparación colónica. En caso de que el equipo quirúrgico crea necesaria su uso esta debería limitarse a la administración de antibioterapia oral (89,109).

3.2.1.4 REDUCCIÓN AYUNO PREOPERATORIO

El importante estrés quirúrgico que padecen las pacientes sometidas a cirugía abdominal mayor genera cambios metabólicos que pueden condicionar negativamente la recuperación postoperatoria, entre los factores de estrés modificables se encuentra un ayuno prolongado. La indicación de ayuno absoluto desde la medianoche anterior al día de la intervención es uno de los elementos clásicos del manejo quirúrgico convencional, destinado a conseguir un estómago vacío con el objetivo de reducir complicaciones relacionada con bronco-aspiración.

Sin embargo esta actitud no solo no se encuentra respaldada por la evidencia científica disponible sino que además algunos estudios, incluyendo un metanálisis de la Cochrane de 22 ECA, indican que el ayuno prolongado además de disminuir

de forma importante el confort de los pacientes no reduce significativamente el contenido gástrico ni aumenta el pH del jugo gástrico y puede incrementar la incidencia de deshidratación y trastornos metabólicos en comparación con aquellos pacientes a los que se les permite la ingesta de líquidos hasta 2 horas antes de la anestesia (133). Por el contrario varios EC han demostrado que se pueden administrar líquidos claros de manera segura hasta 2 horas e incluso comida ligera hasta 6 horas antes de procedimientos quirúrgicos electivos que requieran anestesia general (133).

3.2.1.5 ADMINISTRACIÓN DE BEBIDAS CARBOHIDRATADAS.

La administración de hidratos de carbono en solución acuosa clara 2-3 horas previas a la inducción anestésica reduce la respuesta catabólica inducida por el ayuno prolongado (134).

En una reciente revisión Cochrane la administración de carbohidratos en solución acuosa 2 horas antes de la cirugía se asoció a una disminución significativa de la resistencia a la insulina postoperatoria, aceleró la recuperación de la función intestinal y redujo el tiempo de estancia hospitalaria sin incrementar las complicaciones post quirúrgicas (Figura 25) (135).

Study or Subgroup	Carbohydrates			Placebo or fasting			Total	Weight	IV, Random, 95% CI [days]	Year	Mean Difference
	Mean [days]	SD [days]	Total	Mean [days]	SD [days]	Total					
3.1.1 Major abdominal surgery											
Yuill 2005	8	2.96	31	10	4.44	34	1.7%	-2.00 [-3.82, -0.18]	2005		
Noblett 2006	7.5	2.81	12	11.43	3.96	23	1.2%	-3.93 [-6.20, -1.66]	2006		
An 2008	11	1.2	27	15.1	3.8	24	2.2%	-4.10 [-5.69, -2.51]	2008		
Mathur 2010	8.68	6.68	69	9.93	11.89	73	0.6%	-1.25 [-4.40, 1.90]	2010		
Kaska 2010	11	2.22	74	11	2.96	75	5.8%	0.00 [-0.84, 0.84]	2010		
Ozdemir 2011	3.86	2.17	15	3.08	1.557	30	3.4%	0.78 [-0.45, 2.01]	2011		
Braga 2012	14.2	3.145	18	14.3	4.44	18	1.0%	-0.10 [-2.61, 2.41]	2012		
Yang 2012	9.7	13.72	24	10.2	18.13	24	0.1%	-0.50 [-9.60, 8.60]	2012		
Peix-Machado 2013	8.1	3.82	10	15.6	8.72	12	0.2%	-7.50 [-12.97, -2.03]	2013		
Lidder 2013	7	3.477	59	8.25	4.906	61	2.4%	-1.25 [-2.77, 0.27]	2013		
Subtotal (95% CI)			339			374	18.6%	-1.66 [-2.97, -0.34]			
Heterogeneity: $\tau^2 = 2.92$; $\text{Chi}^2 = 41.68$, $\text{df} = 9$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 78\%$											
Test for overall effect: $Z = 2.47$ ($P = 0.01$)											

Figura 25: Administración de solución carbohidratos prequirúrgica vs placebo o ayuno preoperatorio. Estancia Hospitalaria (LOS). Adaptada de Smith 2014 (135).

No se dispone en la actualidad de suficiente evidencia que respalde la seguridad de la administración de carbohidratos preoperatorios en pacientes diabéticos y se desaconseja su uso en pacientes que presenten retraso en el vaciamiento gástrico o trastornos de motilidad intestinal (89).

3.2.1.6 TROMBOPROFILAXIS.

La enfermedad tromboembólica es una complicación frecuente en pacientes oncológicas. En cirugía por cáncer de ovario puede afectar según las series entre el 17 y 38% de las pacientes (136).

Todas las pacientes afectas de neoplasia ginecológica que se someterán a una cirugía mayor que dure más de 30 minutos deben recibir tromboprofilaxis (137). La tromboprofilaxis es más efectiva si se inicia en la fase preoperatoria, antes de la inducción anestésica (138).

El uso de tromboprofilaxis mecánica tiene una efectividad similar a la quimioprofilaxis con heparina sola y su combinación presenta una mayor efectividad en la prevención de TVP en pacientes oncológicas.

La tromboprofilaxis dual mediante medidas mecánicas y quimioprofilaxis con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada debe mantenerse durante toda la estancia en el hospital y debería prolongarse al menos hasta 28 días en el postoperatorio (138,139).

3.2.2 MEDIDAS INTRAOPERATORIAS

3.2.2.1 PREVENCIÓN INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA.

Las infecciones del sitio quirúrgico generalmente se definen como infecciones que ocurren después de la cirugía en la parte del cuerpo donde se realizó la cirugía. Estas infecciones se clasifican en incisionales o de órganos/espacio. Las infecciones del sitio quirúrgico incisionales se dividen además en aquellas que involucran solo piel y tejido subcutáneo (incisión superficial) y aquellas que involucran los tejidos blandos más profundos de la incisión como el músculo o la fascia. En la cirugía ginecológica, las infecciones del sitio quirúrgico que se ajustan a estas categorías incluyen la celulitis incisional superficial, los abscesos incisionales profundos y la celulitis o formación de absceso del manguito pélvico o vaginal (140).

Las infecciones del sitio quirúrgico se asocian con un aumento de la morbilidad, la mortalidad y los gastos de atención médica de los pacientes y se presentan en hasta el 20-30% de los pacientes de ginecología oncológica que se someten a una laparotomía (89).

Los protocolos de prevención de herida quirúrgica han demostrado reducir el riesgo de desarrollar infecciones del sitio quirúrgico siendo mayor esta protección cuanto mayor es la adherencia a dichos protocolos y con un poder aditivo de cada una de las medidas (141).

Los elementos del paquete de infección del sitio quirúrgico incluyen profilaxis antimicrobiana, preparación de la piel, evitar la hipotermia, evitar los drenajes quirúrgicos y reducir la hiperglucemia perioperatoria (142).

3.2.2.1.1 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Dentro de la práctica asistencial, la infección postquirúrgica intrahospitalaria es una de las causas de mayor morbi-mortalidad y aumento del gasto.

La profilaxis antibiótica en los procedimientos quirúrgicos fue definida por Kunin y Efron en 1977 con el establecimiento de la administración de antibióticos previos a la intervención, con la intención de prevenir complicaciones infecciosas de la herida operatoria o de órganos a distancia (sistema urinario, pulmonar, etc.) (143).

El objetivo de la profilaxis antibiótica es conseguir concentraciones adecuadas en los tejidos manipulados antes, durante y por un corto periodo posterior a la intervención.

La profilaxis antibiótica en un procedimiento quirúrgico idealmente debe ser capaz de prevenir el desarrollo de infección de la herida, reducir los costes derivados de la intervención, no producir efectos adversos y generar el menor impacto posible sobre la flora microbiana propia del paciente y hospitalaria en general (144).

La elección del antibiótico profiláctico, la dosis y frecuencia estará determinada por el tipo de intervención. En cirugía laparotómica por cáncer de ovario, la pauta antibiótica clásicamente recomendada incluye la administración de una cefalosporina de primera generación, a una dosis ajustada al peso del paciente y administrada de 30 a 60 minutos antes de la incisión quirúrgica. Debe añadirse cobertura antibiótica para anaerobios en caso de apertura intestinal durante la intervención. En aquellos casos en los que se realiza resección intestinal se recomienda el uso de Amoxicilina-Clavulánico (140,144,145).

Debemos considerar repetir la dosis de antibiótico para asegurar concentraciones adecuadas en suero y tejidos si la duración del procedimiento excede dos vidas medias del antimicrobiano o si hay una pérdida excesiva de sangre (es decir, > 1,500 ml) (140).

3.2.2.1.2 PREPARACIÓN DE LA PIEL Y DEL CAMPO QUIRÚRGICO.

El riesgo de infección postoperatoria aumenta con el número y virulencia de bacterias contaminantes en el sitio quirúrgico. En cirugía ginecológica la mayoría de las infecciones quirúrgicas son secundarias a patógenos presentes en la flora bacteriana de la piel o vagina de la paciente.

Se debe recomendar a las pacientes que se duchen o se bañen (todo el cuerpo) con jabón (antimicrobiano o no antimicrobiano) o un agente antiséptico al menos la noche anterior a la cirugía (140).

En los casos en que es necesario eliminar el vello debe evitarse el rasurado, siendo preferible el uso de maquinillas eléctricas que recortan el vello (“clipping”) y preferiblemente inmediatamente antes de la cirugía (89).

La preparación cutánea del campo quirúrgico con agentes antimicrobianos en el preoperatorio inmediato reduce la flora bacteriana presente. Entre las opciones disponibles para realizar dicha preparación cutánea destacan los preparados iodoforos como la povidona yodada y los preparados en base a gluconato de clorhexidina, ambos con un espectro amplio de actividad antimicrobiana. La clorhexidina genera una mayor reducción de flora microbiana en la piel y presenta una actividad residual más prolongada, consiguiendo reducir hasta en un 40 % el riesgo de infección quirúrgica respecto a la preparación con povidona yodada (140).

Respecto a la preparación vaginal, para evitar la irritación, está contraindicado el uso de gluconato de clorhexidina con altas concentraciones de alcohol. Sin embargo, soluciones que contienen concentraciones más bajas o de base acuosa generalmente se toleran bien y puede usarse para la preparación quirúrgica vaginal

como alternativa a las preparaciones a base de yodo en casos de alergia o cuando lo prefiera el cirujano (140).

3.2.2.1.3 PREVENCIÓN DE LA HIPOTERMIA

Durante la cirugía la exposición prolongada a la temperatura ambiente del quirófano así como la disfunción de los sistemas endógenos de termorregulación generados por la anestesia hacen que las pacientes puedan padecer un estado de hipotermia de forma frecuente. La hipotermia causa vasoconstricción tisular y disminuye la inmunidad disminuyendo la resistencia a las infecciones del sitio quirúrgico (123). Adicionalmente puede generar cambios en el metabolismo de los fármacos administrados y consecuentemente reacciones adversas al protocolo anestésico así como disfunción de la cascada de coagulación con mayor riesgo de sangrado e isquemia miocárdica. Todo ello hace que el adecuado mantenimiento de la temperatura corporal de la paciente durante el proceso quirúrgico sea un elemento fundamental, habiendo demostrado disminuir la incidencia de complicaciones intraoperatorias, como el sangrado y los eventos cardiovasculares así como en la incidencia de infección de la herida quirúrgica (146).

Existen varios métodos validados para mantener la normotermia durante el acto quirúrgico (sábana térmica, colchón térmico, calentamiento de fluidoterapia intravenosa).

3.2.2.1.4 PREVENCIÓN DE LA HIPERGLICEMIA PERIOPERATORIA

En situaciones patológicas la secreción aguda de mediadores inflamatorios y los cambios hormonales en respuesta a la lesión generan un estado sistémico de insulinoresistencia y una disminución de la secreción pancreática de insulina pudiendo generar un estado denominado “diabetes de estrés”. Este estado de insulinoresistencia aparece a las primeras horas de la intervención y puede prolongarse hasta dos o tres semanas después del postoperatorio (123). La hiperglucemia perioperatoria se ha relacionado con un riesgo incrementado de desarrollar infecciones del sitio quirúrgico tanto en pacientes diabéticos como en pacientes no diabéticos (140). Por dicho motivo en los programas de rehabilitación intensificada se recomienda realizar un cribado de diabetes previo a la intervención en todos los pacientes y mantener una monitorización estricta de los niveles de glucemia, implementando las medidas terapéuticas necesarias para mantener estos niveles por debajo de 200mg/dl independientemente de si el paciente presenta una diabetes conocida o no (147). El uso de una terapia intensiva con insulina debe de balancearse evitando la aparición de episodios de hipoglucemia.

3.2.2.1.5 DRENAJES

Los drenajes se emplean para evacuar posibles colecciones en el lecho de la cirugía. Su empleo puede ocasionar molestias al paciente y dificultar la movilización. Existe evidencia de que su empleo no aporta ninguna ventaja por encima de la reflexión

peritoneal y aunque algunos estudios indican que su uso podría ser de utilidad en cirugía pélvica las primeras 24 horas (148), la limitación de la movilidad y el mayor riesgo de sobreinfección hacen que sea recomendable restringir al máximo su colocación.

3.2.2.2 USO SONDA NASOGÁSTRICA:

La colocación de sonda nasogástrica de forma profiláctica tras cirugía abdominal es una medida habitual del manejo quirúrgico convencional que intenta reducir el estrés funcional intestinal con el objetivo de acelerar el retorno de la función intestinal, mantener el estómago vacío para facilitar la ventilación pulmonar y reducir el riesgo de regurgitación, mejorar la sensación de confort del paciente al reducir la distensión abdominal, proteger las suturas intestinales del riesgo de rotura y fuga anastomótica y reducir la estancia hospitalaria.

No obstante ya en 1999 Cutillo y colaboradores desarrollaron un ECA que comparaba, en pacientes con cáncer de ovario (48,3%) y otros pacientes con cáncer ginecológico, alimentación oral temprana (EOF) con descompresión nasogástrica seguida de alimentación tras primera ventosidad, después de una cirugía ginecológica oncológica mayor. Los pacientes que recibieron un EOF tuvieron una estancia hospitalaria postoperatoria significativamente más corta que los pacientes

que recibieron una descompresión nasogástrica (mediana 5 días, rango 3-18 vs. mediana 6 días, (rango 4-18; $p < 0.05$)(149).

Más recientemente Nelson, en una revisión sistemática de la Cochrane en 2007, demostró que el uso de sonda nasogástrica de forma profiláctica no solo no se asocia a ninguno de los beneficios mencionados si no que al retrasar el inicio de ingesta oral y la movilización del paciente puede tener un efecto negativo sobre la recuperación postquirúrgica (150).

Además, en cirugía laparotómica abdominal electiva la colocación de una sonda nasogástrica en el postoperatorio de forma terapéutica para paliar la sintomatología secundaria a la disminución de motilidad gastro-intestinal (distensión, náuseas y vómitos) solo será necesaria en un 5-7% de las pacientes (151).

Las guías ERAS actuales coinciden en desaconsejar el uso sistemático de SNG profiláctica, limitando su colocación en aquellos casos que requieran una descompresión gástrica mantenida (fundamentalmente pacientes sometidos a resección gástrica) (125).

3.2.3 MANEJO ANESTÉSICO

Existe escasa evidencia respecto al protocolo anestésico más adecuado en pacientes sometidas a cirugía laparotómica por cáncer de ovario avanzado por lo que nos vemos obligados a extrapolar los resultados obtenidos a partir de otros campos quirúrgicos similares tales como la cirugía colorrectal o pancreática.

Los objetivos del protocolo anestésico ideal en el contexto de un programa de rehabilitación multimodal serían reducir el estrés intraquirúrgico manteniendo un adecuado control anestésico y facilitando una recuperación post quirúrgica lo más rápida y confortable posible para la paciente.

3.2.3.1 PREMEDICACIÓN: SEDANTES

Clásicamente se han utilizado sedantes de acción prolongada (opioides, benzodiazepinas) en el preoperatorio para reducir el estado de ansiedad de las pacientes con la creencia de que este efecto mejoraba el control de dolor peroperatorio. No obstante no existe evidencia que demuestre tales beneficios. Además, dichos fármacos aumentan la sedación postoperatoria retrasando el inicio de la movilización y de la tolerancia oral a líquidos, lo que impide una recuperación precoz y aumenta la estancia hospitalaria. Por dicho motivo no se recomienda su uso de forma rutinaria (152) En el caso de que la valoración anestésica prequirúrgica sugiera un posible beneficio del uso de benzodiazepinas de cara a

reducir la ansiedad preoperatoria de la pacientes de forma particular y favorecer así su descanso se optaría por benzodicepinas de media-corta duración como lormetazepam.

Por otro lado, los ansiolíticos de corta duración (fentanilo combinado con pequeñas dosis incrementales de midazolam o propofol) administrados inmediatamente antes de la inducción anestésica pueden servir para facilitar la realización de técnicas de anestesia regional sin interferir en la recuperación ni en la estancia hospitalaria (89).

3.2.3.2 PREMEDICACIÓN: GLUCOCORTICOIDES

La administración preoperatoria de glucocorticoides se ha propuesto para la reducción de la morbilidad postoperatoria al producir la atenuación de la respuesta inflamatoria postquirúrgica, así como, sus manifestaciones por reducción de la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos y, de la síntesis de prostaglandinas. Además, causan vasoconstricción, disminuyendo la permeabilidad capilar e inhibiendo la actividad de kininas y endotoxinas bacterianas, a la vez que, reducen la cantidad de histamina liberada por los basófilos (153).

3.2.3.3 PROTOCOLO ANESTÉSICO

En base a la evidencia disponible la estrategia anestésica más aceptada actualmente en el contexto de programas ERAS es la combinación de agentes inductores de corta duración, como el propofol, con la infusión de opioides de corta duración, como el fentanilo, alfentanilo o remifentanilo (154). Posteriormente la anestesia general puede mantenerse con agentes inhalados de corta duración como el sevoflurano y el desflurano o mediante infusiones continuas y controladas de propofol. La infusión seriada de propofol presenta la ventaja añadida de una recuperación post quirúrgica del nivel de conciencia más rápida y una mayor prevención de NVPO (155).

La combinación a la anestesia general de un bloqueo regional mediante la administración de anestésicos locales a través de un catéter epidural torácico reduce la respuesta de estrés y mejora el control analgésico postoperatorio reduciendo o evitando el uso de opioides intravenosos (156).

El control mediante *bispectral index* (BIS) permitirá evitar estados de anestesia profunda (BIS<30), lo cual es especialmente importante en pacientes de edad avanzada (157).

3.2.3.4 FLUIDOTERAPIA DIRIGIDA POR OBJETIVOS

En el manejo perioperatorio clásico la combinación de prolongados periodos de ayuno, tanto pre como postquirúrgicos, así como la utilización habitual de preparación intestinal mecánica junto con los cambios hemodinámicos propios de la cirugía condicionan un riesgo incrementado de hipovolemia, deshidratación y trastornos electrolíticos. Dichas alteraciones intentan compensarse habitualmente con un aporte incrementado de fluidos por vía intravenosa. Los pacientes pueden llegar a recibir hasta 5 litros de fluidos intravenosos el día de la cirugía, sin contar la posible necesidad de transfusiones, y hasta 2 litros al día durante los 3-4 días posteriores a la cirugía, lo que conduce a incrementos de peso por retención hídrica de cerca de 3-6 kg durante el periodo peroperatorio (158).

Sin embargo hay que tener en cuenta que las intervenciones quirúrgicas prolongadas y de cierta complejidad, en especial en pacientes ancianos o físicamente comprometidos pueden sobrecargar la capacidad del riñón de excretar la sobrecarga de agua y sodio. Al administrar fluido en exceso, la mayor parte de éste se acumula en el compartimiento extracelular y causa edema. Dicho edema, a nivel intestinal, aumenta de la presión intraabdominal, se asocia a ascitis, síndrome compartimental, aumento de la permeabilidad intestinal, y en los casos más graves puede provocar la dehiscencia de suturas (159). Así el exceso de fluidos en la etapa peroperatoria se ha asociado con un mayor riesgo de íleo parálítico,

complicaciones abdominales y a mayor incidencia de náuseas y vómitos post quirúrgicos, condicionando un retraso significativo en la progresión dietética del paciente, su movilización y en última instancia prolongando la estancia hospitalaria (159).

Las necesidades de fluido terapia son variables dependiendo de las características del paciente y en un mismo paciente en función del tipo de intervención e incluso de la evolución del acto quirúrgico. La fluidoterapia guiada por objetivos se basa ajustar en cada momento el aporte de fluidos a las necesidades del paciente con el objetivo de optimizar del volumen sistólico.

Para llevar a cabo dicha optimización del volumen sistólico se dispone en el mercado varios métodos mínimamente invasivos que se basan en el análisis de la morfología de la onda de pulso arterial para estimar el gasto cardiaco. Estos métodos mínimamente invasivos como es el floTrack/Vigileo® utilizado en el presente estudio, han ido ganando terreno a la monitorización invasiva con catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz) al ser una forma rápida, fácil y poco invasiva de determinar la información hemodinámica esencial de forma continua (TABLA V)(160).

Los sistemas mínimamente invasivos calculan de forma continua y en tiempo real parámetros hemodinámicos avanzados como el gasto cardiaco continuo, volumen

sistólico, variación de volumen sistólico y resistencias vasculares sistémicas mediante la medición de las características de la onda de presión arterial sin necesidad de calibración externa (160). Combina la información hemodinámica con datos demográficos individuales incluyendo talla, peso, edad y sexo con los que se ajusta la diferencia interindividual de la distensibilidad arterial basándose en el modelo descrito por Langewouters y colaboradores en 1984 (161). En base a dicha información el anestesiista puede ajustar el aporte de fluidoterapia así como el uso de drogas vasoactivas en caso necesario para mantener en todo momento al paciente en unos límites de gasto cardiaco óptimos.

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
PiCCO®	-Medición de volúmenes. -Medidas de edema pulmonar.	-Accesos vasculares de gran calibre. -Recalibración.
LiDCO®	-Cualquier vía arterial o venosa.	-Interferencia con sales de litio o RMND.
Vigileo®	-No requiere calibración.	-Contraindicaciones balón de contrapulsación/insuficiencia aórtica.
ECO doppler esofágico	-Mínimamente invasivo. -Rápida aplicación de la técnica. -Curva de aprendizaje rápida. -Uso habitual en pacientes con ventilación mecánica (cirugía).	-Pocos estudios en pacientes críticos no quirúrgicos. -Operador dependiente.
<p>TABLA V: Ventajas y desventajas de los distintas alternativas de monitorización hemodinámica intraoperatoria. Adaptado de Soriano-Pérez 2014 (160). <i>PiCCO®: Pulse Contour Continuous Cardiac Output; LiDCO®: Lithium Dilution Cardiac Output; RMND: Relajantes musculares no despolarizantes.</i></p>		

En pacientes de alto riesgo quirúrgico, entre los que se encontrarían las pacientes sometidas a cirugía por cáncer de ovario avanzado, los protocolos sistemáticos de fluidoterapia dirigida por objetivos han demostrado reducir tanto el riesgo de hipovolemia como de sobrecarga hídrica, disminuyendo la incidencia de complicaciones post quirúrgicas y la estancia hospitalaria (162).

3.2.3.5 ANALGESIA MULTIMODAL

Conseguir un buen control del dolor representa un importante marcador de éxito quirúrgico así como de calidad en la atención médica y de enfermería, teniendo un gran impacto en los resultados quirúrgicos y en el confort de la paciente. Un insuficiente control analgésico se asocia a retrasos en la movilización y en la ingesta oral, mayor tiempo de estancia hospitalaria y a una tasa incrementada de reingresos (163).

El régimen analgésico óptimo para la cirugía mayor debe conseguir un buen alivio del dolor, permitir una movilización temprana, y un pronto retorno de la función intestinal.

Clásicamente para conseguir un adecuado control analgésico en procedimientos agresivos, como son las cirugías abdominales por cáncer de ovario, se ha recurrido al uso de opiáceos intravenosos. No obstante la administración de opiáceos se asocia a importantes y variados efectos adversos incluyendo náusea, íleo,

depresión respiratoria, delirium, tolerancia y dependencia. Debido a este motivo las guías ERAS abogan por un abordaje analgésico multimodal que reduzca o evite en la medida de lo posible el uso de opiáceos (164,165).

El abordaje analgésico multimodal en el contexto de los protocolos ERAS se basa en el uso simultaneo de varios mecanismos de control del dolor que actúan de forma sinérgica tales como combinaciones de AINE y paracetamol, agentes anticonvulsivos y bloqueadores de los canales de calcio, los cuales dirigen a diferentes receptores y vías de transmisión del dolor por vía periférica y central. La medicación analgésica puede administrarse por diferentes vías, incluyendo intravenosa (IV), oral, rectal y tópica, siendo recomendable acelerar lo máximo posible el paso de la vía IV a la vía oral de cara a evitar complicaciones relacionadas con el catéter intravenosos (infección, trombosis), facilitar la movilización del paciente y permitir un alta domiciliaria precoz (165).

En cirugía abdominal abierta, incluyendo cirugía colorrectal, urológica y ginecológica existe un elevado grado de evidencia respecto a la recomendación de utilizar siempre que sea posible anestesia epidural torácica (TEA) como medida analgésica en el periodo intra y postoperatorio (TABLA VI) (156).

TABLA VI: Ventajas de la anestesia epidural torácica (TEA) adaptado de Kehlet (156).

- Mejor ventilación y función pulmonar.
- Menor riesgo atelectasias y neumonías postquirúrgicas.
- Reducción de tensión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, consumo oxígeno.
- Aumento flujo esplácnico (protección dehiscencia suturas, recuperación motilidad intestinal más rápida).
- Reducción riesgo TVP.
- Reducción respuesta neurohormonal a estrés quirúrgico.

A pesar de sus evidentes ventajas respecto a la anestesia general aislada, el uso de TEA no está exenta de efectos adversos entre los que destacan un riesgo de fracaso analgésico de cerca del 30%, hipotensión que requiera uso de drogas vasoactivas y limitación de movilización precoz (166). Además, la colocación del catéter epidural en determinados pacientes puede ser un proceso complejo, especialmente en pacientes obesos y aquellos con patología espinal. Adicionalmente, la inserción del catéter epidural está contraindicada en pacientes anticoagulados (167).

Algunos grupos han propuesto el uso de Bloqueo anestésico del plano del Transversus Abdominis (TAP-block) como una alternativa a la TEA (168).

El TAP-block se realiza mediante la inyección de anestésico local entre los planos musculares del tronco bajo control ecográfico. Es un procedimiento relativamente sencillo y seguro, no estando contraindicada su realización en pacientes anticoagulados (168). Su principal inconveniente radica en la escasa duración del efecto analgésico aportado por los anestésicos locales de uso habitual, lo que limita su utilidad como método analgésico postoperatorio. No obstante esta limitación ha sido vencida gracias al reciente desarrollo de bupivacaina liposomal.

La bupivacaina liposomal consiste en multivesículas microscópicas formadas por una cubierta de lípidos solubles encapsulando bupivacaina lo cual permite una liberación prolongada en el tiempo del anestésico que puede llegar a cubrir hasta 72-96 horas de analgesia (169).

La utilización de bupivacaina liposomal ha demostrado reducir los requerimientos analgésicos en el postoperatorio con una buena recuperación de la función intestinal y movilización (170).

Un reciente metanálisis en el cual se comparaba la eficacia analgésica y perfil de seguridad de la TAP-block vs La TEA en cirugía abdominal concluye que el TAP block y la analgesia epidural son igualmente efectivos en el tratamiento del dolor postoperatorio, pero el TAP-block se asocia con menos episodios de hipotensión así como a una reducción en la estancia hospitalaria (171).

Otras alternativas a la TEA valoradas en cirugía laparotómica son la infusión intraperitoneal de anestésicos locales (172) o la infusión de anestésicos locales en la herida quirúrgica, ya sea de forma continua o mediante el uso de bupivacaina liposomal de larga duración (170,173).

A pesar de que la guía ERAS 2019 en ginecología oncológica concluye que “ El peso de la evidencia actual apoya el uso de analgesia incisional sobre TAP o TEA” (89), lo cierto es que en ausencia de ensayos clínicos adecuados en cáncer de ovario avanzado el uso de TEA en combinación con anestesia general durante el periodo intraoperatorio y con analgesia multimodal evitando uso de opiáceos mayores en el postoperatorio sigue siendo el protocolo de referencia en analgesia multimodal peroperatoria en la mayoría de grupos quirúrgicos (174).

3.2.3.6 PROFILAXIS NÁUSEAS Y VÓMITOS POST OPERATORIOS (NVPO)

La aparición de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) es una complicación común que afecta de forma muy importante la calidad de vida de los pacientes y aumenta el riesgo de dehiscencia de la herida quirúrgica, siendo una de las principales causas de retraso en el alta postoperatoria. La incidencia de NVPO puede llegar a ser del 80% en la cirugía ginecológica de pacientes de alto riesgo (175). Su etiología es multifactorial y su incidencia se ve modulada por factores

propios del paciente, de la cirugía, y de la medicación administrada durante el periodo perioperatorio.

El concepto de prevención multimodal de NVPO incluye el uso de medidas antieméticas farmacológicas y no farmacológicas juntamente con el resto de elementos propios de los programas de rehabilitación multimodal.(TABLA VII)(176).

Las medicaciones antieméticas se pueden clasificar en cuatro subtipos farmacológicos principales según el sistema receptor sobre el que actúan: colinérgico, dopaminérgico (D2), serotoninérgico (5-hidroxitriptamina tipo 3 o 5-HT3 e histaminérgico o H1). También existe una amplia evidencia del uso de dexametasona en la prevención de NVPO, postulándose su acción tanto a nivel central como periférico (176).

La profilaxis se debe realizar en función del riesgo estimado existiendo diferentes escalas para clasificar a los pacientes. Entre las más utilizadas se encuentra la escala de "Apfel", en la que se evalúan factores de riesgo para NVPO como género femenino, historia de NVPO, no fumador y administración de morfínicos en postoperatorio (177).

Para los pacientes de riesgo moderado o alto de NVPO, entre los que se incluyen las pacientes sometidas a cirugía laparotomía por cáncer de ovario avanzado, la

profilaxis farmacológica combinada, utilizando dos o más antieméticos con diferente diana terapéutica ha demostrado ser superior a la monoterapia (176).

El protocolo óptimo antiemético combinado así como la dosificación sigue siendo un tema controvertido siendo la pauta más extendida actualmente el uso combinado de ondansetron junto con droperidol o dexametasona.

TABLA VII: Abordaje multimodal prevención NVPO
No Farmacológico <ul style="list-style-type: none">- Evitar uso de anestésicos inhalados.- Uso de propofol para inducción y mantenimiento anestésico.- Reducción de ayuno preoperatorio.- Sobrecarga Hidratos de carbono previa a intervención.- Fluidoterapia dirigida por objetivos.- Hiperoxigenación durante anestesia.- Reducción uso opioides (analgesia multimodal).
Farmacológico <ul style="list-style-type: none">- Tratamiento antiemético combinado (ondansetron+haloperidol/dexametasona)

3.2.4 MEDIDAS POSTOPERATORIAS

3.2.4.1 MEDIDAS DIETÉTICAS POSTOPERATORIAS

3.2.4.1.1 PROTOCOLO DE INGESTA ORAL PRECOZ Y PROGRESIVA.

Para la mayoría de cirugías, incluso aquellas que implican resecciones intestinales o colónicas, la reintroducción precoz de la ingesta oral ha demostrado estar asociada con un retorno más rápido de la función intestinal normal así como a una reducción en la estancia hospitalaria, sin incrementar el riesgo de complicaciones (89,178).

En ginecología oncológica estos beneficios han sido descritos incluso en pacientes sometidas a cirugía laparotómica de alta complejidad, entre las que se incluyen la cirugía por cáncer de ovario avanzado con realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica (149).

La mayoría de estudios definen la ingesta oral precoz como la administración de líquidos claros, también llamado ingesta hídrica, en las horas inmediatamente posteriores a la cirugía seguido del inicio de dieta progresiva en las primeras 24 horas del postoperatorio (89,125).

En una reciente revisión sistemática sobre manejo nutricional en cáncer de ovario se identificaron tres ECA en los cuales el tiempo de estancia hospitalaria (LOS) de los paciente en los que se introducía dieta de forma precoz (EOF) fue

significativamente más corta que los pacientes que recibieron un protocolo de alimentación post quirúrgica tradicional (TOF) (179). En el primer ECA de Minig y colaboradores, la LOS fue de 6.9 ± 2.6 días en el grupo EOF versus 9.1 ± 4.5 días en el grupo TOF ($p = 0.022$)(178). En el segundo estudio de Minig (2009), la reducción de LOS se confirmó con 4.7 ± 1.9 días en el grupo EOF versus 5.8 ± 2.3 días en el grupo TOF ($p = 0.006$) (180). Finalmente, Pearl y colaboradores demostraron que LOS fue significativamente más larga en el grupo TOF (4.6 ± 2.1 días en el grupo EOF vs. 5.8 ± 2.7 días en el grupo TOF; $p = 0.001$)(181).

3.2.4.1.2 INMUNONUTRICIÓN

Más recientemente ha aparecido el concepto de “nutrición inmunológica/inmunonutrición” mediante la cual se está valorando el papel de la suplementación post quirúrgica de determinados nutrientes tales como ácidos grasos poliinsaturados, aminoácidos como la arginina y la glutamina y nucleótidos sobre la recuperación post quirúrgica. En este sentido disponemos de una significativa revisión sistemática de 35 ECA la cual mostró una reducción en el riesgo general de infección ($RR = 0,59$) y en la LOS con la suplementación de arginina en la dieta perioperatoria, sin diferencias en la tasa mortalidad (182).

Por otro lado Celik comparó el uso inmunonutrición versus nutrición convencional específicamente en pacientes sometidas a cirugía abdominal por neoplasia

ginecológica, 32% de ellas con carcinoma ovárico, demostrando una reducción significativa de la LOS en el grupo de inmunonutrición (4.1 ± 1.3 días vs. 7.8 ± 1.2 días; $p < 0.05$)(183).

3.2.4.1.3 GOMA DE MASCAR

La administración de goma de mascar en el periodo postquirúrgico de pacientes sometidas a cirugía abdominal (30 minutos masticando chicle, tres veces al día, desde la primera mañana tras intervención hasta la aparición de ventosidades) es una medida sencilla y económica que se ha asociado a una recuperación precoz de la función intestinal (184).

Una revisión sistemática de 81 estudios encontró que los pacientes que masticaron chicle después de cirugía abdominal presentaban una disminución del tiempo hasta la primera ventosidad y la primera evacuación intestinal, así como una reducción en la duración de la estancia hospitalaria (185).

Ertas valoró el uso de goma de mascar específicamente en pacientes sometidas a cirugía abdominal por neoplasia ginecológica describiendo una reducción significativa en la LOS respecto al grupo control (5.9 ± 1 vs. 7.0 ± 1.4 días ; $p < 0.001$)(184). No obstante un reciente y potente ECA multicéntrico que valoro el uso de goma de mascar en pacientes intervenidas por cirugía abdominal no halló

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a LOS poniendo en duda la utilidad real de esta medida(Figura 26)(186).

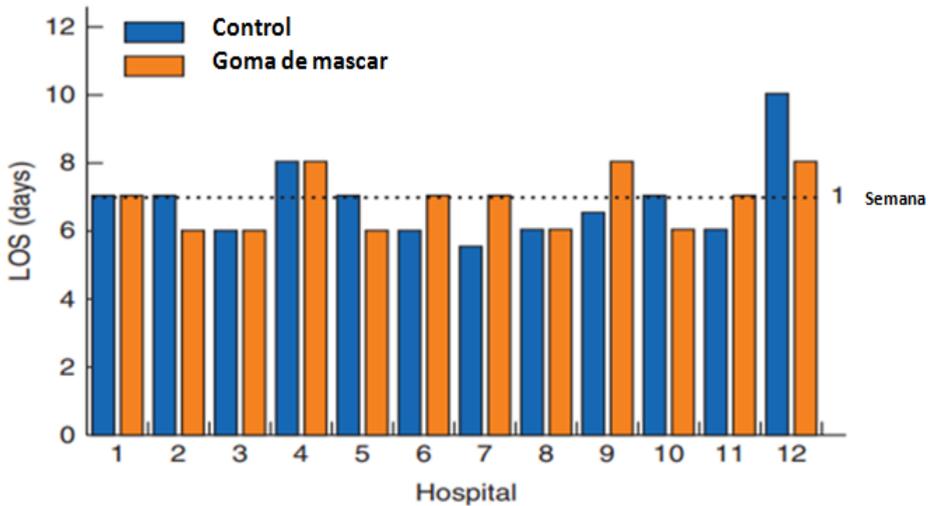


Figura 26: Estancia Hospitalaria postquirúrgica (LOS) según aplicación vs no aplicación goma de mascar en postoperatorio y hospital participante en el estudio. $p= 0.702$. Adaptado de Leede 2018(186)

3.2.4.1.4 CONSUMO DE CAFÉ:

La ingesta de café se asocia a un incremento en la motilidad intestinal por diversos mecanismos relacionados con sus características fisicoquímicas (contenido calórico, osmolaridad, acidez) así como por su composición. Concretamente la cafeína antagoniza los receptores de adenosina que inhiben la motilidad intestinal. Este hecho ha conducido al estudio del posible uso de café en el periodo postoperatorio

de cirugía abdominal para favorecer la recuperación de la motilidad intestinal y reducir la incidencia de íleo postquirúrgico. Güngördük en 2017 demostró en un ECA que el consumo de café durante el postoperatorio temprano después de la cirugía abdominal reduce la LOS ($7,4 \pm 2,9$ días en el grupo de control frente a $6,1 \pm 1,1$ en el grupo de café; $p = 0,003$) así como la incidencia de íleo del 30 al 10%(187).

3.2.4.2 MOVILIZACIÓN PRECOZ

El reposo absoluto en cama no solo aumenta la resistencia a la insulina y acelera la pérdida de masa muscular y la densidad mineral ósea, sino que también disminuye la fuerza muscular, la función pulmonar y la oxigenación de los tejidos. Adicionalmente los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de tromboembolismo (106,137). El adecuado control analgésico mediante analgesia epidural torácica ambulatoria es una medida adyuvante clave para fomentar la movilización postoperatoria precoz (163). Así mismo el cumplimiento del resto de elementos del protocolo ERAS tales como la prevención de NVPO, evitar el uso de drenajes y sonda nasogástrica y la retirada precoz de catéter urinario y vías intravenosas contribuyen significativamente a acelerar la movilización de las pacientes (166). La organización de todo el equipo que va a intervenir en el manejo post quirúrgico de la paciente es esencial, y se debe elaborar un plan de atención preprogramado con objetivos de movilización definidos cada día. Es esencial que el

entorno en que le se recupere el paciente fomente y facilite la movilización temprana y autónoma. Si es posible, las instalaciones de comida y televisión deben estar separadas de la cama del paciente para alentar la movilización. Otra medida útil puede ser el uso de un diario del paciente donde los pacientes documentan diariamente el tiempo y la progresión de la movilización. El objetivo es variable en función de la complejidad de la cirugía pero globalmente se podría establecer en que los pacientes estén fuera de la cama 2 h el día de la cirugía y 6 h por día hasta el alta (106).

3.2.4.3 FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

Las complicaciones pulmonares postoperatorias parecen estar relacionadas con la interrupción de la actividad normal de los músculos respiratorios, un fenómeno que comienza con la inducción de la anestesia y continúa hasta el postoperatorio. Los anestésicos, la disfunción del nervio frénico y el trauma quirúrgico deterioran la función de los músculos respiratorios después de la cirugía. Estos mecanismos conducen a una disminución de la capacidad funcional y vital residual durante muchos días, y posteriormente al desarrollo de atelectasias (188).

La fisioterapia torácica postoperatoria se implementó a principios del siglo XX. El ejercicio de respiración profundo fue uno de los primeros métodos. Posteriormente, se desarrolló una variedad de tratamientos que incluyeron

percusión, aplausos, vibraciones o sacudidas para mejorar el drenaje bronquial. Más recientemente, los dispositivos de respiración mecánica, como la espirometría de incentivo (IS), las botellas de soplado, la respiración con presión positiva intermitente (IPPB) y la presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) se han ido introduciendo en la práctica clínica.

El espirómetro de incentivo es un dispositivo portátil que los pacientes usan para lograr una inspiración efectiva. En un estudio piloto no aleatorizado de 263 pacientes, Westwood encontró que la adición del espirómetro de incentivo, como parte de un programa intensivo de fisioterapia postoperatoria, disminuyó la aparición de complicaciones pulmonares (6% frente a 17%, $p = 0.01$) y la duración de permanecer en la unidad quirúrgica de alta dependencia (3.1 vs 4 días $p = 0.03$) después de la cirugía abdominal (189).

3.2.4.4 RETIRADA PRECOZ SONDA VESICAL

Es habitual el uso de catéteres urinarios después de una cirugía urológica o ginecológica para controlar la producción de orina, permitir que las pacientes orinen, permitir el lavado de la vejiga y ayudar a sanar los tejidos.

No obstante el uso de catéteres urinarios presenta una serie de posibles complicaciones. La inserción del catéter uretral puede ser difícil, por ejemplo,

debido a una anatomía anormal. Por lo tanto, la inserción del catéter puede ser traumática, causando lesión uretral y posterior estenosis uretral, o perforación de la vejiga. Después de la cirugía urogenital, el catéter in situ puede producir dolor en la uretra, hiperactividad del detrusor o infección del tracto urinario (190). La infección local o sistémica también puede complicar la inserción o extracción del catéter. Tras la extracción del catéter puede aparecer dificultad en la micción o, falta de vaciado o hematuria (191).

Adicionalmente el riesgo de infección urinaria aumenta a mayor tiempo de uso de la sonda vesical. El riesgo de bacteriuria aumenta en un 8% por cada día adicional que se mantenga el catéter vesical (192).

Existen marcadas diferencias en cuanto al método y la duración de sondaje vesical tras una cirugía por cáncer ginecológico.

En uno de los metanálisis más completos sobre cateterización vesical que incluyó trece ensayos con 1422 participantes, compararon varias duraciones de cateterismo. El amplio rango (de 1 a 28 días), la heterogeneidad de los grupos de pacientes y los pequeños tamaños muestrales de los estudios disponibles complicaron y limitaron las conclusiones. Como era de esperar, había una tendencia a que la extracción más tardía se asociara con menos problemas de

micción a corto plazo, pero aumentaba el riesgo de infección del tracto urinario, más insatisfacción por parte del paciente y prolongaba significativamente la estancia hospitalaria (193).

Varios estudios describen la retirada precoz de la sonda vesical como una medida útil para reducir las tasas de infección del tracto urinario y facilitar la movilización temprana (125,191).

3.3 CALIDAD DE VIDA

Mientras que existen múltiples estudios que demuestran los beneficios de los programas de Recuperación intensificada (ERAS) para reducir la duración de la estadía y los costes sin aumentar las complicaciones, menos estudios han evaluado la satisfacción del paciente y la calidad de vida (QOL) con dichos protocolos.

En una reciente revisión sistemática en la que se incluyeron 15 estudios en los que se comparaba la satisfacción postoperatoria del paciente, la calidad de vida, el retorno a las actividades, el dolor y/o la fatiga concluyo que los pacientes se sienten igual de satisfechos con la atención dentro de una vía ERAS y, de hecho, pueden informar una mayor satisfacción y sentirse más listos para el alta a pesar de irse a casa de forma precoz. La revisión también confirma que los pacientes no

sufren detrimento de la calidad de vida y pueden sufrir menos fatiga y volver a sus actividades antes cuando reciben tratamiento dentro de un protocolo ERAS (194).

El GERM ha publicado una encuesta validada para la investigación de la calidad de vida percibida por los pacientes sometidos a cirugía abdominal en contexto de rehabilitación multimodal (109) (ANEXO 12).

3.4 IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA ERAS

A pesar de los beneficios, la introducción de los protocolos ERAS pueden ser un proceso complejo y exigente, requiriendo cambios importantes en la práctica clínica diaria. El protocolo comprende más de 20 elementos diferentes, y aunque muchos hoy en día ya se consideran medidas de atención estándar, puede ser necesario un esfuerzo considerable para la implementación.

La literatura existente ha incidido sobre los factores que ayudan y los que dificultan la implementación exitosa de los programas ERAS, identificando importantes barreras y facilitadores del proceso. Las barreras incluyen resistencia al cambio, financiación inadecuada, falta de apoyo de la gerencia, alta rotación de personal, documentación deficiente y falta de tiempo, mientras que los facilitadores incluyeron un líder dedicado, trabajo efectivo del equipo multidisciplinario y educación continua para el personal y el paciente (TABLA VIII) (148).

TABLA VIII: Recomendaciones sobre como introducir un programa de rehabilitación multimodal. Adaptado de Altman 2019 (125)

- Cree un equipo de referencia: seleccione campeones de diferentes disciplinas; cirugía, anestesia, enfermería, fisioterapia y nutrición.
- Trabaje en equipo para desarrollar y adaptar el programa ERAS y defina un horizonte temporal para su implementación.
- Aplique el protocolo en el mayor número de cirugías posible.
- Desarrolle sesiones de entrenamiento para los profesionales que intervienen a lo largo de todo trayecto terapéutico (ingreso, cirugía, postoperatorio) e incentive el feedback.
- Desarrolle materiales educativos específicos para los pacientes.
- Establezca un mecanismo de control y auditoria de la implementación resultados del programa ERAS.
- Esté preparado para implementar ajustes en el programa cuando estos sea precisos.
- Manténgase actualizado respecto a la evidencia disponible para adaptar el programa

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

4. Hipótesis de Trabajo

El concepto de ERAS se basa en un manejo multimodal de los cuidados peroperatorios y su diseño tiene como objetivo optimizar la recuperación postoperatoria de forma precoz. En cáncer colorrectal su aplicación ha logrado demostrar ser capaz de reducir las estancias hospitalarias cerca de un 30% sin incrementar las tasas de complicaciones postoperatorias o readmisiones.

Hipótesis principal (H1): La aplicación de un protocolo ERAS en el manejo de pacientes con cáncer de ovario avanzado puede mejorar su recuperación postoperatoria permitiendo un alta hospitalaria precoz y reduciendo la estancia hospitalaria.

Hipótesis secundaria (H2): La aplicación de un protocolo ERAS específico en las pacientes intervenidas de cáncer ovario avanzado no se relaciona con un incremento en la morbi-mortalidad peroperatoria.

Hipótesis secundaria (H3): La aplicación de un protocolo ERAS específico en las pacientes intervenidas de cáncer de ovario avanzado generará una reducción significativa en los costes derivados de la hospitalización, necesidad de reintervención y reingresos.

5. OBJETIVOS

5. Objetivos

5.1 Objetivo Primario

Reducción estancia mediana hospitalaria post-cirugía comparando grupo ERAS frente a grupo de manejo convencional.

5.2 Objetivos secundarios:

1. Determinar si existen diferencias respecto a los parámetros quirúrgicos y morbilidad intraoperatoria y postoperatoria entre los dos grupos valorando:

1.1. El tiempo quirúrgico.

1.2 Número de complicaciones intraoperatorias.

1.3 Número de transfusiones.

1.4 Número de complicaciones postoperatorias (< 30 días).

1.5. Gravedad de las complicaciones en base a la Clasificación Clavien-Dindo y CCI.

1.6 Mortalidad 30 posteriores a la intervención quirúrgica o secundaria a complicación quirúrgica.

1.7 Tasa de reintervención.

- 1.8. Tasa de reingreso hospitalario.
2. Grado de cumplimiento/adherencia al protocolo ERAS específico en cáncer de ovario avanzado.
3. Costes: Determinar los costes por paciente y coste global del programa con la aplicación de un protocolo ERAS respecto al manejo convencional.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. Material y Métodos

6.1 DISEÑO:

Se trata de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, unicéntrico, abierto en el que se comparan el efecto sobre la estancia mediana hospitalaria post quirúrgica y secundariamente los resultados intraquirúrgicos y postquirúrgicos precoces (<30 días) de las pacientes intervenida por sospecha de cáncer de ovario avanzado en el servicio de Ginecología, unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, en función de la aplicación o no de un protocolo de recuperación intensificada específicamente diseñado y adaptado en base a las guías internacionales disponibles al inicio del estudio en el año 2014.

6.2 PACIENTES:

Las pacientes incluidas en el estudio acuden a la consulta de Ginecología Oncológica remitidas desde unidades de atención primaria del área de referencia del hospital, de urgencias de ginecología y del área general así como de otros centros hospitalarios de nivel 1 y 2 de Cataluña.

El hospital Vall d'Hebron es centro de referencia para el tratamiento de cáncer ginecológico del área de Barcelona Nord, con una población de referencia de más de 400.000 habitantes, y recibe pacientes derivados de otras áreas geográficas de todo el territorio Español.

6.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mujeres mayores de 18 años tributarias a recibir cirugía de citorreducción laparotómica por sospecha clínica/radiológica de cáncer de ovario avanzado (citorreductora primaria, cirugía de intervalo y recidivas).
- Pacientes que aceptan la participación en el estudio y firman el consentimiento informado.

6.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ASA IV
- ECOG 4
- Cardiopatía isquémica activa
- Paciente cirrótico (Child B, C)
- Enfermedad psiquiátrica grave que impida la comprensión y firma del Consentimiento Informado, incluyendo la incapacidad o falta de voluntad de volver para las visitas necesarias y el seguimiento de los exámenes.
- No realización de cirugía laparotómica una vez aleatorizadas por no indicación según histología, estadio o extensión de la enfermedad o por patología concomitante aguda o crónica descompensada grave de la paciente que desaconseje proceder con la intervención.

6.3 PERIODO DE ESTUDIO

- Junio-Noviembre 2013: diseño protocolo ERAS específico para Cáncer Ovario.
- Noviembre 2013-Mayo 2014: estudio piloto aplicando protocolo ERAS específico en 12 pacientes consecutivas intervenidas por cáncer de ovario avanzado. En base a la información obtenida, ajuste del protocolo y diseño estudio PROFAST. Aceptación por parte del comité ético PR(AMI 136(2014).
- Junio 2014: Inicio reclutamiento.
- Agosto 2016: (N=50) Se realiza un Análisis intermedio de los datos previsto en protocolo.
- Marzo 2018: Se finaliza reclutamiento.
- Junio 2018: Se finaliza seguimiento n=110.
- Noviembre 2018: Análisis y revisión estadística.
- Enero-Octubre 2019 redacción y edición artículos.
- 2020 Publicación artículo resultados clínicos.

6.4 INSTALACIONES/MEDIOS

Las diferentes fases del estudio se desarrollan en su totalidad en las instalaciones propias del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, incluyendo consultas externas, quirófanos y planta de hospitalización en horario de atención habitual del centro.

Todos los equipos, instrumental y materiales utilizados en el proceso de diagnóstico, tratamiento, control hospitalario y seguimiento de las pacientes forman parte del inventario propio y habitual del hospital, sin que haya sido necesaria la adquisición de equipo o materiales accesorios.

Todo el personal que ha participado directa o indirectamente en el desarrollo y análisis del estudio forman parte de la plantilla de profesionales del Hospital Vall d'Hebron (Facultativos especialistas, Enfermería...) o de sus servicios e instituciones asociadas (Institut de Recerca Vall d'Hebron, servicio de bioinformática y estadística), no habiendo sido necesaria, ni posible, la contratación de personal adicional para el desarrollo del estudio.

Nos se ha contado con aportaciones económicas externas de ningún tipo durante ninguna las fases del estudio.

Las pacientes han participado de forma voluntaria en el estudio sin que hayan recibido ningún tipo de compensación económica por ello.

El personal investigador no ha recibido ninguna remuneración económica, ni institucional ni externa en relación al presente estudio.

El comité de ética eximió al estudio del pago de tasas administrativas dada la ausencia de presupuesto.

6.5 PROTOCOLO.

6.5.1 ESTUDIO PREOPERATORIO

A las pacientes derivadas con la sospecha clínica y/o ecográfica de cáncer de ovario se procedió a aplicar el estudio de extensión correspondiente al protocolo del hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón de Barcelona.

a) Estudio preoperatorio básico: electrocardiograma, radiografía de tórax y analítica general, con marcadores tumorales para neoplasias ováricas (epitelial y no epitelial) y digestivas (colon o estómago): Ca 125 Ca 19.9 y CEA, a las pacientes menores de 35 años, se les añadió alfa feto proteína y Beta-HCG.

b) Pruebas radiológicas complementarias para diagnóstico y estudio de extensión de la enfermedad y aquellas pruebas que permitieron realizar un diagnóstico: TC tóraco-abdominal, ecografía transvaginal con doppler, colonoscopia, citología de ascitis o del derrame pleural (en casos necesarios).

6.5.2 PROTOCOLO ERAS ADAPTADO (GRUPO ERAS)

Al grupo asignado a protocolo ERAS se le practicaron un conjunto de intervenciones consensuadas entre los equipos de Ginecología oncológica, Anestesia, Enfermería, Nutrición y Oncología, basadas en las guías ERAS publicadas por la *ERAS Society* y adaptadas al manejo de pacientes de Ginecología Oncológica (TABLA IX).

TABLA IX: Elementos protocolo ERAS-Ovario estudio PROFAST

Ítem	Descripción
Preoperatorio	
Información y optimización prequirúrgica	Información, educación y asesoramiento específico y personalizado por parte de enfermera coordinadora casos.
	Optimización prequirúrgica: valoración y ajuste nutricional, corrección anemia, ajuste glucemia, recomendaciones cese tóxicos (tabaco, alcohol).
Reducción ayuno prequirúrgico	Ingesta ligera hasta 6h previas a cirugía
	Sobrecarga Hidratos carbono con Maltodextrina 30g, 3h previas a IQ
No sedantes	Evitar uso de Benzodiazepina larga duración en el preoperatorio como ansiolítico/sedante
Preparación intestinal	No preparación intestinal mecánica anterógrada, se mantiene enema rectal (Cassen®) a las 7am el mismo día de la cirugía
Profilaxis TVP	Enoxaparina en dosis profiláctica ajustada a peso y medias compresivas
Intraoperatorio	
Paquete prevención infección HQ	Profilaxis antibiótica, evitar rasurado, preparación campo quirúrgico solución clorhexidina.
PONV multimodal	Profilaxis náuseas y vómitos multimodal (dexametasona + ondansetron)
Anestesia combinada	general + epidural + protocolo anestésico específico.
Normotermia	Prevención activa de hipotermia mediante mantas de calor e infusión suero precalentado. Monitorización temperatura
Fluidoterapia dirigida por objetivos	Monitorización continua índice cardiaco, Volumen sistólico y resistencias vasculares(Sistema Vigileo Edwards)
Evitar Sonda Nasogástrica	Excepto casos de resección gástrica
Evitar Drenajes	Evitar colocación de drenajes, especialmente abdominales profilácticos
Postoperatorio	
Incentivar tolerancia oral	Tolerancia hídrica en REA (6-h PostIQ), protocolo tolerancia oral progresiva específico y dirigido por enfermería de planta.
Incentivar movilización	Protocolo movilización específico y dirigido des de día 0 post intervención, objetivo deambulacion <72h.
Analgesia	Analgesia multimodal evitando uso opiáceos mayores
Retirada precoz sonda vesical	Retirada catéter urinario <48h

6.5.2.1 PREOPERATORIO

1. Visita preoperatoria con enfermera gestora de casos, específicamente formada para realizar el proceso de información, formación e incentivación prequirúrgica.

Dicha visita incluye:

A) Acogida /acompañamiento en el Hospital:

- Acogida y asesoramiento en el proceso diagnóstico, teléfono de contacto de la enfermera gestora de casos.
- Información sobre pruebas diagnósticas, ubicación de servicios y pruebas (mapa del hospital).
- Resolución de dudas.

B) Valoración inicial de Enfermería según las 14 necesidades básicas (V. Henderson), detección de problemas reales y potenciales resaltando:

- El grado de autonomía para las actividades de la vida diaria (escala de Barthel) (ANEXO 5).
- El contexto socio-familiar en el que se encuentra la paciente (riesgo social): contacto y derivación al servicio de Trabajo Social del hospital si existe riesgo social.
- El estado anímico (grado de ansiedad, temor, depresión).

C) Información prequirúrgica de enfermería que constará de:

-Solicitud de 1ª visita en la Unidad de Soporte Nutricional previa a la intervención quirúrgica.

-Control de la solicitud de analítica preoperatoria (nutrición parenteral) necesaria para la visita en la Unidad de Soporte Nutricional, con determinación de albúmina y prealbúmina séricas, perfil glicémico y lipídico, perfil hepático, hemograma y función renal.

-Proporcionar información y educación sanitaria oral y escrita sobre (ANEXO 3):

- Extracción de pruebas cruzadas.
- Proceso de ingreso en el hospital y “equipaje” necesario.
- Prevención y tratamiento del dolor en el proceso peroperatorio.
- Prevención de caídas en el hospital.
- Preparación prequirúrgica y proceso peroperatorio según protocolo ERAS.

- Recomendaciones: pasear una hora diaria, no fumar ni beber alcohol antes de la intervención.
- Adiestramiento en realización de ejercicios respiratorios proporcionando espirómetro incentivador, 3-4 veces al día, antes y después de la cirugía.
- Contacto con la enfermera estoma terapeuta para valoración y marcaje si está indicado.
- Resolución de dudas.

2. Primera visita en Unidad de Soporte Nutricional (USN) con valoración nutricional completa y establecimiento de pautas de corrección en caso de desnutrición.

La intervención nutricional en la fase preoperatoria dependerá del estado nutricional de cada paciente, pudiendo personalizar la actuación para optimizar el plan nutricional. El estado nutricional es definido por el especialista en soporte nutricional en base criterios subjetivos, la valoración según la herramienta de cribado MUST y el valor de albúmina sérica prequirúrgica.

- **En la paciente normonutrida;** se entregarán consejos dietéticos para una alimentación equilibrada. En el paciente con riesgo nutricional; se

entregarán consejos dietéticos y se reforzará la dieta con suplementos caseros/artesanales.

- **En la paciente desnutrida:** se entregaran consejos dietéticos para una dieta enriquecida y se administrará suplementación nutricional oral (SNO). En el caso de que no cumpla los requerimientos nutricionales, se optará por la nutrición artificial con Nutrición Enteral y se administrará nutrición parenteral total (NPT) en aquellos pacientes que presenten íleo, obstrucción intestinal o complicaciones que imposibiliten la nutrición por la vía enteral. La USN contactará con los cirujanos para consensuar la vía y el emplazamiento de la misma.

Como parte de la valoración nutricional se identificará a los pacientes con estatus diabético o con mayor riesgo de desarrollar hiperglucemias durante el proceso quirúrgico y se establecerá la pauta de corrección glucémica más adecuada en cada caso.

3. Preparación intestinal a través de dieta controlada en residuos y baja en grasas 4 días antes de la cirugía y administración de enema de solución rectal de dihidrogenofosfato de sodio anhidro (enema tipo Casen®) la noche anterior a la intervención (entregado en consulta). Se evitará la realización de preparación colónica mecánica anterógrada.

4. Evitar el uso de ansiolíticos de larga duración previos a la cirugía. En caso de que se valore por parte del equipo de anestesia la necesidad de administrar ansiolíticos se priorizará el uso de lorazepam por su menor semivida.

5. Aporte de sobrecarga oral de Hidratos de carbono: maltodextrina 30 gramos diluida en néctar de frutas (azúcar 20g) o suplemento dietético apto para diabéticos si es necesario, hasta 2 horas antes de la cirugía.

6. Tromboprofilaxis: inicio tromboprofilaxis multimodal (farmacológica y mecánica) desde la noche anterior a la intervención quirúrgica según pauta anestesiología.

6.5.2.2 INTRAOPERATORIO

1. Preparación campo quirúrgico: se evitará el rasurado preoperatorio del campo quirúrgico. Se realizará un lavado tópico mediante solución clorhexidina alcohólica de todo el campo quirúrgico.

2. Intervención quirúrgica indicada según protocolo sin que esta se vea modificada en cuanto a vía de abordaje, o radicalidad por la asignación. En el grupo ERAS se evitará en la medida de lo posible la colocación de drenajes abdominales.

3. Protocolo anestésico específico (Figura 27):

- Anestesia combinada (general y epidural).
- Técnicas de analgesia multimodal.

- Inducción anestésica endovenosa: fentanilo 2 mcg/kg/IV, y propofol 1,5-2 mg/kg/IV. La intubación traqueal se facilitará con la administración de rocuronio 0,6 mg/kg.
- Profilaxis antiemética multimodal (incluyendo Ondansetron 4mg/IV en inducción anestésica y corticoides).
- Se evitará la colocación sistemática de sonda nasogástrica profiláctica excepto en aquellos casos en los que se realice resección gástrica.
- Fluidoterapia dirigida por objetivos hemodinámicos (sistema Vigileo® Edwards).
- Mantenimiento de la normotermia, objetivo de mantener unas cifras superiores a 35,5°C. Se aplicará doble terapia de calor mediante mantas térmicas y calentamiento de fluidos.
- Anestesia quirúrgica evitando planos anestésicos profundos (mantener BIS > 40). Para el mantenimiento anestésico, se empleó desflorano o sevoflurano 0,5-1 CAM ajustado según los valores del índice bispectral (BIS®) y una perfusión IV de remifentanilo entre 0,1-0,5 mcg/kg/min. A criterio del anesestesiólogo, se administrará mantenimiento con el relajante muscular utilizado.

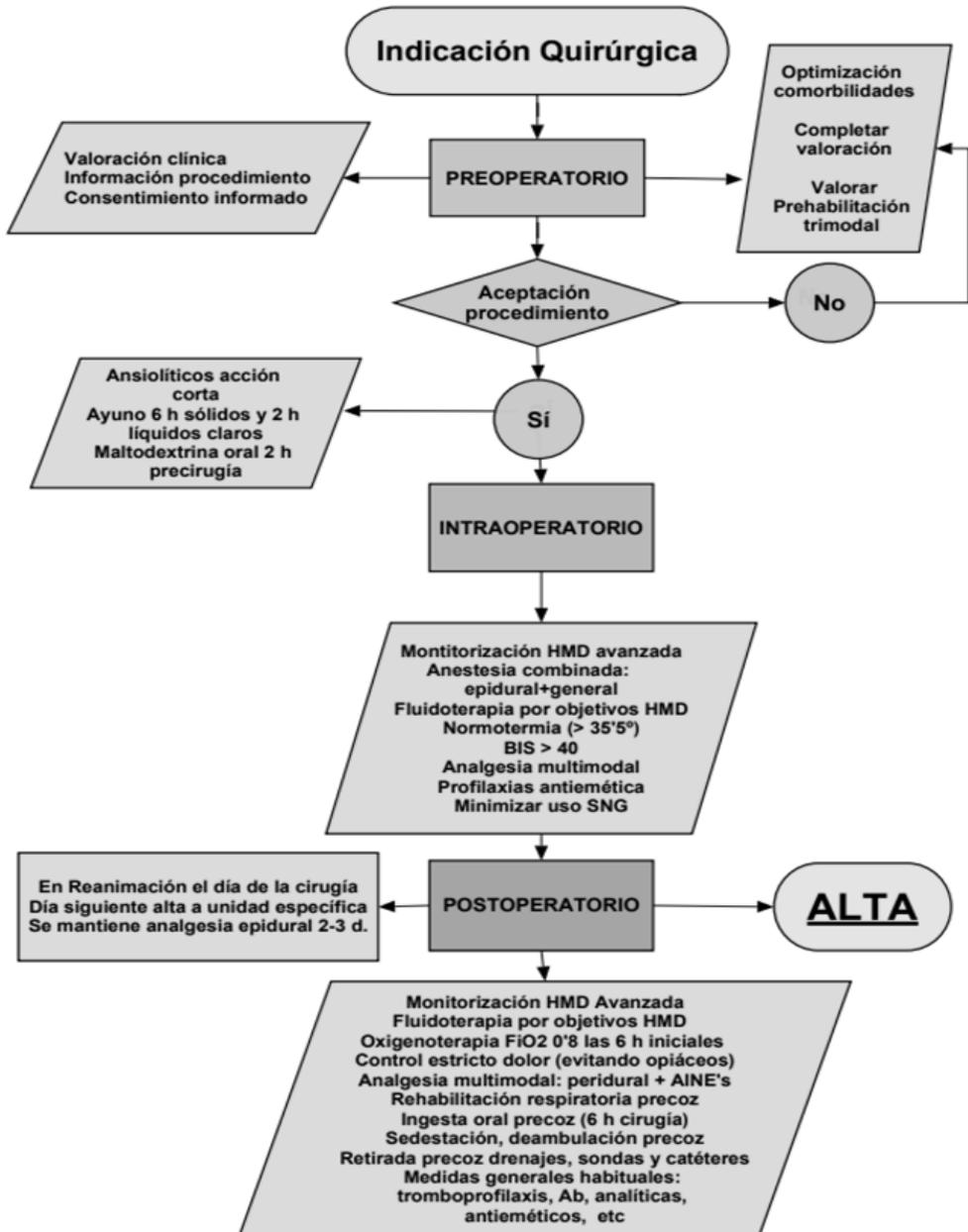


Figura 27: Protocolo anestésico en cirugía por cáncer de ovario avanzado, estudio PROFAST

6.5.2.3 POSTOPERATORIO

1. Analgesia postoperatoria multimodal:

- Analgesia epidural y endovenosa para mantener EVA en reposo e incidentales inferiores a 3 (según protocolos hospitalarios).

- Se evita el uso de opioides mayores en la analgesia postoperatoria.

2. Seguimiento de un protocolo estructurado dirigido a implementación tolerancia oral y movilización precoz, con el objetivo de movilización completa y tolerancia oral a dieta normal en el tercer día postoperatorio. Dicho protocolo incluye las siguientes fases:

A) ALIMENTACIÓN

Día 0 unidad de recuperación Anestesiológica

- Inicio de tolerancia a líquidos (agua) en **Unidad de recuperación Anestesiológica (REA)** a las 6 horas de la salida de quirófano.

Día 1, Unidad Hospitalización

- Comprobar tolerancia a líquidos iniciada en REA

Si tolera líquidos:

Comida: Continuaremos progresión Dieta líquida (zumo, caldo, infusión...)

Merienda /cena: Dieta pastosa 901C (ANEXO 4).

***Si no tolerancia, mantener 2 h en dieta absoluta y volver a iniciar tolerancia líquida.**

Solicitar Interconsulta con la Unidad de Soporte Nutricional.

Día 2, Unidad Hospitalización:

- Sí tolerancia correcta: Progresión dieta 901C-902C (ANEXO 4)
- Sí vómitos, dejaremos 2 horas de descanso e iniciaremos tolerancia oral y la progresión de la dieta.
- Si persiste intolerancia a ingesta oral, valoración médica y considerar posible íleo y colocación SNG terapéutica en los casos que sea preciso.

Día 3-5, Unidad Hospitalización

- Sí tolerancia correcta: Progresión dieta 902C-903C (ANEXO 4)

B) MOVILIZACIÓN PRECOZ, PREVENCIÓN DE TROBOEMBOLISMOS, FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.

Día 0, Unidad de recuperación Anestesiológica (REA)

- Inicio fisioterapia respiratoria (inspirómetro incentivador) 6h tras la cirugía.
- Inicio movilización precoz (movilización activa en la cama) a las 6h.

- Uso de medias compresivas.

Día 1, Ingreso Unidad Hospitalización.

- Iniciar posición Fowler en la cama.

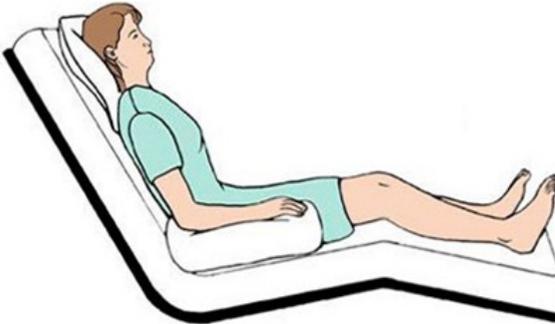


Figura 28: Posición de Fowler.

- Intentar sedestación por la tarde en el sillón (sí es portadora de analgesia epidural, comprobar que no existe bloqueo motor en las extremidades inferiores). Si tolera sedestación podrá realizar la cena en el sillón.

IMPORTANTE, si es portadora de analgesia epidural no iniciaremos deambulaci3n, únicamente sedestaci3n.

- Mantener medias de compresi3n, seg3n pauta de riesgo trombo embolico y administraci3n de heparina (HBPM) seg3n pauta m3dica.
- Continuar fisioterapia respiratoria y uso de incentivador respiratorio.

Día 2, Unidad Hospitalización:

- Iniciar deambulaci3n, siempre que no sea portadora de analgesia epidural.
- Durante la ma1ana acompa1ar al ba1o para peinarse y/o lavarse los dientes, seg1n tolerancia.
- Continuar con deambulaci3n durante la tarde por la habitaci3n, siempre acompa1ada de dos personas.
- S3 no la tolera, realizar 1nicamente sedestaci3n, y volver a intentarlo nuevamente por la tarde.
- Continuar con medias compresivas y heparina subcut1nea seg1n prescripci3n m1dica.
- Retirada seg1n protocolo del cat1ter epidural si procede (previo pruebas de coagulaci3n).
- Retirada de la sonda vesical, si no es portadora de analgesia epidural, comprobar primera micci3n espont1nea.

D3a 3-5 Hospitalizaci3n

- Deambulaci3n, si la tolera.
- Realizar la higiene en la ducha (asistida).
- Deambulaci3n asistida por la unidad durante la tarde.

- Si no tolera realizaremos sedestación e intentar deambulación durante la tarde.
- Mantener medias compresivas.
- Heparina según pauta médica.

6.5.3 GRUPO CONVENCIONAL

Aquellos pacientes asignados al grupo control recibirán el manejo Peroperatorio habitual hasta la fecha definido por:

1. Información y valoración preoperatoria exclusivamente por equipo quirúrgico y de anestesia.
2. Preparación colónica mecánica anterógrada mediante solución oral de Fosfato monosódico dihidratado, Fosfato disódico dodecahidratado (Fosfosoda®) y retrógrada mediante enemas.
3. Premedicación ansiolítica preoperatoria según criterio de anesestesiólogo, con uso habitual de benzodiazepina de larga duración la noche anterior a la cirugía.
4. Dieta absoluta a sólidos y líquidos desde la noche anterior a la cirugía (mínimo 8 horas).

5. El manejo anestésico intraoperatorio se realizará según protocolo establecido por la unidad de anestesiología en cirugía mayor oncológica, pudiendo ser general o combinada a criterio del anestesiólogo.

6. En resecciones de recto y/u omentectomía, se colocará de forma sistemática sonda nasogástrica. Se mantendrá al paciente con sonda nasogástrica, dieta absoluta y sonda vesical hasta inicio de peristaltismo definido como presencia de ruidos hidroaéreos o ventosidades. Tras retirada de sonda nasogástrica inicio de tolerancia oral con dieta líquida y progresión escalonada de tolerancia según criterio del facultativo responsable de planta de hospitalización.

8. La analgesia postoperatoria se realizará con analgésicos no opioides y opioides mayores según protocolo analgésico del hospital vigente en el momento del estudio.

6.5.4 CRITERIOS DE ALTA

Se considerarán criterios de alta comunes e idénticos para ambos grupos:

- No presentar ningún tipo de complicación postoperatoria activa.
- Expulsión de gases y/o heces.
- Analgesia oral suficiente.
- Independencia para actividades básicas vida diaria (deambulación alimentación, aseo, etc.) o estado basal previo al ingreso.
- Haber tolerado tres o más comidas sólidas (dieta basal).
- Mostrarse de acuerdo con el alta.
- En pacientes portadores de estoma, débito controlado.

6.5.5 SEGUIMIENTO AMBULATORIO

Se realiza un seguimiento postoperatorio idéntico en ambos grupos, programándose las visitas de control post cirugía habituales en consultas externas de Ginecología Oncológica, registrándose en cada una de ellas la evolución clínica de la paciente y la aparición de complicaciones. Tales visitas se realizarán salvo complicación a los 10 y 30 días del alta (+/- 10 días), siguiendo posteriormente el control oncológico habitual ya fuera de estudio. En caso de reingreso durante estos primeros 30 días post intervención se recoge motivo y fecha del mismo y se realiza

un seguimiento de la estancia hospitalaria, pruebas complementarias, complicaciones y costes que se derivaren del mismo.

Desde el 2016 la enfermera gestora de casos pasó en el seguimiento post quirúrgico tardío (> 30 días) a las pacientes del grupo ERAS una encuesta de calidad de vida adaptada a partir de la publicada en la Guía RICA del GERM(109)(ANEXO12).

6.5.6 ABORDAJE QUIRÚRGICO

El abordaje quirúrgico se determinó en base a la extensión de la enfermedad y no se vio influenciado por la asignación a uno u otro grupo de intervención.

1. Vía laparoscópica

Esta vía se utilizó de forma inicial en el mismo acto quirúrgico para las pacientes con alta sospecha de no poder realizar una cirugía completa tras el estudio de extensión por imagen, serológico y exploración física preoperatoria.

El material empleado para la realización de la laparoscopia fueron 3 ó 4 trócares (1 ó 2 trócares de 11-12mm de diámetro y otros 2 ó 3 de 5mm), una aguja de Veress, una óptica de 30º, una fuente de luz y un aparato de insuflación de CO2.

El puerto de entrada para la introducción de la óptica laparoscópica fue el área periumbilical o subcostal izquierda en las pacientes con sospecha de cuadros adherenciales secundarios a cirugías previas o tumor, con una incisión vertical en la

línea media para poder proseguir con la laparotomía media en los casos en los que se optó por la citorreducción.

Las biopsias fueron extraídas embolsadas a través del trócar de 12mm, en los trayectos de los orificios se vertió una solución de povidona yodada diluida con suero fisiológico. Se cerraron con vicryl del 0/0 los orificios de trócares superiores a 10mm.

En aquellos casos que por criterios radiológicos se sospechaba posible extensión pleural de la enfermedad se complementaba la estadificación laparoscópica con la realización en el mismo acto quirúrgico de una toracoscopia asistida por video (VATS), procediéndose a la toma de biopsias.

Las pacientes no tributarias de recibir abordaje laparotómico tras la valoración laparoscópica se excluyeron del estudio. Su manejo posterior fue según protocolo habitual en cirugía laparoscópica.

2. Vía laparotómica

Todas las pacientes incluidas en el análisis final del estudio fueron sometidas a una laparotomía media xifopúbica.

Se utilizó un separador tipo omni-tract para la correcta exposición del campo quirúrgico.

La estadificación quirúrgica incluyó:

- Citología peritoneal de la ascitis o de los lavados peritoneales del fondo de saco de Douglas, de ambas gotieras paracólicas y de ambos espacios diafragmáticos.
- Exploración del grado de afectación tumoral y del compromiso de estructuras viscerales para poder determinar el grado de reseccabilidad.
- Biopsia peroperatoria de la masa anexial para la confirmación histológica de malignidad. En casos de difícil acceso a la masa (pelvis congelada o cuasi congelada) se remite biopsia peroperatoria de implantes peritoneales.
- Histerectomía total con doble anexectomía.
- Linfadenectomía ilíaca bilateral y para aórtica en los casos de citorreducción primaria.
- Omentectomía total.
- Biopsias peritoneales múltiples de la cavidad abdominal y área diafragmática.
- Exéresis-biopsia de zonas de adherencias gruesas y/o de cualquier zona sospechosa de implante tumoral.
- Apendicectomía (En tumores de tipo mucinoso).
- Colectomía.

A las pacientes en las que la extensión tumoral afectaba a otras estructuras intraabdominales se les realizó uno o varios de los siguientes procedimientos para conseguir la citorreducción primaria: Pelvi-peritonectomía; Exenteración posterior modificada (incluye pelvipertonectomia con exéresis en bloque de útero ,anejos y recto sigma); Peritonectomía/stripping diafragmática; Resección en bloque de recto-sigma; Esplenectomía; Gastrectomía parcial; Hepatectomía parcial, Resección parcial de colon afectado por tumor con anastomosis primaria o derivación del tránsito intestinal (ileostomía/ colostomía); Resección de intestino delgado; Linfadenectomía inguinal; resección de cualquier tejido tumoral extirpable.

En los casos de recidiva se actuó excisionalmente sobre la masa tumoral.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron el bisturí frío, la electrocirugía (monopolar o sistemas de sellado de vasos) y material de sutura mecánica para las resecciones intestinales:

- Sistema de grapas para la anastomosis gastrointestinal (GIA ®) con doble hilera de grapas de 3,8 mm de titanio y sistema de corte automático, de 60-80 mm de ancho, recargables.

- Gas Argón para coagulación de parénquima hepático

- Toracoabdominal Reticulator/Contour[®] con doble sistema de grapas de 4,8 mm de titanio y 55 mm de ancho, empleado para la sección distal del recto.
- Premiun plus CEEA[®] (circular end-to-end anastomosis) con dispositivo circular de grapas para la anastomosis término-terminal intestinal con corte incorporado. El sistema de grapas es de 4,8 mm de titanio y generalmente se utilizan diámetros de 25, 29 ó 31 mm. Están indicados para anastomosis término-terminal de sigma con el recto en la resección en bloque del recto-sigma.
- Purstring[®] coloca una hebra circunferencial de sutura quirúrgica trenzada irreabsorbible de poliéster 2-0, o de nylon monofilamento 2-0, sujeta con grapas de acero inoxidable para la sección intestinal.
- Refuerzo manual de la anastomosis colorrectal con Monocryl[®] 3/0.
- Refuerzo control hemostático con sellantes vasculares tipo Surgiflo[®]; Veriset[®] o TachoSil[®].

6.5.7 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Las pacientes tributarias de quimioterapia neoadyuvante recibieron carboplatino con paclitaxel en régimen de 21 días con control analítico y radiológico al final del tercer ciclo o cuarto para valorar la respuesta y establecer la indicación quirúrgica. La dosis la del carboplatino fue de 5 a 7,5 del área bajo la curva (AUC) y la dosis estándar para el paclitaxel es de 175 mg/m² administrado durante 3 horas cada tres semanas.

Si se obtuvo una respuesta parcial o total (serológica y/o radiológica) se procedió a una segunda laparoscopia exploradora/VATS y si la evaluación fue satisfactoria para una correcta citorreducción se realizó en el mismo acto quirúrgico la cirugía de intervalo. Posteriormente se continuó administrando el resto de ciclos de quimioterapia tras haber realizado la cirugía. En el caso de que las pruebas serológicas y radiológicas mostraran una persistencia del mismo grado de afectación de la enfermedad a los 3-4 ciclos, se continuó con 2-3 ciclos más de quimioterapia y se procedió de nuevo a la evaluación al finalizar los 6 ciclos. En caso de respuesta que permitiese una citorreducción completa se procedió a la cirugía de intervalo y en caso de no respuesta, se desestimó la cirugía y la paciente continuó con el tratamiento quimioterápico de segunda línea.

6.6 VALORACIÓN DE LA COMPLEJIDAD QUIRÚRGICA

Para la clasificación de la complejidad quirúrgica de los procedimientos realizados en las pacientes incluidas el estudio se utilizó el sistema de puntuación diseñado y validado por Aletti y colaboradores (195). El denominado *Surgical Complexity Score* (SCS) atribuye un valor a cada uno de los procedimientos quirúrgicos realizados para posteriormente estratificar el valor final obtenido de la suma de cada uno de los ítems en 3 grados de complejidad quirúrgica: Baja (≤ 3); Intermedia (4-7); alta (>7).

TABLA X: Sistema SCS. Puntuación por procedimiento realizado y clasificación. Adaptada de Aletti 2007(195)

PROCEDIMIENTO	PUNTUACIÓN
Histerectomía-anexectomía	1
Omentectomía	1
Linfadenectomía pélvica	1
Linfadenectomía paraaórtica	1
Peritonectomía pélvica	1
Peritonectomía abdominal	1
Resección recto-sigma, anastomosis término-terminal	3
Resección colon	2
Stripping diafragmático	2
Esplenectomía	2
Resección hepática	2
Resección intestino delgado	1
Grupos de complejidad	
1 (baja)	≤ 3
2 (intermedia)	4-7
3 (alta)	>7

6.7 VALORACIÓN COMPLICACIONES

6.7.1 CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO

Para el registro de la gravedad de las complicaciones ocurridas en cada uno de los grupos se utilizó la escala de Clavien-Dindo (196) (TABLA XI).

La clasificación de Clavien-Dindo se basa en la terapia utilizada para corregir una complicación específica y sirve para clasificar una complicación de manera objetiva y reproducible. Consta de siete grados (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb y V). La introducción de las subclases a y b permite una contracción de la clasificación en 5 grados (I, II, III, IV y V) dependiendo del tamaño de la población observada o del foco de un estudio.

Las complicaciones que tienen el potencial de una discapacidad duradera después del alta del paciente (por ejemplo parálisis de un cordón de la voz después de la cirugía de tiroides) se destacan en la clasificación actual mediante un sufijo ("d" para discapacidad). Este sufijo indica que se requiere un seguimiento para evaluar exhaustivamente el resultado y la calidad de vida a largo plazo relacionada.

TABLA XI: Clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Clavien modificada(196)

Grado I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
Grado III	Requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	Intervenciones que no requieren anestesia general.
IIIb	Intervenciones bajo anestesia general.
Grado IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (incluidas complicaciones del sistema nervioso central).
IVa	Disfunción de un único órgano.
IVb	Disfunción multiorgánica.
Grado V	Defunción del paciente.
Sufijo <d>	En pacientes que presentan una complicación que requerirá seguimiento tras el alta para su completa evaluación, el sufijo «d» (disability) se añade al grado de complicación

6.7.2 COMPREHENSIVE COMPLICATION INDEX (CCI)

La clasificación de Clavien-Dindo es el sistema más utilizado en la literatura para comparar y clasificar las complicaciones sin embargo presenta algunas limitaciones. La tabulación completa de complicaciones múltiples es engorrosa para los lectores, y en la mayoría de los estudios solo se informa el grado más alto de complicaciones. Por lo tanto, la clasificación de Clavien-Dindo puede no representar el espectro completo de la morbilidad postoperatoria y puede subestimar la carga en muchos estudios. Además, las comparaciones de pacientes con más de 1 complicación son difíciles.

Con el objetivo de superar estas deficiencias se ha desarrollado el *Comprehensive Complication Index* (CCI), integrando en una sola fórmula todas las complicaciones registradas ponderadas según su gravedad. Este índice se basa en la clasificación de Clavien-Dindo y resume el curso postoperatorio con una nueva escala de morbilidad que varía de 0 (sin complicaciones) a 100 (muerte). El CCI ha sido validado en múltiples estudios como una herramienta útil para establecer comparaciones respecto a la morbilidad (197).

En el presente estudio se utilizó la herramienta de cálculo online de CCI gratuita (https://www.assessurgery.com/about_cci-calculator/) para obtener y comparar la carga de morbilidad postoperatoria entre los dos grupos (198).

6.8 ESTUDIO DE COSTES

El estudio de costes se desarrolló en colaboración con la dirección de Sistemas de la Información del Hospital Vall d'Hebron, a cargo de la Dra. Yolima Cossio Gil, con acceso y experiencia en el manejo de los datos actualizados de gestión y gasto hospitalario.

Se realizó un estudio descriptivo basado en los resultados obtenidos en el estudio clínico. Dicho estudio calcula los datos de costes del estudio clínico y utiliza un modelo de simulación, extrapolando los resultados a la incidencia de cáncer de ovario de Cataluña. Inicialmente se calculó el coste del programa ERAS, tanto su implementación el primer año, como su mantenimiento anual. Los Costes de la Implementación del programa ERAS incluyo: Costes fijos en recursos humanos (coordinador, Gestor de datos, Gestora de casos) y Costes variables (Consulta de nutrición prequirúrgica, Material educativo, Bebidas de Carbohidratos, Ahorro en Sondas-SNG, Ahorro en enemas de preparación). El análisis es coste por paciente, incluye precio de estancia (se imputa una media de medicación, prestaciones, laboratorio), precio de intervenciones y reintervenciones, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Reingresos. Se asumió una incidencia de cáncer de ovario de 100 a 200 pacientes por año y por tanto se realizó el cálculo para 3 escenarios: con una incidencia de 100, de 150 o de 200 pacientes por año. Se calcularon los costes de la estada por día mediana (inicial y de reingreso) y de sus percentiles 25 y 75 para las

pacientes de programa ERAS y Convencional y se extrapolaron los resultados par a los 3 escenarios mencionados.

Seguidamente, se realizó un Análisis de Sensibilidad de las diferencias, donde se restó el coste de estancias medianas entre el grupo con Manejo Convencional y las tratadas con el protocolo de Recuperación Intensificada (ERAS), utilizando los supuestos de la mediana y de sus percentiles; y se calculó el Retorno de la Inversión/Ahorro Neto, con la diferencia de los Costes menos los ahorros; se halló el Retorno de Inversión (ROI) dividiendo el ahorro bruto, por costes del programa anual.

6.9 ESTADÍSTICA

6.9.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

A partir de los datos obtenidos de la revisión de los casos de cáncer de ovario de nuestro centro en el periodo anterior (2010-2014) se estableció que la estancia mediana tras manejo quirúrgico convencional en ese periodo había sido de 12 días. Con una desviación típica de 6 días, es decir un coeficiente de variación de 0.5. La reducción de la estancia hospitalaria post cirugía a 8 días tras protocolo ERAS supondría una reducción del 33.3% en estancia mediana. Suponiendo una proporción de asignación 1:1, se calculó que se necesitarían un mínimo de 100 mujeres evaluables (50 en cada grupo) para garantizar una potencia del 80% para

detectar una disminución de la estancia del 33.3%. Se asumió un número de pérdidas durante el seguimiento del 10% por lo que se calculó que sería necesario aleatorizar un total de 110 pacientes. Se previó el desarrollo de un análisis intermedio en N=50 utilizando el nivel de significación estadística según la función de O'Brien-Fleming y un error tipo I del 5%. Así se establecieron como criterios de parada prematura del estudio el hallazgo de diferencias con un nivel nominal de alfa de 0.0027 y de 0.010395 en la variable principal (estancia hospitalaria).

6.9.2 ALEATORIZACIÓN

Personal de la unidad de bioinformática del hospital, cegados al estudio, generaron mediante un programa informático números de asignación aleatoria a cada uno de los grupos que se codificaron en sobres sellados seriados. A los pacientes se les entregaba por estricto orden de asignación un sobre cerrado y sellado en la valoración pre quirúrgica siendo en función del mismo asignados al grupo de ERAS o grupo de Manejo Convencional.

6.9.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se diseñó una base de datos informatizada y codificada para registrar las variables sociodemográficas, las variables a estudio y las variables resultado del estudio

El acceso a la base de datos estaba restringido a los investigadores principales del estudio.

A cada paciente se le asignó un código identificador, el cual se utilizó para la correlación con las variables recogidas en la base de datos garantizando en todo momento la confidencialidad de la información.

Una vez realizada la aleatorización se recogieron de forma prospectiva el conjunto de datos de interés. Entre los datos recogidos se incluyen:

Variables Clínicas:

- Identificadores del paciente
- Datos epidemiológicos (Edad, peso, Talla, IMC, Antecedentes médicos, Antecedentes quirúrgicos, consumo de tóxicos, medicación concomitante. ECOG; ASA, Índice Comorbilidad Charlson) (ANEXO 13).
- Datos estudio diagnóstico: marcadores tumorales Ca 125, CEA19.9, hemoglobina y hematocrito prequirúrgicos, albúmina, creatinina.
- Datos de la Cirugía: Indicación quirúrgica y fecha de intervención, tipo de intervención, vía de abordaje, complejidad intervención (SCS), Tipo de anestesia, identificador codificado de cirujano principal y anestesiólogo de referencia en la intervención.

Variables Resultado

Variable Resultado Principal:

- Estancia mediana hospitalaria: Días totales de ingreso (se diferenció ingreso en planta de hospitalización y UCI).

Variables Resultado Secundarias

- Variables resultado cirugía: Consecución de cirugía óptima, Complicaciones, Tiempo quirúrgico, Sangrado estimado, transfusiones.
- Evolución postoperatoria en planta: Aparición de complicaciones en los primeros 30 días postquirúrgicos y gradación de las mismas en base a la clasificación de Clavien-Dindo y CCI. Reintervención, Duración NPT, necesidad de TC post quirúrgico.
- Cumplimiento del protocolo: tiempo a tolerancia Oral, movilización, retirada sonda vesical, retirada catéter peridural, uso y retirada sonda nasogástrica, tipo analgesia utilizada.
- Reingresos (Motivo, Días totales de ingreso e intervenciones derivadas).
- Muerte: tiempo y causa.

6.9.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se ha efectuado un análisis descriptivo de las variables por medio de tablas de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas y medias, mínimo, máximo y medianas, percentiles 25 y 75 para las variables cuantitativas. Los datos se expresan como media y desviación estándar para variables con distribución normal y como mediana y rango para variables cuya distribución se apartó de normalidad. Las variables fueron testeadas para normalidad usando el Prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Para variables cualitativas se utilizaron chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas variables, análisis de varianza o prueba de Kruskal-Wallis. Se realizó un modelo de análisis binomial para correlación entre cumplimiento del protocolo y estancia hospitalaria predicha. Se utilizó el programa STATA® 13.1 (StataCorp; College Station, TX, USA) para el análisis estadístico. El análisis estadístico ha sido desarrollado por la unidad de bioinformática del VHIR bajo la dirección del doctor Santiago Pérez-Hoyos.

7. ASPECTOS ÉTICOS

7. Aspectos éticos

Las pacientes tributarias de ser incluidas en el estudio fueron informadas debidamente, y se obtuvo la firma por parte de las pacientes a través de un Consentimiento informado (CI) y Hoja de información del paciente (HIP) específicos aprobado previamente por el Comité Ético y de Investigación Clínico del Hospital Universitario Vall Hebrón (ANEXOS 1 y 2).

El Comité tanto en su composición cumple con las normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004 y la declaración de Helsinki.

El protocolo del estudio se publicó en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) previo al inicio del reclutamiento en junio 2014 (NCT02172638) y se ha ido actualizando su evolución de forma periódica hasta su conclusión.

8. RESULTADOS

8. Resultados

Entre Junio 2014 y Marzo 2018 se reclutaron un total de 110 pacientes siendo excluidas del análisis final 11 pacientes en las que no se realizó laparotomía tras la inclusión por diferentes motivos (4 tumor irreseccable, 6 intervención laparoscópica y 1 episodio de miocardiopatía de Takosubo previo a ingreso quirúrgico)(Figura 29).

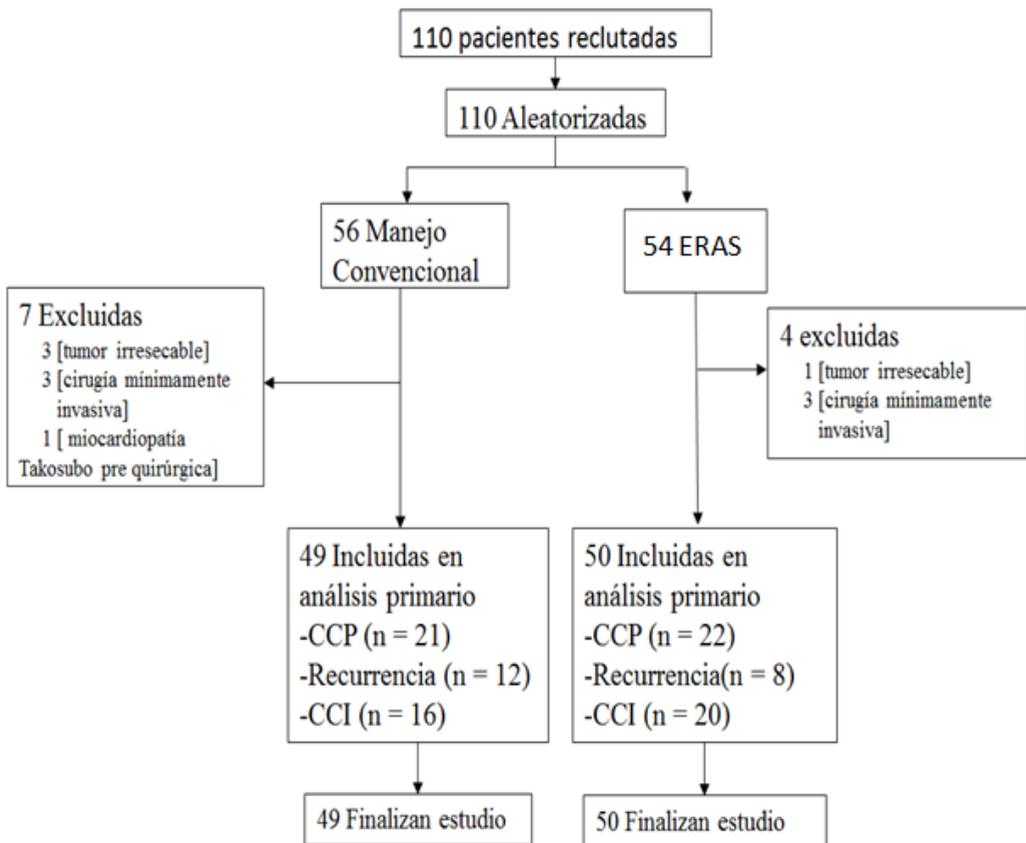


Figura 29: Esquema de reclutamiento estudio PROFAST.

8.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN

Los dos grupos fueron mayoritariamente homogéneos y comparables respecto a las características epidemiológicas principales (TABLA XII).

TABLA XII: Características demográficas

	MC n = 49	ERAS n = 50	Total n = 99	P
Edad, media (SD)	57.24 (12.98)	57.8 (12.28)	57.53 (12.57)	0.86
IMC (kg/m ²), mediana(rango)	25 (22.1–28.2)	26.2 (23–29)	26 (22–28)	0.23
Fumadora (n,%)	10 (20)	5 (10)	15 (15)	0.14
Cirugía abdominal previa (n, %)	39 (80)	40 (80)	79 (79)	0.95
CC index, media (SD)	3.77 (1.5)	4.19 (1.83)	3.98 (1.68)	0.28

Abd, abdominal; IMC: índice masa corporal; CC index, Charlson comorbidity index; MC, Manejo convencional; ERAS, enhanced recovery after surgery; SD, standard deviation

La edad media al diagnóstico fue de 57 años para ambos grupos. De las 99 pacientes 19 (19.2%) tenían una edad superior a los 70 años en el momento del diagnóstico, 9 en el grupo de MC y 10 en el grupo ERAS. La paciente de mayor edad incluida tenía 83 años y fue asignada aleatoriamente al grupo de MC en el contexto de cirugía de intervalo.

Los datos demográficos de las pacientes incluidos el índice de masa corporal (IMC), los antecedentes de cirugía abdominal previa y el índice de comorbilidad de Charlson (ajustado a edad) fueron similares entre ambos grupos.

Respecto al IMC, 17 (17.1%) pacientes presentaban un IMC superior o igual a 30 Kg/m² en el momento de la inclusión, 10 en el grupo ERAS y 7 en el grupo de MC. El mayor IMC registrado fue de 47.6 Kg/m² y correspondió a una paciente de 67 años aleatorizada a manejo convencional en el contexto de citorreducción primaria.

En el otro extremo solamente 4 pacientes presentaban valores de IMC inferiores a 18.5 Kg/m² y ninguna presento valores < a 15 Kg/m², siendo el menor valor de IMC registrado de 16.46 correspondiente a una paciente del grupo de MC de 32 años tributaria de cirugía de citorreducción primaria.

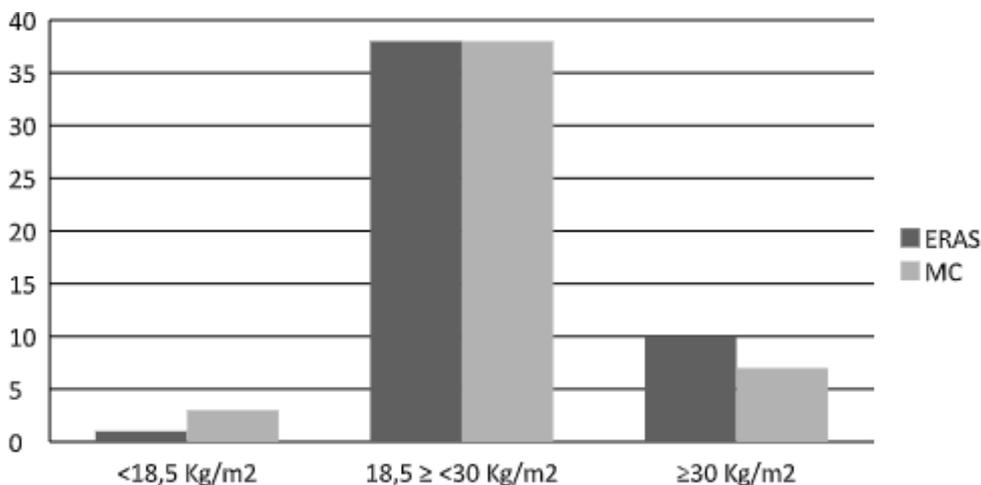


Figura 30: distribución índice masa corporal (IMC) ERAS/manejo convencional (MC)

Se realizó un subanálisis de los resultados en función del IMC de las pacientes (<30 vs ≥30) no hallándose diferencias estadísticamente significativas respecto a ninguna de las variables representativas evaluadas (TABLA XIII).

TABLA XIII: Análisis resultados en función de IMC

Variable	IMC <30(81)	IMC ≥30(17)	p
Estancia total(días);mediana(rango)	8 (6-11)	8(6-15)	0.92
Tiempo Quirúrgico(minutos);media(rango)	300(240-330)	300(270-330)	0.78
Pérdida hemática(cc); mediana(rango)	400(200-500)	400(200-800)	0.37
Tumor Residual; n(%)	TR=0cm	67(82.7)	0.24
	TR >0-<1	13(16)	
	TR ≥1cm	1(1.2)	
Reingreso, n(%)	11(13.6)	2(11.8)	1
Reintervención	7(8.6)	2(11.7)	0.65
CCI; media(sd)	28.25(22.2)	31.97(25.97)	0.47

CCI: comprehensive complication index

La tasa de tabaquismo en las pacientes del grupo Convencional fue del 20.4% mientras que en el grupo control fue del 10%(p=0.14), no obstante la media de cigarrillos día en las pacientes fumadoras fue de 11(6-20) en el grupo de MC y de 20(15-20) en el grupo ERAS (p=0.24), ninguno de los dos parámetros se definieron como estadísticamente significativos en el análisis.

Por el contrario sí que se hallaron diferencias basales significativas entre los dos grupos respecto a la puntuación en la escala funcional ECOG prequirúrgica y la valoración de riesgo anestésico ASA.

Las pacientes con una puntuación en la escala funcional ECOG ≥ 2 representaban el 34% de las pacientes en el grupo ERAS mientras que en el grupo convencional solamente representaban el 10.2% ($p=0.026$). De forma similar fueron identificadas por el equipo de anestesia en la valoración preoperatoria como ASA 3 el 75.5%(37) de las pacientes asignadas al grupo ERAS, mientras que en el grupo Convencional recibieron dicha clasificación el 53.06%(26) de las pacientes ($p=0.0259$), recibiendo el resto una puntuación ASA inferior. No se reclutaron en el estudio pacientes con ECOG >3 ni con ASA >3 puesto que de entrada no se consideraban aptos para someterse a una citorreducción laparotómica electiva (Figuras 31 y 32).

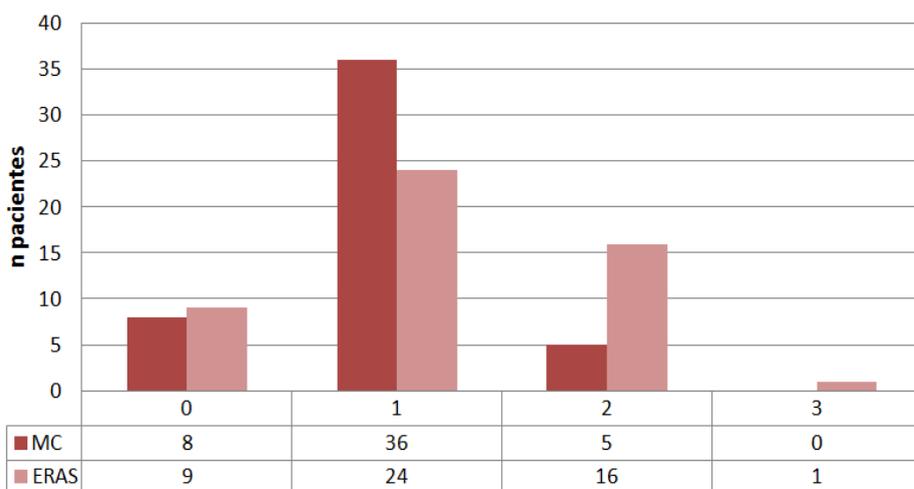


Figura 31 Distribución de pacientes en cada grupo según ECOG (Eastern cooperative Oncology Group performance status).

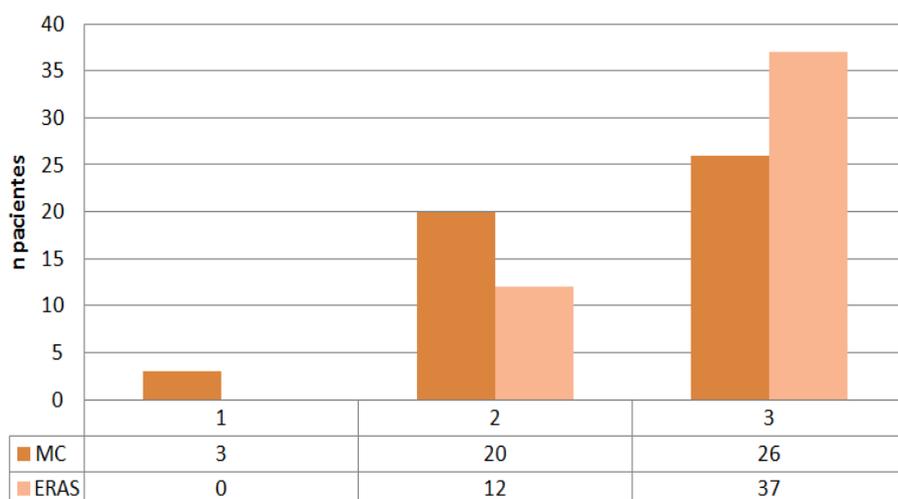


Figura 32 Distribución de pacientes en cada grupo según ASA (American Society of Anesthesiologists Classification of Physical Health).

8.2 ANALITICA PREQUIRÚRGICA

Los dos grupos resultaron homogéneos en cuanto a valores analíticos previos a la cirugía, con una hemoglobina media pre intervención de 12 g/dl, una creatinina media de 0.72mg/dl un valor de albúmina sérica de 3.99g/dl (TABLA XIV).

TABLA XIV: Principales valores analítica preoperatoria.

	MC n = 49	ERAS n = 50	Total n= 99	P
Hb, media(SD)	12.33 (1.74)	12.05 (1.35)	12.19 (1.55)	0.34
Creatinina(mg/dl), media(SD)	0.73 (0.27)	0.71 (0.31)	0.72 (0.29)	0.23
Albumina sérica, media(SD)	3.91 (0.5)	4.07 (0.47)	3.99 (0.47)	0.15

Hb: hemoglobina g/dl; MC: manejo convencional; SD: desviación típica

De las 99 pacientes incluidas en el análisis final 13(26%) en el grupo ERAS y 11(22%) en el grupo MC presentaban valores de hemoglobina pre quirúrgica por debajo de 12g/dl.

Solamente 2 pacientes presentaros valores pre quirúrgicos de creatinina sérica superiores a 1.2 mg/dl, una en cada grupo de tratamiento.

Similarmente, sólo 4 paciente presentaron valores de albúmina sérica inferior a 3 g/dl, dos en cada grupo de asignación, y ninguno por debajo de 2.5 g/dl.

Respecto a los marcadores tumorales estudiados.

CA-125:

De las 99 pacientes 31 (31.3%) presentaban un Ca 125 <35 U/ml en el momento de la indicación quirúrgica, de estas 8 eran sospecha de recidiva por pruebas de imagen, 17 habían recibido quimioterapia neoadyuvante y 6 pacientes eran tributarias de cirugía de citorreducción primaria (CCP). De estas 6 pacientes con indicación de CCP y Ca125 <35UI/ml al diagnóstico inicial solamente 1 presentó una histología benigna al diagnóstico anatomopatológico definitivo (leiomioma bizarro), 2 pacientes fueron estadios iniciales (<IIB) tras estadificación quirúrgica completa y los otros 3 fueron histologías diferentes a CSAG (endometrioides, Yolk sac, tumor mülleriano mixto).

Ca 19.9:

18 pacientes (18.2%) presentaron valores de Ca 19.9 elevados (≥ 37 U/ml). De estas 4 tenían valores normales de Ca 125, correspondiendo a 1 recidiva y 2 cirugías de intervalo por CSAG y 1 paciente tributaria de CCP por un tumor mülleriano mixto.

El índice Roma no se calculó de forma sistemática en nuestro centro hasta el 2017 por lo que no se incluye su resultado en el análisis final al no disponer del mismo en un porcentaje relevante de las pacientes.

8.3 ANÁLISIS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y RESULTADOS.

En la tabla XV se describen los grupos de pacientes según el tipo de cirugía y los procedimientos que se efectuaron en las pacientes del estudio.

TABLA XV : Características Intervención quirúrgica

Intervención quirúrgica	MC n = 49	ERAS n = 50	Total n = 99	P
Indicación IQ (n, %)				
CCP	21 (42%)	22 (44%)	43 (43%)	0.53
CCi	16 (32%)	20 (40%)	36 (36%)	
CR	12 (24%)	8 (16%)	20 (20%)	
SCS, media (SD)	7.63 (4)	7.12 (4)	7.37 (4)	1
Baja (≤ 3) (n)	6	11	17	0.43
Intermedia (4–7) (n)	17	16	33	
Alta (≥ 8) (n)	26	23	49	
TQ, min, media (SD)	287 (72.9)	288 (106.71)	288 (91.02)	0.756
PHIQ, ml, media (SD)	453 (330.6)	546 (560.3)	500 (461.23)	0.67
TR (n, %)				
Completa, 0 cm	39 (79%)	44 (88%)	83 (84%)	0.81
< 1 cm	9 (18%)	5 (10%)	14 (14%)	
≥ 1 cm	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	

SCS: Surgery Complexity Score, MC: manejo convencional, CCP: cirugía citorreducción primaria; CCi: cirugía citorreducción intervalo; CR: cirugía recidiva, PHIQ: pérdida hemática intraquirúrgica; TR: tumor residual

8.3.1 PARÁMETROS QUIRÚRGICOS SEGÚN INDICACIÓN EN CADA GRUPO.

ERAS-CCP

En el **grupo asignado a ERAS** se realizó cirugía citorreductora primaria (CCP) en el 44% de las pacientes. En el **grupo ERAS-CCP** el grado de cirugía completa (TR=0) fue del 90% (20/22), 4.5% obtuvo una cirugía con TR >0<1cm y otro 4.5% la cirugía

fue subóptima con un $TR \geq 1$ cm. El SCS medio para **ERAS-CCP** fue de 6.8. La mediana de tiempo quirúrgico fue de 300 minutos (180-780) y la mediana de pérdida hemática fueron 450cc (50-3500). El 50% recibieron cirugías de alta complejidad ($SCS \geq 8$), el 41% de complejidad intermedia ($SCS 4-7$) y el 9% de baja complejidad ($SCS < 4$).

ERAS-CCi

El 40% de las pacientes ERAS se sometieron a cirugía de intervalo tras 3 ciclos de quimioterapia, de estas el 80% (16/20) tuvieron una cirugía completa ($TR=0$) y 20% cirugía con $TR > 0 < 1$ cm. La media de SCS en este grupo fue de 7.8. El tiempo quirúrgico mediano fue de 300 min (150-525) y la pérdida hemática mediana 550cc (150-2000).

ERAS-Recidiva

Finalmente, 8 pacientes se intervinieron por recidiva en el grupo ERAS, consiguiéndose un $TR=0$ en el 100% de las pacientes intervenidas con un SCS medio de 1.75, un tiempo quirúrgico mediano de 180 minutos (120-320) y una pérdida hemática mediana de 200cc (100-400).

MC-CCP

En contraposición, en el grupo asignado a MC, se realizó cirugía citorreductora primaria en el 42% de las pacientes. En el **grupo MC-CCP** el grado de cirugía óptima completa (TR=0) fue del 76% (16/21), 19%(4/21) obtuvo una cirugía con TR >0<1cm y en el 4.7%(1/21) la cirugía fue subóptima con un TR≥1cm. El SCS medio para este grupo fue de 7.2. La mediana de tiempo quirúrgico fue de también de 300 minutos (150-480) y la mediana de pérdida hemática fueron 400cc (100-1500).

MC-CCi

El 32.65 % de las pacientes en el grupo de MC se sometieron a cirugía de intervalo, de estas el 75% (12/16) tuvieron una cirugía completa (TR=0) y el 25% cirugía con TR >0<1. La media de SCS en este grupo fue de 7.5, la mediana de tiempo quirúrgico fueron 300 minutos (200-420) y la pérdida hemática mediana de 500cc (100-1500).

MC-Recidiva

Finalmente, 12 pacientes se intervinieron por recidiva, consiguiéndose un TR=0 en el 83% (10/12) y TR >0<1 en el 17% restante con un SCS medio en este grupo de 5, un tiempo quirúrgico mediano de 225 minutos (120-340) y una pérdida hemática mediana de 300cc (120-340).

Al comparar los parámetros quirúrgicos en función de la indicación quirúrgica, independientemente del grupo de asignación, observamos que la cirugía por recidiva se relacionaba con un menor tiempo quirúrgico, una menor pérdida hemática intraquirúrgica y una menor necesidad de transfusiones que la indicación a CCP o CCI. No se identificaron con diferencias significativas en la tasa de citorreducción ni en la incidencia de complicaciones postquirúrgicas en base a la indicación si bien el grupo de CCP presentaba un CCI sensiblemente superior (TABLA XVI).

Tabla XVI : Características Intervención quirúrgica según indicación.

Indicación IQ	CCP n=43	CCi n=36	Recidiva n=20	p
SCS >4, n (%)	40(48.2)	34(40.9)	9(10.8)	<0.001
TQ, min, media (SD)	307 (95.7)	305.9 (73.9)	213 (71.7)	0.001
PHIQ, ml, media (SD)	557 (553.8)	552(423)	286 (172)	0.006
Nº CCHH IQ; n	14	21	1	0.003
TR; n (%)				
Completa, 0 cm	36 (83.2)	29 (80.5)	18 (90)	0.59
< 1 cm	3 (11.6)	7 (19.4)	2 (10)	
≥ 1 cm	2 (4.6)	0 (0)	0 (0)	
CCI, media(SD)	34.3(30.8)	26.5(15)	21.3 (7.5)	0.68

SCS: Surgery Complexity Score, TQ: tiempo quirúrgico (minutos) MC: manejo convencional, CCP: cirugía citorreducción primaria; CCi: cirugía citorreducción intervalo; CR: cirugía recidiva, PHIQ: pérdida hemática intraquirúrgica; TR: tumor residual; CCI: comprehensive complication index; CCHH: concentrado hemáticos.

8.3.2 COMPLEJIDAD DE LA CIRUGÍA

Globalmente no hubo diferencias entre el SCS medio en el grupo de MC (7.63) y ERAS (7.12) ($p= 0.55$) (TABLA XVII).

TABLA XVII: Procedimientos quirúrgicos por pacientes en cada grupo.

Protocolo Figo 1988	MC	ERAS	Total
Histerectomía+Doble anexectomía	38(77.5%)	41(82%)	79(79.8%)
Omentectomía	40 (81.63%)	44 (88%)	84 (84.85%)
Linfadenectomía pélvica	36(73.4%)	37(74%)	73(73.7%)
Linfadenectomía para aórtica	35 (71.43%)	34 (68%)	69 (69.7%)
Peritonectomía Pélvica	19(39%)	20(40%)	39 (39.9%)
Peritonectomía Abdominal	19(39%)	20(40%)	39 (39.9%)
Apendicectomía	15 (30.61%)	18 (36%)	33 (33.33%)
Otros Procedimientos			
Resección ID	5 (10.2%)	3 (6%)	8 (8.08%)
Resección Colon	16(33%)	12(24%)	28(28.3%)
Resecciones RS	23 (46.94%)	19 (38%)	42 (42.42%)
Esplenectomía	6 (12.24%)	3 (6%)	9 (9.09%)
Hepatectomía parcial	2 (4.08%)	3 (6%)	5 (5.05%)
Stripping Diafragmático	19(39%)	26(52%)	45(45.4)
SCS global, media (SD)	7.63 (4)	7.12 (4)	7.37 (4)

ID: intestino delgado; RS: Recto sigma; SCS: Surgery Complexity Score

La proporción de pacientes con resección de recto-sigma fue significativa en ambos grupos (46%vs 38%; $p= 0.36$) resolviéndose en casi la totalidad de los casos mediante anastomosis colo-rectal (90%) siendo excepcional la necesidad de derivación mediante colostomía (1 en convencional, 3 en ERAS).

8.4 ESTADIO FIGO

Respecto a la estadificación quirúrgica, el estadio FIGO al diagnóstico más frecuente fue el IIIC (40% en ambos grupos), no hallándose diferencias estadísticamente significativas en la distribución global ($p=0.27$) (Figura 33 y 34).

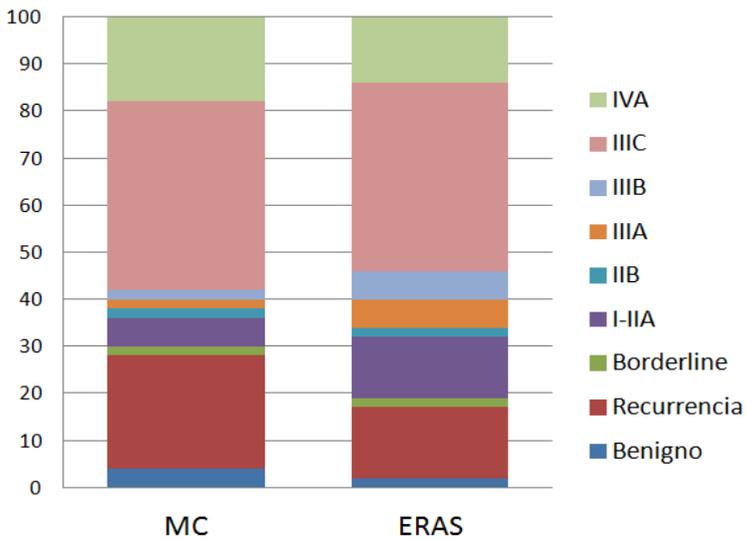


Figura 33: Distribución estadio FIGO (%).

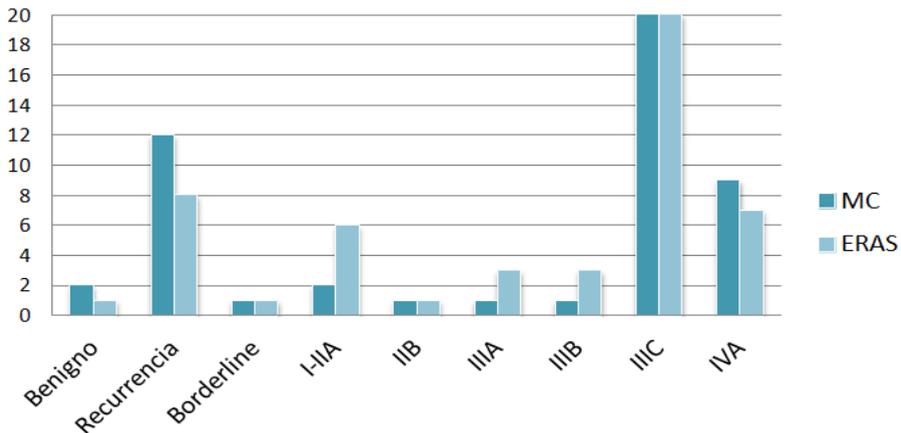


Figura 34: Distribución estadio FIGO (nº pacientes).

Resulta destacable que al analizar los resultados quirúrgicos en función del estadio FIGO, no se detectaron diferencias significativas entre pacientes con estadio \leq IIIA y aquellos con estadio \geq IIIB o recidivas (TABLA XVIII). A pesar de ello todas las muertes registradas en el estudio (4) ocurrieron en pacientes con estadios IIIC-IV.

Tabla XVIII: Resultados quirúrgicos según FIGO

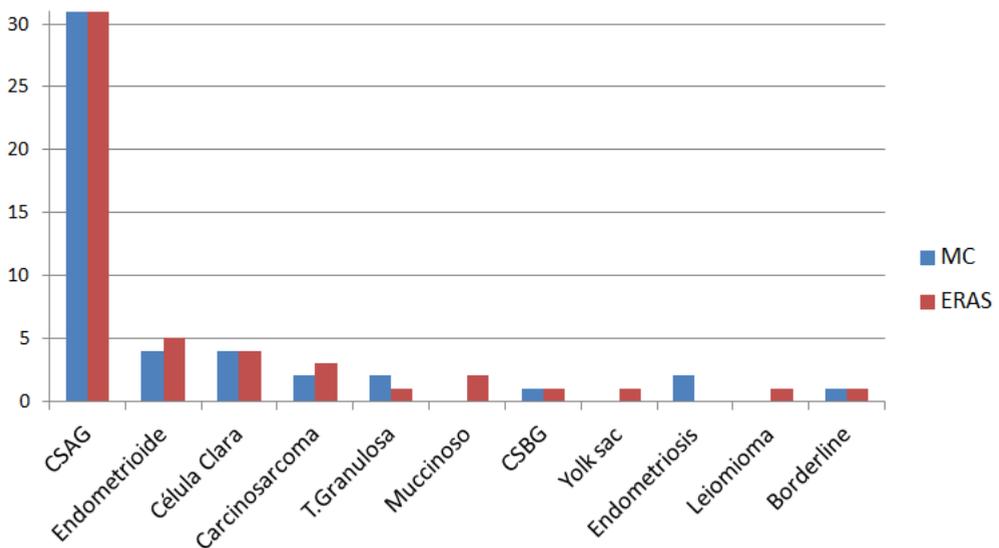
Variable	Benigno/ \leq IIIA N=19	IIIB-IV/Recidiva N=80	P
TQ, min, media (SD)	261 (44)	294 (98)	0.063
PHIQ, ml, media (SD)	350 (217.9)	536 (496)	0.09
TR (n, %)			
Completa, 0 cm	19 (100)	64 (80)	0.12
< 1 cm	0	14(17.5)	
\geq 1 cm	0	2 (2.5)	
Estancia total(días); mediana(rango)	7(5-8)	8(6-11)	0.06
Reingreso	2 (10.5)	11(13.7)	1
Reintervención	1(5.3)	8(10)	1
CCI; media (SD)	20.45(13.6)	30.56(23.9)	0.16

SCS: Surgery Complexity Score, PHIQ: pérdida hemática

Intraquirúrgica; TR: tumor residual. CCI: complication comprehensive Index

8.5 RESULTADO ANATOMÍA PATOLÓGICA

En 2 pacientes del grupo convencional y 1 del grupo ERAS el resultado final de la anatomía patológica fue de benignidad, concretamente en las 2 pacientes del grupo convencional el diagnóstico final fue en ambas de endometriosis mientras que en la paciente del grupo ERAS fue de leiomioma bizarro. Así mismo se incluyeron 2 casos de tumor borderline de ovario, uno en cada grupo (Figura 35). En todos los casos el informe anatomopatológico intraoperatorio no pudo descartar malignidad motivo por el cual se completó la cirugía de estadificación y no se excluyó a las pacientes del análisis final.



CSAG: carcinoma seroso alto grado. CSBG: carcinoma seroso bajo grado.

Figura 35: Diagnóstico histológico (nº pacientes) por grupo.

La histología más frecuente en ambos grupos fue el CSAG (62%), seguido del endometriode (9%) y Células claras (8%). El resto de histologías presentaron una incidencia entre el 1 y 4%.

8.6 ESTANCIA HOSPITALARIA

La asignación al grupo ERAS se relacionó de forma estadísticamente significativa con una reducción de la estancia mediana hospitalaria de 2 días respecto al grupo de manejo convencional [9 (7-12) vs 7 (5-9) $p= 0.099$] (Figura 36).

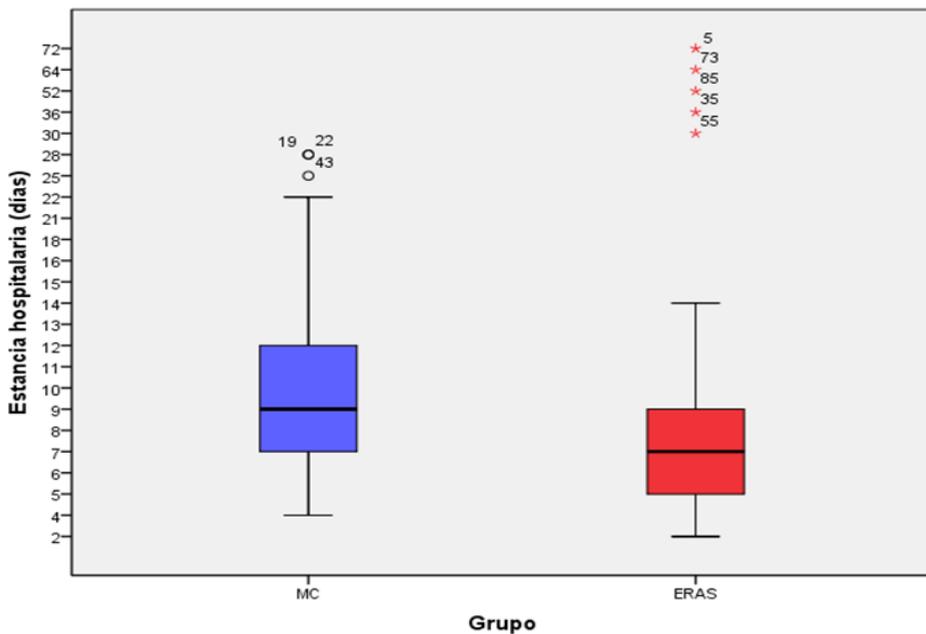


Figura 36: Distribución estancia hospitalaria (días) y casos extremos en cada uno de los grupos.

Requirieron ingreso en UCI 7 (14%) pacientes en el grupo ERAS y 2 pacientes en el grupo convencional (4.08%) ($p= 0.159$). Las principales causas de ingreso en UCI en ambos grupo fueron el shock hipovolémico por sangrado intraquirúrgico (44%) y el

shock séptico secundario a fallo sutura intestinal (44%). La mediana de días de ingreso en UCI fue de 20.5 (11-30) en el grupo de MC y 21(2-31) en el grupo ERAS.

8.7 MORBI-MORTALIDAD

8.7.1 CIRUGÍA E INGRESO PRIMARIO

Respecto a las complicaciones intraquirúrgicas, en ambos grupos se relacionaron más frecuentemente con lesiones vasculares y vesicales (TABLA XIX).

TABLA XIX: Complicaciones Intraquirúrgicas (N=17)

ERAS	3 lesiones vesicales(<i>sutura y catéter vesical prolongado</i>)
	5 lesiones vasculares (control hemostático quirúrgico)
	2 lesiones hepáticas (control hemostático quirúrgico)
MC	2 lesiones vesicales(<i>sutura y catéter vesical prolongado</i>)
	1 derrame pleural(drenaje pleural)
	2 lesiones vasculares (control hemostático quirúrgico)
	1 lesión nervio obturador (sutura)
	1 lesión intestinal (sutura)

65 pacientes presentaron algún tipo de evento adverso a en los primeros 30 días tras la cirugía, 35 en el grupo convencional (71%) y 30 en el grupo ERAS(60%). De estas, 22 pacientes presentaron complicaciones definidas como mayores (Dindo IIIA-IV) (TABLA XX y XXI).

No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a número de pacientes con complicaciones totales o mayores, incidencia de íleo paralítico o necesidad de transfusiones post cirugía. Tampoco se hallaron diferencias en cuanto al valor medio del CCI entre los dos grupos.

TABLA XX: Morbilidad

	Convencional n=49	ERAS n=50	Total n=99	p
Pacientes con Complicaciones, n (%)				
Intraquirúrgicas	7(14)	10(20)	17(17.1)	0.45
Postquirúrgicas <30d	35(71)	30(60)	65(65.6)	0.23
Pacientes con complicaciones Mayores (IIIA-IV)* n(%)	12 (24)	10(20)	22(22.22)	0.82
Complicaciones Postquirúrgicas: n (%)				
Dehiscencia sutura anastomótica*	1(2.04)	2(4)	3(3.03)	1
Hematoma abdominal*	2(4.08)	4(8)	6(6.06)	0.67
Abceso abdominal*	5(10.2)	4(8)	9(9.09)	0.74
TVP/TEP*	3(6.12)	0	3(3.06)	0.24
Pneumonía*	2(4.08)	1(2.04)	3(3.06)	1
Sepsis*	1(2.04)	4(8)	5(5.05)	0.36
Cardiovasculares				
Insuficiencia Cardíaca*	0	1(2)	1(1)	1
IAM*	0	1(2)	1(1)	1
Arritmia	1(2.04)	1(2)	2(2.02)	1
Neurológicas				
SD confusional agudo	1(2.04)	1(2)	2(2.02)	1
Crisis epiléptica	1(2.04)	0	1(2.04)	1
Íleo n (%)	15(30.6)	10(20)	25(25.25)	0.224
Transfusiones post cirugía n (%)	21(42.8)	24(48)	45(45.5)	0.6
DINDO , n complicaciones,				
I	13	12	25	0.77
II	29	32	61	0.07
IIIA	6	3	9	0.21
IIIB	4	5	9	0.55
IVB	2	7	9	0.21
V	2	2	4	1
CCI, media(SD)	26.73(20.55)	31.73(25.50)	28.9(22.83)	0.605

IMC: Índice Masa Corporal (kg/m²); ICC: Índice comorbilidad Charlson; p: p value, CCI: Comprehensive complication Index; TVP/TEP: trombosis venosa profunda/ tromboembolismo pulmonar

TABLA XXI: Descripción de complicaciones postquirúrgicas ERAS

I-II n=44

- Incluye 10 casos de Íleo Paralítico
- 20 transfusiones hematíes post cirugía

IIIA n= 3

- 2 Absceso abdominal(drenaje percutáneo)
- 1 Derrame pleural (toracocentesis)

IIIB n= 5

- 2 dehiscencia sutura RS (reintervención)
- 1 Sangrado abdominal (reintervención)
- 1 Absceso abdominal (reintervención)
- 1 Evisceración

IVB n=7

- 3 Shock Hipovolémico
- 4 Shock Séptico (2 fallo sutura RS, 1 foco Urinario,1 Absceso Abdominal)

V(muerte) n=2

- 2 Fallo multiorgánico 2º a shock séptico

Manejo Convencional

I-II n= 42

- Incluye 15 casos de Íleo Paralítico
- 20 transfusiones hematíes post cirugía

IIIA n= 6

- 1 Infección Herida quirúrgica (drenaje subcutáneo)
- 3 Derrames pleurales (toracocentesis)
- 2 Absceso Abdominal (drenaje percutáneo)

IIIB n= 4

- 1 Dehiscencia sutura RS (reintervención)
- 2 Sangrado intraabdominal (reintervención)
- 1 Fascitis necrosante HQ (desbridamiento amplio)

IVB n= 2

- 1 Shock séptico (fallo sutura RS)
- 1 Shock hipovolémico(lesión mesentérica)

V (muerte) n=2

- 1 Fallo multiorgánico 2º a shock séptico
- 1 Fallo multiorgánico 2º a shock hemorrágico

Como se aprecia en la tabla XXI el tipo de complicación más frecuente en ambos grupos fue de grado II en la escala DINDO, si bien hay que tener en cuenta que de estas, 40 corresponden a la necesidad de realizar transfusiones de hematíes en el postoperatorio para la corrección de anemia moderada-severa, en la mayoría de los casos sin que se hubiera registrado un episodio de sangrado agudo post-cirugía (figura 37).

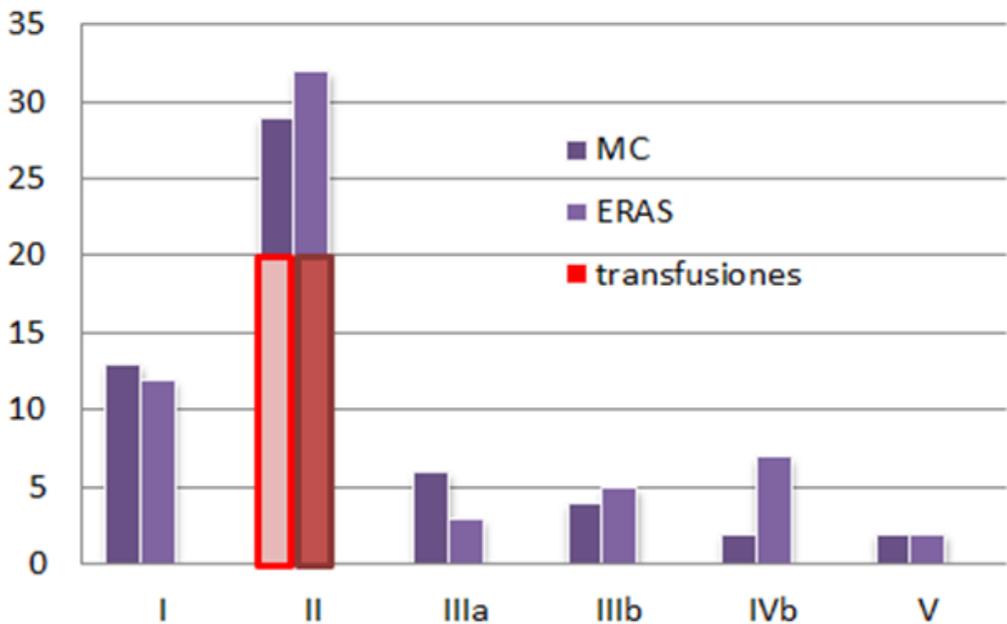


Figura 37: Distribución complicaciones según clasificación Clavien-Dindo y grupo. En rojo se identifican transfusiones.

8.7.2 REINTERVENCIONES

Requirieron ser reintervenidas un total de 9 pacientes, 5 en el grupo de manejo convencional y 4 en el grupo ERAS ($p=0.091$). Los desencadenantes fueron variados sin destacar en ninguno de los dos grupos una causa concreta (TABLA XXII).

TABLA XXII: Reintervenciones

	MC	ERAS	Total	p
Reintervención (n, %)	5 (10%)	4 (8%)	9 (9%)	0.091
Fuga sutura Recto-Sigma	1 (2%)	2 (4%)	3 (3%)	
Hemorragia abdominal	2 (4%)	1 (2%)	3 (3%)	
Absceso abdominal	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	
Fascitis necrosante	1 (2%)	0	1 (1%)	

8.7.3 REINGRESOS

En el estudio PROFAST se ha objetivado una reducción significativa en la tasa de reingresos en el grupo ERAS respecto al grupo de MC (6%vs 20%; $p=0.034$). Las causas que motivaron el reingreso son también variadas pero destaca sensiblemente el reingreso por cuadro de suboclusión intestinal. En ambos grupos el reingreso se produjo de media unos 7 días tras el alta hospitalaria ($p=1$). La mediana de días de estancia hospitalaria secundarios al reingreso registrados fue inferior en el grupo ERAS, sin poderse definir esta diferencia como

estadísticamente significativa debido probablemente al bajo número de casos (TABLA XXIII).

TABLA XXIII: Reingresos				
	MC	ERAS	Total	p
Reingreso (n, %)	10 (20%)	3 (6%)	13 (13%)	0.034
Infección HQ	2 (4%)	0	2 (2%)	
Derrame Pleural	1 (2%)	0	1 (1%)	
Suboclusión intestinal	3 (6%)	1 (2%)	4 (4%)	
Fuga sutura Recto-sigma	1 (2%)	0	1 (1%)	
Absceso abdominal	1 (2%)	0	1 (1%)	
Ascitis quillosa	1 (2%)	0	1 (1%)	
Disnea	0	1 (2%)	1 (1%)	
Pielonefritis Aguda	1 (2%)	0	1 (1%)	
Dolor abdominal (inespecífico).	0	1 (2%)	1 (1%)	
Días tras el alta; mediana(rango)	7(1-16)	7(3-13)	7(1-16)	1
Estancia Hospitalaria reingreso; mediana(rango)	6(4-27)	1(1-8)	5(3-13)	0.07

8.7.4 MUERTES

Se registraron 4 muertes durante el periodo de estudio, dos en cada grupo. En la tabla XXIV se detallan las características principales de las 4 pacientes.

Como se ha comentado previamente, resulta de especial interés constatar que todas las muertes se registraron en pacientes sometidas a cirugía citorreductora primaria y con estadios avanzados IIIC-IV. Adicionalmente todas ellas excepto una tenían una edad superior a los 70 años, y por su parte la paciente de menor edad presentaba obesidad mórbida. En todas ellas la complejidad quirúrgica fue elevada

con SCS >7. En el 75% no se pudo conseguir citorreducción completa y la causa más frecuente de muerte fue la instauración de un shock séptico secundario a fallo de sutura anastomótica colorrectal.

TABLA XXIV: Muertes

Grupo	Edad	IMC	ECOG	ICC	Indicación	FIGO	TQ(min)	SCC	TR(cm)	Causa	Días post IQ
MC	72	26,02	1	5,2	CCP	IIIc	360	16	≥1	Shock Séptico	54
MC	77	29,68	1	5,7	CCP	IVa	360	9	<1	Shock Hemorrágico	11
ERAS	59	37,90	2	7,0	CCP	IIIc	330	12	0	Shock Séptico	36
ERAS	71	29,00	1	5,0	CCP	IIIc	780	12	<1	Shock Séptico	67

IMC, índice masa corporal kg/m², ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale; ICC: índice comorbilidad Charlson, CCP: cirugía citoreductora primaria; TQ: tiempo quirúrgico (minutos); SCS: surgeyi complexity score(Aletti); TR: tumor residual.

8.8 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

La tasa de cumplimiento de cada uno de los elementos establecidos en el protocolo ERAS adaptado diseñado específicamente para el estudio PROFAST en base a las guías ERAS de cirugía colorrectal disponibles en el momento del inicio del estudio fue significativamente alto (>70%) y en conjunto se consiguió una tasa de cumplimiento del protocolo global del 92 % (Figura 38 y TABLAXXV).

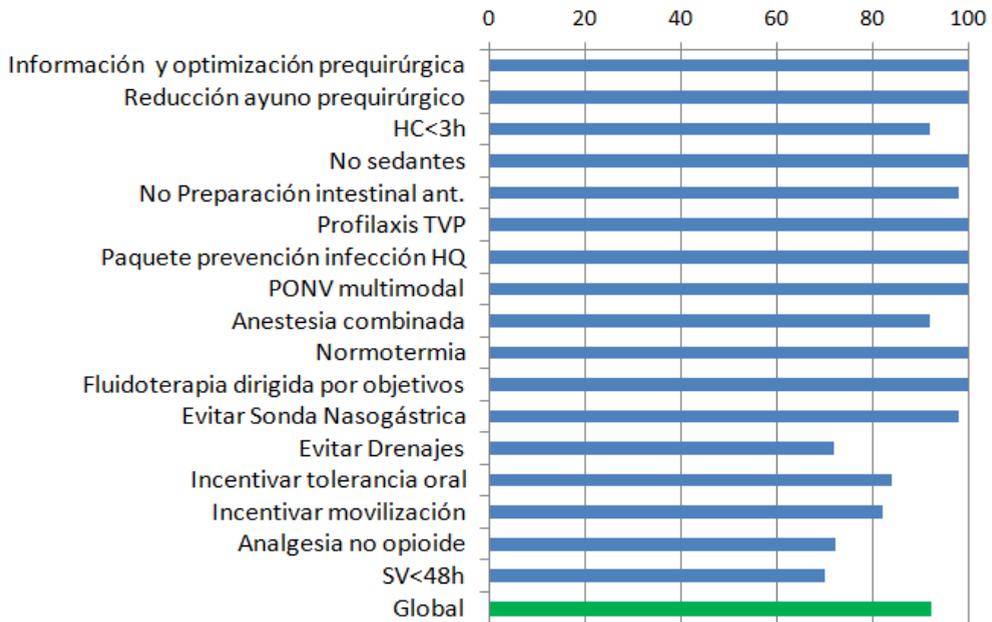


Figura 38: Cumplimiento (%) elementos protocolo ERAS-Ovario estudio PROAST.

TABLA XXV: Cumplimiento (%) elementos protocolo ERAS-Ovario estudio PROFAST.

Ítem	Descripción	% Cumplimiento
Preoperatorio		
Información y optimización prequirúrgica	Información, educación y asesoramiento específico y personalizado por parte de enfermera coordinadora casos.	100
	Optimización prequirúrgica: valoración y ajuste nutricional, corrección anemia, ajuste glucemia, recomendaciones cese tóxicos (tabaco, alcohol).	100
Reducción ayuno prequirúrgico	Ingesta ligera hasta 6h previas a cirugía	100
	Sobrecarga Hidratos carbono con Maltodextrina 30g, 3h previas a IQ	92
No sedantes	Evitar uso de Benzodiazepina larga duración en el preoperatorio como ansiolítico/sedante	100
Preparación intestinal	No preparación intestinal mecánica anterógrada, se mantiene enema rectal (Cassen®) a las 7am el mismo día de la cirugía	98
Profilaxis TVP	Enoxaparina en dosis profiláctica ajustada a peso y medias compresivas	100
Intraoperatorio		
Paquete prevención infección HQ	Profilaxis antibiótica, evitar rasurado, preparación campo quirúrgico solución clorhexidina.	100
PONV multimodal	Profilaxis náuseas y vómitos multimodal (dexametasona + ondansetron)	100
Anestesia combinada	general + epidural + protocolo anestésico específico.	92
Normotermia	Prevención activa de hipotermia mediante mantas de calor e infusión suero precalentado. Monitorización temperatura	100
Fluidoterapia dirigida por objetivos	Monitorización continua índice cardiaco, Volumen sistólico y resistencias vasculares(Sistema Vigileo Edwards)	100
Evitar Sonda Nasogástrica	Excepto casos de resección gástrica	98
Evitar Drenajes	Evitar colocación de drenajes, especialmente abdominales profilácticos	72
Postoperatorio		
Incentivar tolerancia oral	Tolerancia hídrica en REA (6-h PostIQ), protocolo tolerancia oral progresiva específico y dirigido por enfermería de planta.	84
Incentivar movilización	Protocolo movilización específico y dirigido des de día 0 post intervención, objetivo deambulación <72h.	82
Analgesia	Analgesia multimodal evitando uso opiáceos mayores	72
Retirada precoz SV	Retirada SV < 48 h	70
TVP: trombosis venosa profunda; HQ: herida quirúrgica; SV: sondaje vesical; REA: unidad de reanimación post quirúrgica		

Al analizar la asociación entre grado de cumplimiento y estancia hospitalaria mediante un modelo binomial negativo observamos como a mayor número de ítems del protocolo cumplidos menor es la estancia hospitalaria mediana registrada en las pacientes.

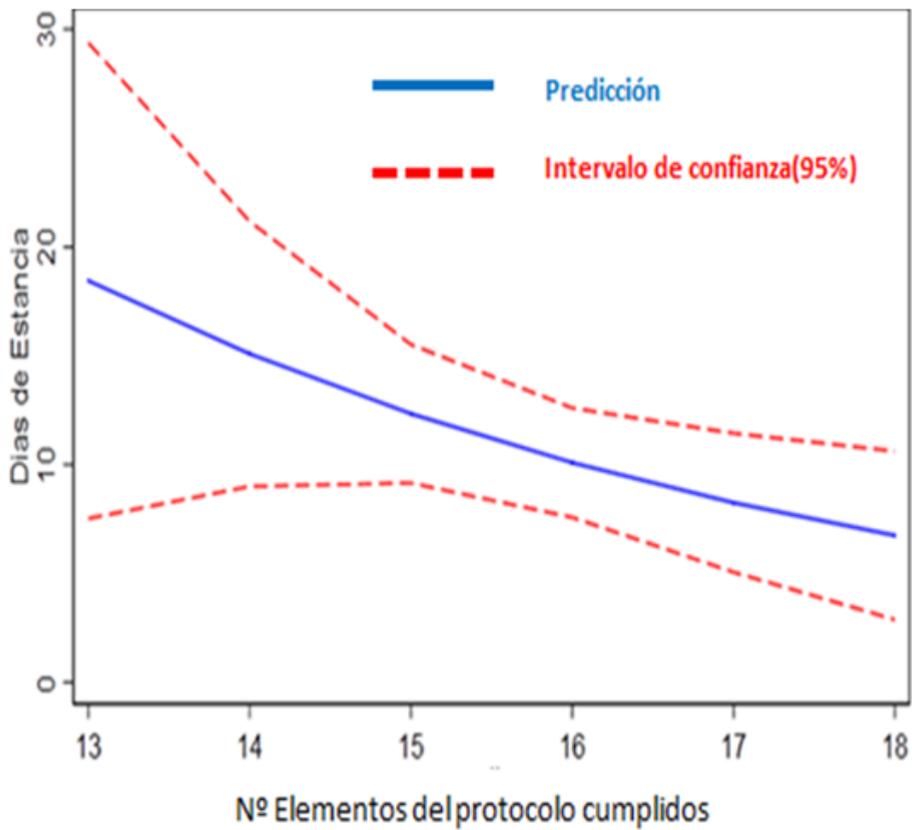


Figura 39: Representación modelo binomial nº elementos protocolo cumplidos/ predicción estancia hospitalaria (días).

Al considerar por separado los resultados de las pacientes con cirugías complejas (SCS>4), comparado con las pacientes con cirugías más sencillas (SCS≤4), vemos que el efecto del cumplimiento sobre la reducción de estancia hospitalaria es más marcado en las pacientes sometidas a cirugía de alta complejidad, pero es apreciable incluso en las pacientes de baja complejidad.

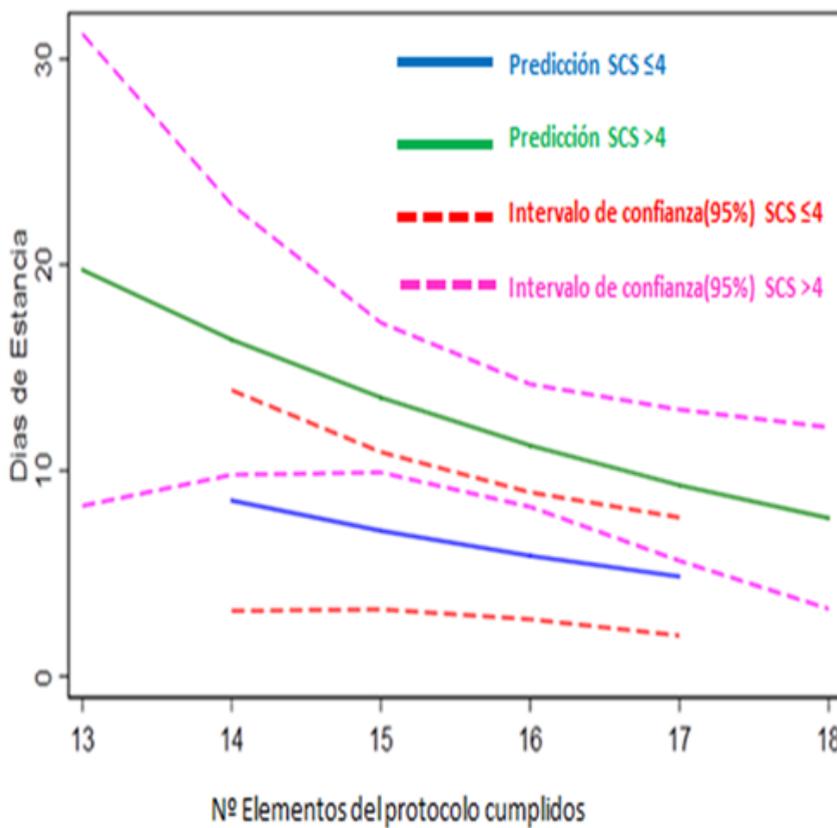


Figura 40: Representación modelo binomial nº elementos protocolo cumplidos/predicción estancia hospitalaria (días) en función de SCS (*Surgery Complexity Score*).

8.9 COSTES

El coste del programa ERAS, tanto su implementación el primer año, como su mantenimiento anual fue de 14.970 por 100 pacientes-año.

El análisis es **coste por paciente**, incluye precio de estancia (mediana de medicación, prestaciones, laboratorio), precio de intervenciones, reintervenciones, UCI y Reingresos, comparándose el gasto por cada línea de manejo Convencional vs ERAS, siendo la diferencia de las medianas de los costes en 849 euros menos por paciente tratado con el protocolo de ERAS (TABLA XXVI).

TABLA XXVI: Costes/paciente en cada grupo.

Mediana Costes(€) (rango)	Convencional (N=49)	ERAS (N=50)	Diferencia
Estancia+laboratorio +prestaciones	4547 (3604-7198)	3962 (2977-5362)	585
Ingreso UCI	33527 (16173-50880)	32820 (3914-58953)	707
Reintervenciones	1352 (1216-4742)	1989 (1420-4281)	-637
Reingresos	2419 (1157-20499)	621 (268-4845)	1798
Mediana de coste/paciente	8491 (7438-12427)	7642 (6470-9559)	842

Al evaluar el gasto por paciente observamos la presencia de gastos extremos (*outliers*) en ambos grupos, que se corresponden con los pacientes que presentaron complicaciones mayores con estancias hospitalarias prolongadas especialmente en Unidad de cuidados intensivos (Figura 41).

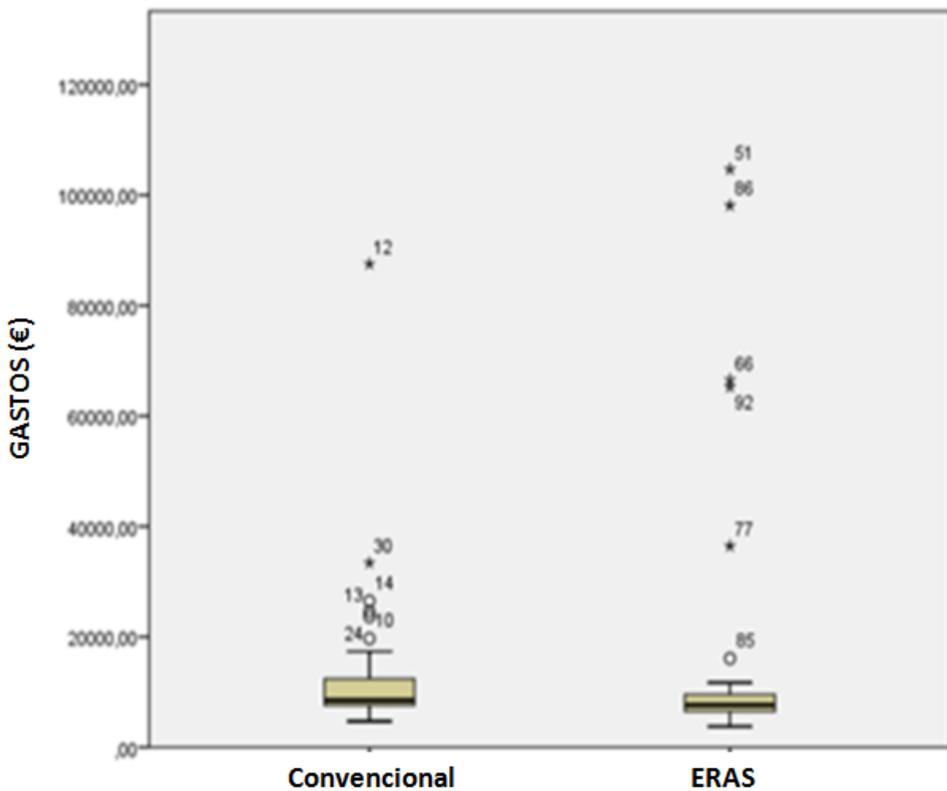


Figura 41: Distribución de gastos por paciente según grupo.*=Outliers.

Si la población de Cataluña se comporta como la media de nuestra muestra, por cada euro invertido se retornan de 2,8 a 5,4 euros.

Para el análisis de Sensibilidad y Ahorro Bruto se ha considerado que los costes totales variables del programa, para 200 pacientes/año, es de 22.455€. El análisis de sensibilidad permite saber el ahorro que se haría al aplicar ERAS, en diferentes situaciones. En un escenario en el que la aplicación del protocolo ERAS tuviera un efecto menor al registrado, siendo sólo un día de diferencia en Estancia Hospitalaria, y sin reingresos, seguiría registrándose un ahorro de 13.330 euros; mientras que en un escenario en el que se obtuvieran tres días de diferencia en Estancia Hospitalaria y un 14% menos de reingresos en el grupo ERAS el ahorro llegaría a los 349.306 euros anuales (la sumatoria de 161.460 y 187.846) (TABLA XXVII).

TABLA XXVII: Estimación ahorro (€) programa ERAS en función de número (N) de pacientes incluidos.

INGRESO INICIAL (N pacientes)	DIF EM	100	150	200
	2	49730	74595	99460
	1	13330	19995	26660
	3	80730	121095	161460
	% diferencial de reingresos (20,4%-6%)			
REINGRESO (N pacientes)	EM	14	22	29
	3	2224	3335	4447
	5	13686	20529	27372
	19	93923	140884	187846

9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

El ensayo clínico PROFAST, en el que se basa esta tesis, ha demostrado que es factible la aplicación de un protocolo ERAS específico en pacientes sometidas a cirugía por cáncer de ovario avanzado consiguiendo una mejoría significativa en cuanto a reducción en el tiempo de estancia hospitalaria sin incrementar la morbimortalidad. El estudio de costes asociado nos muestra que la aplicación de un protocolo ERAS tiene un perfil económico favorable produciendo un ahorro significativo en el gasto hospitalario global y por paciente.

Como se ha comentado en la introducción, el 80% de las pacientes con cáncer de ovario debutan en estadio avanzado y con carcinomatosis peritoneal (estadio III-IV FIGO) sobre todo en los casos de carcinoma seroso de alto grado, lo que obliga a realizar resecciones multiviscerales con el objetivo de conseguir citorreducción completa, sin tumor residual visible (TR=0). La citorreducción completa junto al inicio precoz del tratamiento quimioterápico basado en platino y taxanos representan los factores pronóstico más importantes de supervivencia en cáncer de ovario. La agresividad quirúrgica necesaria en estos tumores y su morbilidad impactan en la supervivencia, por lo que los programas ERAS juegan un papel importante para disminuir las complicaciones, mejorar el confort y disminuir la

estancia hospitalaria, aún más si tenemos en cuenta que las pacientes han de completar su tratamiento con quimioterapia dentro de un tiempo razonable (por debajo de 6 semanas), con el objetivo de mejorar la supervivencia global.

A pesar de su progresivo desarrollo y expansión, especialmente en los últimos 3 años tras la publicación de la primera versión de las guías ERAS en Ginecología Oncológica por parte de la ERAS Society(164,199), la evidencia de calidad disponible sobre la efectividad de la aplicación de programas ERAS en cirugía ginecológica-oncológica compleja es escasa (200–202).

En el 2010, la fundación Cochrane publicó una de las primeras revisiones sistemáticas seleccionando exclusivamente ECA sobre ERAS en ginecología Oncológica, siendo dicha revisión actualizada en 2012 y posteriormente en 2014 (200). Dichos autores, tras revisar cerca de 2700 citas solamente identificaron 3 ECA de los cuales ninguno fue incluido para el análisis debido a que valoraban solamente una intervención ERAS aislada y no un protocolo completo (203–206).

En 2017, una revisión sistemática sobre ERAS en Ginecología Oncológica algo más laxa en los criterios de inclusión que la publicación de Lu, identificó 25 estudios que incluyeron 1648 pacientes con cáncer de ovario (201). De ellos, 9 estudios fueron observacionales, 4 prospectivos y 3 incluyeron controles históricos con

implementación de protocolos ERAS y los otros 16 estudios solo introdujeron medidas aisladas como ingesta precoz, obviar drenajes, fluidoterapia dirigida y manejo analgésico peridural. Nuevamente, ningún ECA pudo ser identificado para el análisis.

Finalmente, una muy reciente y completa revisión sistemática publicada a finales del 2019, solamente identifica 12 estudios en la literatura que comparen la aplicación de protocolos ERAS con el manejo convencional previo en ginecología oncológica una vez excluidos los estudios que no informa del número de cirugías citorreductora por cáncer de ovario realizadas o en los que el porcentaje de pacientes con cáncer de ovario es inferior al 10% de la muestra (o la n es <100)(202). De los 12 estudios analizados solamente uno es un ECA (206), siendo el resto estudios observacionales. Adicionalmente el único ECA identificado solamente incluyó a 66 pacientes, sin especificar los estadios al diagnóstico o la complejidad quirúrgica de las intervenciones realizadas, y de las pacientes incluidas solamente 3 (4.5%) requirieron resección intestinal, en comparación al 42% del estudio PROFAST, haciendo los resultados difícilmente comparables. Por su parte los estudios no aleatorizados son heterogéneos en el diseño y selección de las pacientes.

Por nuestra parte una revisión sistemática de la literatura actualizada a Diciembre de 2019, previo a la redacción final de la tesis no halló ningún nuevo ECA adicional a los descritos en las revisiones indicadas previamente (TABLA XXVIII).

TABLA XXVIII Estudios sobre "enhanced recovery after surgery" (ERAS) en ginecología oncológica con al menos un 10% (o n>=100 de forma absoluta) de pacientes con cáncer de ovario avanzado. Adaptada de Ambrust 2019.														
Diseño	control adherencia	descripción complejidad quirúrgica	número de pacientes total		número de pacientes con cáncer de ovario		n= Pacientes con resección colon (%)		Resultados (todos los pacientes si no especificado)					
			ERAS	MC	ERAS	MC	ERAS	MC	ERAS	MC	ERAS	MC		
PROFAST 2020	✓	✓	50	49	50	49	23(46)	19(38)	ERAS 7(5-9) p=0,009	MC 9(7-12)	ERAS 26	MC 28	ERAS 6	MC 20
Argawal 2019	✓	✓	45	45	45	45	Excluid	Excluid	4 p < 0.001	6	37,8	24,4	2,2 p 0.091	11,1
Bisch 2018	✓	✓	367	152	885	765	n.a	n.a	3,0 (2-4)	4,0 (2-7)	36,2 p .0003	53,3	6,0 p 0,80	6,6
Bergstrom 2018	✓	✓	109	158	41	54	n.a	n.a	5	5	13,8 p 0.17	20,3	9,5 p 0.54	11,9
Boitano 2018	x	x	179	197	62	59	11	15	2,9(p=0,04)	4	-	-	10,1	10,7
Dickson 2017	✓	x	51	52	29	37	2 (3.9)	1 (1.9)	3,0 (2-3) p	3,0 (2-3)	13,7 p 0.36	7,7	7,8 p 0.08	5,8
Modesit 2016	x	x	136	211	27	52	-	-	2 p=0,007	3,0	21,3	40	5,1	6,2
De Groot 2014	✓	x	77	38	38	17	2 (3)	1 (3)	5 (4-7)	7 (6-9.25)	-	-	-	-
Kalagera 2013	✓	✓	241	235	815	785	37 (45.7)§	38 (48.7)§	6 (4-9)§	8.5 (7-11)§	635 p 0.24	71.8§	25.9§ p 0.22	17.9§
Sidhu 2012	x	✓	104	-	20	-	2 (1.9)	-	4 (2-18)	-	18	-	-	7
Cascales 2011	✓	✓	46	-	46	-	23 (50)*	-	-	media 6.94 ± 1.56 (3-11)	36,9	-	-	-
Carter 2010	x	x	72	-	23	-	-	-	3	-	20,8	-	18,06	-
Gerardi 2008	x	x	19	45	19	45	19 (100)	45 (100)	7 (2-27) p	10 (5-30)	57,9* p 0.74	62*	21.1 p0.32	33,3
Chase 2008	x	✓	880	-	123	-	-	-	2 (0-52)	-	7*	-	5	-
Marx 2006	x	✓	69	72	69#	72#	7 (10.2)	12 (17.4)	6 p < 0.05	5	24.6 p <0.05	31,4	2.9 p < 0.05	9,7

ERAS: Ensayo clínico aleatorizado; PCH, prospectivo controles históricos; RCH retrospectivo controles históricos; PNC retrospectivo no grupo control; PNA prospectivo no Aleatorizado; CC caso y control.

* Pacientes con más de una anastomosis digestiva excluidos de forma primaria. ** Todos los grados de complicación si no se especifica. § cohorte de cirugía citorreductora, no especificación adicional. # Incluye n=13 (ERAS) y n=9 (control) pacientes con tumor borderline confirmado postquirúrgicamente. ° Complicaciones grado II-IV DINDO.

9.1 OBJETIVO PRINCIPAL: ESTANCIA HOSPITALARIA (LOS).

La duración de la estancia hospitalaria (LOS) después de la cirugía por cáncer es una medida importante de calidad de atención a corto plazo. Una LOS prolongada aumenta la utilización de recursos hospitalarios, el costo total, los reingresos y la mortalidad a corto plazo (207). Las hospitalizaciones más largas también se asocian con secuelas iatrogénicas que contribuyen a una mayor morbilidad y mortalidad (208). La hipoalbuminemia preoperatoria (albúmina <3.5 g/dL), la pérdida de peso corporal (> 10 por ciento de disminución en el peso corporal seis meses antes de la cirugía), índice de masa corporal <18.5 kg / m², al insuficiencia renal con necesidad de diálisis, el cáncer diseminado, el aumento de la fragilidad, la raza no caucásica, la anemia perioperatoria, la necesidad de transfusión de sangre, el aumento del tiempo quirúrgico, la edad y la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) se han asociado con LOS prolongadas para diversas cirugías abdominales y ginecológicas (209).

En nuestro estudio, las características basales de ambos grupos respecto a la mayor parte de los parámetros anteriormente mencionados (albuminemia, insuficiencia renal, IMC, anemia preoperatoria, edad, estadio) no presentaban diferencias estadísticamente significativas, reforzando el papel de la intervención en las diferencias obtenidas en cuanto a LOS. Sin embargo debemos mencionar que, a

pesar de la aleatorización, se registró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la clasificación ASA de los pacientes así como el estatus ECOG, ambas en el sentido de mayor riesgo anestésico y estado basal más deprimido en el grupo ERAS. Una posible explicación de la presencia de dicha diferencia la podríamos hallar en el hecho de que la asignación del grado ASA y ECOG la desarrollaba el equipo de anestesia en la valoración prequirúrgica, una vez ya realizada la aleatorización por lo que, a pesar de que el equipo de anestesia que hacía dicha valoración no formaba parte del equipo de investigación, dada la imposibilidad de establecer un doble ciego en la asignación, no podemos descartar la existencia de sesgos en la clasificación ASA y ECOG de las pacientes.

La recuperación precoz de las pacientes conlleva una reducción de la estancia hospitalaria y de los costes, tanto en ginecología como en cirugía colorrectal (210). Es importante definir unos criterios de alta y homogeneizarlos para poder compararlos entre los diferentes estudios. Consideramos que un paciente debe cumplir con los siguientes requisitos: comer y beber normalmente, buen control del dolor con analgésicos orales, movilización independiente, expulsión de gases y/o defecación y por último, desear y convenir en que se encuentra a punto para poder ser dada de alta hospitalaria y seguir el proceso de recuperación postoperatoria en su domicilio. Cumpliendo estos criterios en ambos grupos, en

nuestro estudio registramos una reducción en la LOS mediana de las pacientes del grupo ERAS de 2 días (de 9 a 7 días) respecto al grupo de manejo convencional ($p=0,009$).

En la Clínica Mayo, mediante el programa ERAS lograron una reducción de 3 días en la estancia (de 8 a 5 días) para paciente sometidas a citorreducción tumoral ginecológica compleja (211). En Alberta, Canadá, los pacientes sometidos a cirugía colorrectal también disminuyeron dos días la estancia hospitalaria (9.8 días antes de ERAS versus 7.5 días después de ERAS), sin incremento en la tasa de reingreso a los 30 días ni en la duración de la estancia durante el reingreso y tampoco en las complicaciones postoperatorias a los 30 días (212).

Respecto a ERAS en cáncer de ovario, en 2006 el equipo de Marx et al. describió una disminución de la estancia mediana de 6 días en el grupo control a 4 días en el grupo ERAS (213) y Gerardi en 2008 de 10 días a 7 días (214). Por su parte Agarwal mediante la aplicación de un protocolo ERAS disminuye la estancia mediana de 6 días en el grupo control a 4 días en el grupo ERAS, si bien en este estudio no incluían pacientes a las que se hubiera realizado resección intestinal (215).

Carter entre 2008 y 2012 estudia el resultado de la implementación de programas ERAS sobre 389 pacientes de ginecología benigna y ginecológica oncológica,

describiendo un aumento constante en el número de pacientes dados de alta el segundo día tras la cirugía, 10% en el primer año, 25% en el segundo año, 33% en el tercero y 39% en el cuarto año. Respecto a las pacientes intervenidas de cáncer de ovario, que incluía todos los estadios, obtuvo una LOS de 4 días y solo en un 10% de casos la LOS fue superior a 7 días (216).

Respecto al único ECA publicado hasta la fecha, Dickson no encuentra diferencias significativas en la estancia mediana entre el grupo de MC y el grupo ERAS (3 vs 3 p 0,36)(206). Los mismos autores indican que una de las posibles causas de la ausencia de diferencias significativas puede deberse a la ya de por sí reducida LOS en ambos grupos. Dicha LOS es marcadamente inferior a otras series publicadas en cáncer de ovario (TABLA XXVIII). Por su parte la corta LOS, la corta duración de los procedimientos (186 vs 171 minutos de mediana) junto con la muy baja proporción de pacientes que fueron sometidos a resección colónica (3,9% y 2% respectivamente) sirven de orientación para sospechar una baja complejidad quirúrgica y por tanto oncológica global en ambos grupos, dato por otro lado no proporcionado en el estudio de Dickson. Los mismos autores también hacen referencia al hecho de que al comparar los resultados de las pacientes incluidas en el estudio con controles históricos sí que encuentran diferencias significativas en LOS, pero estas diferencias aparecen independientemente de la aplicación de un

protocolo ERAS o no, descartando según los autores una posible influencia de las medidas aplicadas en el grupo ERAS sobre las diferencias encontradas.

Por nuestra parte los datos de cohortes retrospectivas de nuestro centro, que fueron utilizadas para el cálculo muestral necesario para el estudio, indicaban una LOS mediana para cirugía cáncer de ovario avanzado de 12 días (15 para CCP y 9 para CCI), significativamente por encima de los 7 días registrados en el grupo ERAS pero también de los 9 días registrados en el grupo de manejo convencional en el estudio.

En nuestro caso atribuimos la presencia de estas diferencias a varios factores fundamentales relacionados entre sí. Por una parte el concepto de manejo convencional ha ido variando substancialmente en la última década. Así, por ejemplo la mejora en la terapia sistémica y en la capacidad de identificar las pacientes no tributarias de citorreducción primaria antes de proceder a realizar la laparotomía ha incrementado progresivamente la proporción de pacientes que son derivadas a cirugía de intervalo, reduciendo la proporción de pacientes con cirugía de citorreducción primaria respecto a los controles históricos, cirugía que generalmente se asocia a mayor complejidad y LOS (217).

De forma similar el grupo convencional en nuestro estudio recibió mayoritariamente una anestesia combinada, general y epidural (89%) puesto que esta era la práctica habitual en nuestro centro ya desde antes del 2014, incluso fuera del contexto de un protocolo ERAS estructurado. Por el contrario en las pacientes intervenidas en años anteriores había una proporción mayor de uso de anestesia general de forma exclusiva (mayor cuanto más atrás en el tiempo). En el estudio de Dickson(206) precisamente para determinar si el *crossover* (definido para este análisis como pacientes en el grupo ERAS que no recibieron anestesia regional o pacientes en el grupo de control que sí recibieron anestesia regional) fue una razón principal por la que no se detectó una reducción en LOS, se realizó un análisis post hoc adicional basado en la anestesia real recibida, independientemente de la aleatorización. En total 41 pacientes recibieron anestesia general y una analgesia controlada por el paciente (en base a bomba de opioides) y 62 recibieron principalmente anestesia regional. Los resultados fueron similares al análisis por intención de tratar en la mediana de la duración de la estancia hospitalaria de 3 días en ambos grupos ($P = 0.44$) sugiriendo, según los autores, que la alta proporción de anestesia regional en el grupo control no era un factor determinante en la ausencia de diferencias en LOS entre ambos grupos (206).

Otra de las causas de la diferencia detectada tanto en nuestro estudio como en el estudio de Dickson entre las cohortes históricas y las actuales así como la falta de diferencias significativas en LOS registradas por Dickson puede ser, en nuestra opinión, la contaminación en el manejo post-quirúrgico de las pacientes entre los dos grupos. Esta contaminación es difícil de evitar, más aún en un contexto clínico en el que no es posible realizar un doble ciego respecto al grupo de asignación. No podemos descartar que el mismo proceso de formación de los profesionales sanitarios, desde el cirujano hasta el equipo de enfermería de la planta, en las potenciales ventajas y la correcta implementación de un protocolo ERAS así como correcta evolución registrada en las pacientes asignadas al grupo ERAS a lo largo del estudio haya influido veladamente en el manejo de las pacientes asignadas al grupo de manejo convencional. Este es sin duda uno de los aspectos que ha dificultado la publicación de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados potentes sobre ERAS en ginecología oncológica.

9.2 OBJETIVO SECUNDARIO 1A: PARÁMETROS QUIRÚRGICOS

9.2.1 INDICACIÓN QUIRÚRGICA Y TASA DE CITORREDUCCIÓN.

Para comparar resultados en cáncer de ovario avanzado existen dos indicadores relevantes de calidad, la tasa de cirugía primaria y la tasa de citorreducción completa. En nuestro estudio se realizó un porcentaje de cirugía primaria en el 56,7% de pacientes dentro del grupo convencional y en el 52.3% dentro del grupo ERAS (CCP/CCP+CCi). En el estudio de Agarwal y cols. de forma comparable también describieron un 51% de cirugía de citorreducción primaria en ambos grupos (215). Respecto al resto de estudios revisados, incluyendo el ECA de Dickson, no se realiza referencia a este parámetro, por lo que se hace difícil una comparación (TABLA XXVIII).

En tasas de citorreducción, se obtuvo globalmente citorreducción completa (TR=0) en el 79% del grupo convencional y en el 88% en las pacientes del grupo ERAS, y específicamente en las pacientes sometidas a CCP del 77% en el grupo ERAS y del 80% en el grupo de MC. En general, se ha descrito que cuando estas pacientes son atendidas en un centro de referencia y por ginecólogos oncólogos expertos la CCP puede alcanzarse valores superiores al 75%, versus 30-45% en centros no especializados (218,219). Exceptuando el estudio de Marx et al. que describen un 48.6% y 50.7 % de CCP respectivamente y a pesar de ser un parámetro importante

que refleja el grado de complejidad y radicalidad de la cirugía a la que se somete a las pacientes, no se realiza referencia a este parámetro en el resto de los estudios revisados , por lo que nuevamente se hace difícil una comparación adecuada con PROFAST.

9.2.2 TIEMPO QUIRÚRGICO

En cuanto al tiempo quirúrgico, en nuestro estudio no hemos hallado diferencias significativas entre los dos grupos. De los estudios revisados, solamente Bergstrom encuentra diferencias estadísticamente significativas en la mediana de tiempo quirúrgico entre grupo Control y el grupo ERAS (238min vs 285 min; $p= 0,01$), si bien los autores no ofrecen ninguna explicación respecto a cuál podría ser el motivo de dicha diferencia (165).

Ciertamente el hecho de que la aplicación de un protocolo ERAS en cáncer de ovario en igualdad de condiciones basales no modifique el tiempo quirúrgico resulta esperable si tenemos en cuenta la mayoría de medidas intraquirúrgicas en los protocolos ERAS hacen referencia al manejo anestésico, a la prevención de la infección quirúrgica y trombosis y al mantenimiento de la homeostasis del paciente sin modificar la técnica quirúrgica en sí (89). Por otro lado que aquellos estudios en los que la media de tiempo de cirugía es más larga presenten estancias hospitalarias también más prolongadas parecería lógico puesto que el tiempo de

duración de la cirugía refleja el grado de complejidad quirúrgica así como un mayor número de procedimientos adicionales para conseguir citorreducción completa. En este sentido a mayor tiempo quirúrgico, mayor riesgo que el estrés de la propia cirugía cause alteraciones homeostáticas al paciente más severas y por lo tanto mayor debería ser el beneficio teórico de aplicar un protocolo ERAS dirigido a la optimización preoperatoria y mantenimiento de la homeostasis.

En el estudio PROFAST la duración de la cirugía en las pacientes del estudio fue similar a las presentadas en otras series con similar grado de complejidad quirúrgica (165,211,220) y superior a la de series con menor complejidad o menor proporción de cirugías de ovario avanzado (206,213).

9.2.3 PÉRDIDA HEMÁTICA

La pérdida hemática intra y postquirúrgica así como la necesidad de recibir transfusiones sanguíneas es un elemento que informa del grado de complejidad quirúrgica e influye en la recuperación, LOS final y la tasa de reingreso de las pacientes (221). En el estudio PROFAST no hubo diferencias entre los dos grupos (MC vs ERAS) ni en pérdida hemática estimada intraquirúrgica (453ml vs 546ml; $p=0,67$) ni en necesidad de transfusiones intraquirúrgicas (34% vs 38%; $p= 0,75$), transfusiones postquirúrgicas (42% vs 48%; $p=0,60$), hemoglobina media post quirúrgica (10,84mg/dl vs 10,5mg/d; $p=0,30$) o hematocrito post quirúrgico

(33,10% vs 32,86%; $p= 0,44$), por lo que no podemos atribuir las diferencia halladas en LOS y readmisiones en nuestro estudio a este parámetro. Gerardi en su estudio de casos y controles, encuentra diferencias estadísticamente significativas en la pérdida hemática estimada entre las pacientes sometidas a protocolo ERAS y las pacientes a las que se realizó manejo convencional (1400cc vs 900cc; $p=0,042$) (214), mientras que Boitano en su estudio de cohortes retrospectivas no encuentra diferencias significativas entre los dos grupos (401cc vs 387cc; $p=0,47$) (222). Tampoco encuentran diferencias en sus estudios Kalogera (800cc vs 700cc; 0,11) o Dickson (200cc vs 200cc; $p=0,81$) (206,211).

9.2.4 COMPLEJIDAD QUIRÚRGICA

Como se ha comentado previamente la cirugía citorreductora por cáncer de ovario implica habitualmente procedimientos quirúrgicos largos y complejos con resecciones multiviscerales que pueden afectar a toda la cavidad abdominal con el objetivo de reducir al máximo el tumor residual. Parece lógico pensar que a mayor radicalidad mayor complejidad quirúrgica y mayor riesgo de complicaciones posteriores y por tanto de LOS prolongada y reingreso.

En el estudio de Wright et al. utilizaron el Registro Nacional de pacientes hospitalizados para examinar la morbilidad postoperatoria en 28,651 mujeres que se sometieron a cirugía citorreductora por cáncer de ovario avanzado en los

Estados Unidos entre 1998 y 2007 (99). La estratificación en función de número de procedimientos reveló que la tasa general de complicaciones aumentó del 20.4% para aquellos que no se sometieron a procedimientos adicionales, al 34% para los pacientes que se sometieron a un procedimiento adicional y al 44% para aquellos que se sometieron a 2 o más procedimientos ($p < 0.0001$). Los procedimientos que influyen más en la complejidad del procedimiento son las resecciones intestinales, y en particular la resección de rectosigma con anastomosis termino-terminal, las resecciones amplias de colon, el stripping diafragmático, la esplenectomía y las resecciones hepáticas (223).

Respecto a los procedimientos quirúrgicos adicionales en nuestro estudio, además de describir el número de procedimientos específicos para cada grupo, hemos utilizado el “*Surgery Complexity Score*” (SCS) definido por Aletti (195) sin encontrar diferencias significativas en ninguno de los parámetros mencionados, con una complejidad global media-alta (SCS 7,63 vs 7,12; $p=1$) y con una tasa de resección global de recto-sigma del 42%.

En cuanto a la complejidad de los procedimientos quirúrgicos realizados solamente 8 de los 14 artículos incluidos en la revisión, que comparan MC vs ERAS, aportan información al respecto y mayoritariamente podemos observar que se trata de poblaciones con baja complejidad quirúrgica. Así, Marx describe los procedimientos

quirúrgicos realizados en ambos grupos, destacando una tasa de resección intestinal de solamente el 7% (213). De forma similar en el estudio descriptivo de Sidhu recibieron una resección de rectosigma solamente 2 (1,9%) de las 104 pacientes sometidas a laparotomía por sospecha de malignidad (223), en el de Dickson solamente 3 de las 103 pacientes incluidas (2,9%) se sometieron a resección intestinal (206) y en el estudio de Agarwal las pacientes con resección de recto-sigma directamente eran excluidas del estudio (215).

En el estudio descriptivo de Cascales y colaboradores, en el que se incluyeron 46 pacientes sometidas a cirugía de CCP con HIPEC a las que se les aplicó un protocolo ERAS específico, la tasa de resección de recto-sigma fue del 30%, un 6,5% recibieron resecciones de colon derecho, un 4,3% esplenectomía y un 17% peritonectomía diafragmática, con una media de LOS de 6,94 días y una tasa global de complicaciones del 36,9%, pero sin comparación a un grupo control de referencia (220).

En el estudio retrospectivo de Bisch y colaboradores, describen que solamente el 38,2% de las pacientes que recibieron un manejo convencional y el 31,1% de las que se sometieron a un protocolo ERAS presentaban SCS medio/elevado y no se indican los procedimientos específicos en cada grupo a partir de los que se obtienen dichas puntuaciones (224). Finalmente, en el estudio de retrospectivo de

Kalogera ambos grupos sí tuvieron una elevada tasas de resección intestinal, similares a las presentadas en nuestro estudio, y sin diferencias significativas entre ellos (45,7% vs 48,7%; $p=0,7$), pero no especifican la realización de otros procedimientos adicionales (211).

Nuestro estudio por tanto es el primero que analiza y compara de forma prospectiva los resultados de un protocolo ERAS en pacientes sometidas a cirugías de citorreducción radical, con un grado de complejidad global medio-elevado y especificando claramente los procedimientos realizados en cada grupo.

9.2.5 RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO FINAL.

La población en el estudio PROFAST se definió como aquellas pacientes tributarias a cirugía citorreductora laparotómica (primaria, de intervalo o recidiva) por sospecha clínica y/o radiológica de cáncer de ovario avanzado en la valoración preoperatoria. Sin embargo, 13 de las 99 pacientes (6 en MC y 8 en ERAS) presentaron en el resultado anatomopatológico final enfermedad tumoral limitada al ovario u órganos pélvicos (<IIB) o benigna (2 MC , 1 ERAS). A pesar de que todas estas pacientes fueron sometidas a laparoscopia exploradora y biopsia intraoperatoria, estas medidas no permitieron descartar con seguridad la presencia de enfermedad tumoral diseminada por lo que se procedió en todas ellas a realizar laparotomía de estadificación, motivo por el cual no se excluyen del análisis final.

De hecho aunque la complejidad quirúrgica mediana de este grupo (SCS 5 vs 7; $p=0.061$) y el tiempo quirúrgico (TQ 250min vs 300min; $p=0.063$) fueron sensiblemente inferiores al de las pacientes con carcinoma de ovario en estadios superiores (IIB-IV), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

9.3 OBJETIVO SECUNDARIO 1B: COMPLICACIONES

9.3.1 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA

La tasa global de complicaciones en cáncer de ovario avanzado es variable, entre el 33% y el 48%, según los procedimientos quirúrgicos realizados, con 11%-30% de complicaciones mayores (según la definición) y entre un 0.3 y un 5,7% de mortalidad. Las complicaciones más importantes descritas son digestivas, linfocelares y pulmonares (98,225).

La tasa de complicaciones y mortalidad han sido similares en ambos grupos a las descritas por otros autores en cáncer de ovario (98,225). Nuestra tasa de complicaciones mayores (DINDO IIIA-IV) fue del 20% en el grupo ERAS y 24% en el grupo convencional ($p=0.82$). Marx, de forma similar, tuvo un 24% de complicaciones mayores en el grupo convencional (definidas como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, neumonía por aspiración, insuficiencia respiratoria, tromboembolismo, sepsis y úlceras pépticas que requieren reintervención) y un 6% en ERAS, sin diferencias en la tasa de mortalidad. No

obstante, en este estudio las complicaciones de sepsis y pulmonares fueron un 75% superiores en el grupo convencional (213). Si hubiéramos utilizado el mismo criterio de Marx para definir complicaciones mayores en el estudio PROFAST la tasa de complicaciones mayores sería del 12% en el grupo de MC y del 14% en el grupo ERAS, a pesar de tener una complejidad quirúrgica global significativamente mayor, como se ha comentado en el apartado anterior.

Gerardi obtuvo una tasa global de complicaciones del 62.2 % en el grupo convencional y del 57.9% en el ERAS, considerando complicaciones mayores y menores agrupadas y tampoco halló diferencias significativas (214). Kalogera utilizando la clasificación de complicaciones Accordion (226) obtuvo una tasa de complicaciones severas (Accordion ≥ 3 , equivalente a IIIA-IV) del 21% en el grupo ERAS y 20.5% en el grupo control (211). En el estudio de Agarwal la tasa de complicaciones tampoco presentaba diferencias significativas entre ambos grupos (37.8%, MC vs 24.4%, ERAS) si bien hay que tener en cuenta que esta cifra está definida en el estudio como “pacientes que presentaron al menos una complicación” y no en base al número de complicaciones totales. Por otro lado y a diferencia del estudio PROFAST, Agarwal y colaboradores describen como el número de complicaciones de mayor grado fue significativamente superior en el grupo de manejo convencional (11.1% vs. 2.2%; $p < 0.001$) (215).

En el estudio de Bisch se registró una disminución significativa en el número de complicaciones durante la estancia hospitalaria primaria tras la aplicación de un protocolo ERAS [53.3% vs 36.2% ($p=0.0003$)], sin hallar diferencias en la tasa de complicaciones en los 30 días posteriores al alta hospitalaria, ni tampoco en la tasa de complicaciones mayores (Clavien-Dindo IIIA-IV) entre pre y post ERAS tanto en la estancia hospitalaria primaria ($p=0.97$) como en los 30 días tras el alta ($p=0.52$) (224). En este estudio las complicaciones que registraron más diferencias entre pre y post aplicación de un protocolo ERAS fueron la necesidad de transfusiones (31.6% vs 15.5%, $p < 0.0001$), las complicaciones respiratorias (11.2% vs 5.2%, $p = 0.0142$), y las cardiovasculares (13.8% to 5.8%, $p = 0.0008$).

Respecto al íleo paralítico nuestra casuística observamos una disminución del 10% de íleo en el grupo ERAS (30% vs 20%; $p=0.22$) aunque sin diferencias estadísticamente significativas. El mecanismo por el cual los protocolos ERAS podría disminuir la tasa de íleo postoperatorio es probablemente multifactorial. Los pacientes en el protocolo ERAS pueden tomar líquidos claros hasta dos horas antes de la cirugía, lo que ayuda a prevenir la deshidratación y permite la carga preoperatoria de carbohidratos. La sobrecarga de líquidos se ha asociado con un aumento de las tasas de íleo secundarias al edema intestinal, en este sentido la fluidoterapia dirigida por objetivos podría tener un papel preventivo en el

desarrollo de íleo post quirúrgico. Adicionalmente la analgesia multimodal y los protocolos de movilización y alimentación precoces tras la cirugía deberían manifestarse con un impacto positivo en la tasa de íleo. Al revisar la literatura disponible vemos que en el estudio de Cascales y colaboradores (220) la complicación más frecuente fue el desarrollo de íleo (10%). Por su parte en el estudio de Agarwal(215), en el cual se excluyeron las pacientes con resección intestinal, la aparición de íleo paralítico resulto aun así la complicación más frecuente en el grupo de manejo convencional, al igual que en el estudio PROFAST sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos (17.8% vs 6.7%; p 0.085), como tampoco encuentra diferencias significativas en la tasa de íleo Kalogera (20.5% vs 23.5%; p=0.65)(211).

Por el contrario, en el estudio de Boitano y colaboradores, un estudio retrospectivo específicamente diseñado para detectar el efecto de la aplicación de un protocolo ERAS sobre la incidencia de íleo paralítico, detectan una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de íleo en el grupo ERAS (15 vs2.8%, p<0.01). Respecto a este estudio resulta interesante remarcar que en análisis multivariado se identificaron como elementos de riesgo para desarrollar íleo estadísticamente significativos e independiente, una mayor puntuación en la escala de comorbilidad de Charlson (OR 1.2; p<0.01) y curiosamente el uso de anestesia

epidural (OR 2.56; $p = 0.03$). Como indican los autores, si bien es cierto que la analgesia raquídea presenta ventajas respecto al uso de mórficos intravenosos en cuanto a la tasa de íleo post quirúrgico, si lo que se comprara es la anestesia epidural prolongada versus la anestesia espinal (intratecal), la anestesia epidural parece asociarse a una mayor incidencia de íleo (222,227).

En cuanto a la tasa de fallo de sutura, en concordancia con los resultados descritos en la literatura (228), observamos 1 caso (2%) en el convencional y 2 casos (4%) en el grupo ERAS, pero al igual que en el estudio de Kalogera en la que las tasas del 4.9% y 3.9% respectivamente, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos respecto a este parámetro.

En nuestro estudio de forma similar a otras series publicadas la tasa de mortalidad secundaria a la cirugía fue baja y no se hallaron diferencias entre los dos grupos (101,102,224). La principal causa de mortalidad fue el shock séptico secundario a un fallo de sutura anastomótica en la resección de recto-sigma. El shock séptico también resultó la complicación asociada a mortalidad más frecuente en la revisión sobre causas de morbimortalidad por cirugía citorreductora de ovario publicada por Cham y cols. (102). Como ya se ha comentado, determinar el efecto de la aplicación de un protocolo ERAS sobre la incidencias sepsis secundaria fallo de

sutura comparando con el resto de series publicadas es difícil, bien sea porque en dichas series no se especifica o porque la tasa de resección de recto-sigma con anastomosis término-terminal es baja en comparación con la de nuestro estudio. Si lo comparamos con series de complejidad similar vemos que en el estudio de Lluca y colaboradores, la tasa de fuga anastomótica fue del 11%, y la tasa de mortalidad postoperatoria a los 30 días fue del 2% (98). Otro factor a destacar es el hecho que de las 4 muertes 3 tenían más de 70 años en el momento de la cirugía, todas ellas fueron sometidas a CCP por cáncer de ovario avanzado IIIC-IV con complejidad quirúrgica SCS > 7, obteniéndose citorreducción completa en solamente 1 de ellas y con cirugías que en todos los casos superaron las 5h de duración. Todos estos factores han sido asociados con un mayor riesgo de morbimortalidad perioperatoria en cáncer de ovario (102).

En relación a la edad, existen escasos datos en ginecología en cuanto a la importancia de este parámetro respecto a la aplicación de un programa ERAS en cirugía Ginecológica-Oncológica, siendo necesario extraer conclusiones a partir de los datos publicados en cirugía colorrectal. Así, en el año 2017 se han publicado los resultados de un estudio prospectivo ([ClinicalTrials.gov . NCT01610726](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01610726)) que comparaba la aplicación de un programa ERAS en cirugía de cáncer colorrectal entre pacientes de <65 años, entre 66 y 79 años y > 80 años, obteniendo una tasa

de complicaciones mayores del 8.9%, 16.1% y 10.5% respectivamente (229). Dichas tasas fueron similares a las descritas en programas convencionales y no hubo diferencias entre los grupos de pacientes, poniendo de manifiesto que los beneficios del programa ERAS son probablemente independientes de la edad, pudiéndose aplicar en la práctica quirúrgica incluso en paciente de edad avanzada.

9.3.2 REINGRESOS

Respecto a las tasas de reingresos en los primeros 30 días postquirúrgicos, que suponen un coste hospitalario importante para el sistema sanitario, puede verse reducida por la implementación de los programas ERAS. En nuestro análisis, hemos considerado el reingreso por las complicaciones dentro de los 30 primeros días post quirúrgicos, como se describe en la mayoría de la literatura.

La tasa de reingreso por cirugía cáncer de ovario está alrededor del 10% según datos recogidos en Programa Nacional de Mejora de la Calidad Quirúrgica (NSQIP) americano sobre 2.806 pacientes que se sometieron a cirugía por cáncer de ovario (230).

En nuestro análisis hemos disminuido la tasa de reingresos un 13%, pasando de un 20% en el grupo convencional a un 6% en el grupo ERAS, siendo el mejor resultado de los estudios aleatorizados en cáncer de ovario. Marx obtuvo una tasa de

reingreso del 9.7% en el grupo control y un 2.9% en el ERAS(213) y Gerardi un 33% y un 21% respectivamente (214). Por su parte Kalogera en una revisión del año 2019 sobre cirugía mínimamente invasiva ginecológica en las que incluía procedimientos con cirugía intestinal redujo la tasa de reingreso de un 5.6 % a un 3.6% (231). Por tanto, los protocolos ERAS no sólo no incrementa la tasa de reingresos sino que podrían tener un papel en la tendencia a la reducción de la misma.

9.4 OBJETIVO SECUNDARIO 2: APLICACIÓN PROTOCOLO ERAS, CUMPLIMIENTO.

Como se ha comentado en la introducción los protocolos ERAS están compuestos por múltiples elementos con efectos beneficiosos sobre la recuperación postquirúrgica desarrollados en base a la evidencia científica disponible en la actualidad.

Actualmente aún hay dilema sobre la necesidad de preparación colónica prequirúrgica en cáncer de ovario avanzado con diferencias entre las diferentes guía clínicas. La American Society of Colon and Rectal Surgeons aconseja la preparación mecánica con antibióticos orales (232,233) mientras que la guía ERAS en ginecología oncológica no la recomienda de forma generalizada, a expensas del criterio del cirujano en cáncer de ovario (89). En nuestro estudio no se realizó

preparación intestinal anterógrada el colon excepto con enema la noche anterior, no observando diferencias significativas en fallos de sutura entre los dos grupos de pacientes, tal y como describen otros estudios de cáncer colorrectal (234,235).

En relación a la administración de maltrodextina hasta 2h antes de la cirugía, de acuerdo con otros estudios publicados (133,213,214) no tuvimos ningún caso de broncoaspiración durante la inducción anestésica, ni tampoco se asoció a un incremento en la tasa de complicaciones globales.

Un parámetro con gran impacto en los protocolos ERAS es la Fluidoterapia dirigida por objetivos habiendo demostrado disminuciones importantes de la morbilidad cardiopulmonar y la incidencia de Íleo (236). Consideramos que la posibilidad de aplicarlo en todos los pacientes intervenidos en el grupo ERAS sin duda ha contribuido a los resultados obtenidos.

En el presente estudio no se dejó drenaje abdominal en el 72% de las pacientes del grupo ERAS y no obtuvimos diferencias en diagnóstico precoz del fallo de sutura ni en morbilidad entre ambos grupos. En contraposición, en cáncer colorrectal, existen estudios donde el uso de drenajes sí se correlacionó con un diagnóstico precoz de fallo de sutura, si bien no hubo impacto en los resultados generales (237).

Múltiples estudios han demostrado que el uso rutinario de sonda nasogástrica postoperatoria tras resecciones intestinales no aporta beneficios a los pacientes e incluso pueden retrasar el inicio de la función gastrointestinal tras la cirugía (149,181,238). En nuestro análisis, las pacientes del grupo ERAS, en las que solo se dejó sonda nasogástrica en el 2% de los casos, presentaron una reducción no significativa en la tasa de íleo paralítico e inicio más precoz de la dieta respecto a las pacientes del grupo convencional a las cuales se les colocaba SNG de forma profiláctica por protocolo ($p=0.22$).

Varios estudios, tanto en cáncer colorrectal(239) como en ginecología oncológica y cáncer de ovario (178,180), han asociado la ingesta precoz con una recuperación más rápida de la función intestinal y una menor estancia hospitalaria, sin aumento de las complicaciones. En nuestro estudio, con una mediana de inicio de la dieta de 18h tras la cirugía en el grupo ERAS respecto a 48h en el grupo control, no hemos encontrado diferencias en complicaciones, ni en incremento de fallo de sutura colorrectal. De la misma forma, Gerardi en su estudio sobre cáncer de ovario con resección colorrectal, donde las pacientes del grupo ERAS iniciaron la dieta 3 días tras la cirugía respecto a los 6 días del grupo convencional tampoco encontró diferencias en complicaciones post operatorias (214).

El encamamiento prolongado que se puede observar tras cirugía de cáncer de ovario avanzado produce pérdida de masa muscular, dificulta la función pulmonar y puede alterar la oxigenación tisular. La movilización precoz disminuye la resistencia insulínica, las úlceras por decúbito, el riesgo de trombosis venosa profunda, neumonías y atelectasia pulmonar (240).

En una revisión sistemática sobre el impacto de un protocolo de movilización precoz en la población médico-quirúrgica de pacientes hospitalizados Pashikanti mostró mejores resultados, con disminución del porcentaje de trombosis venosa profunda, de la estancia hospitalaria y una mejora del estado funcional de los pacientes durante el ingreso (241). Este punto del protocolo, junto al control del dolor, representa uno de los elementos más importantes para la recuperación precoz de las pacientes, y requiere una colaboración multidisciplinar.

En nuestro trabajo, las pacientes del grupo ERAS se movilizaron en la misma cama a las 6h el día de la intervención, pero la movilización entendida como descarga fue de 24h en el grupo ERAS y de 72h en el grupo convencional. Marx también moviliza el día de la intervención durante 2h, retirando el catéter epidural el segundo día postquirúrgico por la mañana, pero no hace referencia a la movilización en el grupo control ni al grado de adherencia de este elemento o en ninguno de los grupos (213).

Entre los elementos postoperatorios del protocolo destaca por su bajo porcentaje de cumplimiento (70%) la retirada precoz de la sonda urinaria. El retraso en la retirada del catèter peridural así como el incremento en la carga de trabajo del personal de enfermería que se ven obligados a ayudar a la movilización del paciente para orinar una vez retirado el catéter urinario has sido probablemente determinantes a la hora de explicar la resistencia a la implementación de este elemento.

En relación a las tasas de adherencia global al protocolo, Gustafsson en cirugía colorrectal y Pache en cirugía onco-ginecológica describen que las tasas de complicaciones y de readmisiones se reducen de forma significativa cuando la adherencia al protocolo es superior al 70% (107,242).

En el estudio PROFAST gracias al carácter prospectivo y a la participación en el diseño, desarrollo y formación del protocolo de un equipo multidisciplinar, hemos obtenido una tasa global de cumplimiento del 92%, una de las más altas descritas en literatura y similar a la descrita en estudios recientes (215).

En el estudio de Armbrust se describe como en el grupo de pacientes de mayor complejidad quirúrgica, las tasas de adherencia más bajas se registraron en la

administración de carbohidratos prequirúrgicos(48%), la fluidoterapia dirigida (20%), movilización precoz (20%) y uso de anestesia epidural (29%) (202).

De forma similar, en el estudio de Argawal los elementos que presentaron peor cumplimiento fueron el inicio de tolerancia oral en día 0 (44%), seguido de progresión dietética a semi-sólido en el tercer día postquirúrgico (53%) y deambulación en día 0 post quirúrgico (62%) (215).

El elevado grado de cumplimiento global descrito en el estudio PROFAST dificulta la posibilidad de identificar aquellos elementos con un mayor peso sobre la mejoría en cuanto a estancia hospitalaria y complicaciones, si bien tal y como queda patente en las figuras 39 y 40, a mayor grado de cumplimiento, mayor es el efecto sobre la reducción de estancia hospitalaria. De forma similar en un reciente estudio de observacional internacional multicéntrico, en el que se evaluaron la relación entre cumplimiento de los ítems pre e intraquirúrgicos de un protocolo ERAS en cáncer de ovario con la reducción de estancia hospitalaria e incidencia de complicaciones, describen como a mayor grado de cumplimiento mayor reducción global en la estancia hospitalaria y menor incidencia de complicaciones post quirúrgicas (243). Concretamente cada elemento adicional de la guía ERAS cumplido se asoció con una disminución del 8% ($p < 0,001$) en estancia hospitalaria en el grupo de baja complejidad y del 12% ($P < .001$) en el grupo de complejidad

media / alta. Adicionalmente por elemento adicional de la guía ERAS cumplido se estimó que las probabilidades de complicaciones totales eran 12% más bajas ($p < 0,05$) entre los pacientes de baja complejidad, aunque sin diferencias significativas en los pacientes de mayor complejidad quirúrgica.

Por lo tanto, no solo es importante el cumplimiento de todos los ítems ERAS pre, intra y postoperatorios de forma individual, sino que su uso combinado tiene un efecto sinérgico. Se debe hacer el máximo esfuerzo y la coordinación necesaria para implementar todos los elementos ERAS en las pacientes.

9.5 OBJETIVO SECUNDARIO 3: COSTES

Los protocolos ERAS representa una nueva forma de trabajar. Las unidades que aplican ERAS deben contar con un equipo multidisciplinar formado para supervisar y ejecutar los protocolos, auditar el cumplimiento y los resultados, y contar con procesos para realizar cambios en la práctica según sea necesario. Todas estas funciones adicionales a la práctica asistencial habitual hacen que el equipo ERAS requiera tiempo, espacio y recursos materiales para poder desarrollar su labor y esto representa una inversión para los gestores y los proveedores de atención sanitaria. Sin embargo, los diferentes estudios que han valorados la relación coste beneficio de la aplicación de un programa ERAS en diferentes contextos quirúrgicos describen como los costes de implementación se equilibran con las mejoras en los

resultados que se muestran para muchos tipos de cirugía mayor al reducir las complicaciones y el tiempo de alta, así como las necesidades ambulatorias de atención médica adicional (244).

Sin embargo, los cálculos de los costes en la atención médica a menudo no son tan precisos como cabría esperar. Además, dadas las grandes diferencias existentes en cuanto a costes y gestión no solo entre los sistemas sanitarios de diferentes países sino incluso entre centros sanitarios dentro de un mismo país, los resultados descritos en la literatura pueden ser de difícil interpretación. Sin embargo, a pesar de las deficiencias en la metodología el mensaje de la literatura disponible es que la implementación de ERAS representa un gran ejemplo de intervención coste-efectiva al mejorar los resultados y al mismo tiempo reducir el costo de la atención.

En el estudio PROFAST el coste del programa ERAS, tanto su implementación el primer año, como su mantenimiento anual fue de 14.970€ por 100 pacientes-año. Por su parte el análisis de costes directos por paciente al comparar el gasto según el grupo de asignación Convencional vs ERAS, se describe un ahorro de 849 euros por paciente tratado con el protocolo de ERAS, lo que se traduciría un ahorro de cerca de 85,000 euros por 100 pacientes año. Si la población de Cataluña se comporta como la media de nuestra muestra, por cada euro invertido se retornan de 2,8 a 5,4 euros convirtiendo la aplicación de un protocolo ERAS en cirugía por

cáncer de ovario avanzado en una intervención altamente rentable dentro del contexto del sistema sanitario público español.

En la misma línea varios estudios realizados en Europa, Estados Unidos y Canadá describieron ahorros importantes para los respectivos sistemas sanitarios al aplicar ERAS. Por ejemplo, en cirugía colorrectal, de páncreas y de hígado, un hospital universitario suizo midió reducciones de 1.651€, 7.738€ y 3.080€ por paciente, respectivamente, lo que representa un ahorro de costes de casi 1 millón de dólares (\$) para los 198 pacientes evaluados en estos tres estudios(245–247). En Canadá, la implementación de ERAS en el sistema de salud provincial de Alberta mostró ahorros que van desde 2.806\$ a 5.898\$ por paciente en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía colorrectal (248). Incluso si es necesario realizar una inversión inicial para poner el programa en marcha la aplicación de un protocolo ERAS en el contexto del estudio Canadiense producía un retorno de la inversión hasta 4 veces superior al desembolso inicial. Como ERAS induce ahorros de costes por paciente, cuantos más pacientes sean incluidos en el programa, más ahorro se genera.

En ginecología oncológica, Mendivil describe como tras aplicar un protocolo ERAS en su centro hospitalario, el coste de hospitalización medio para pacientes ingresadas por cirugía secundaria a cáncer ginecológico disminuyó significativamente de 11.877,47\$ a 9.305,26\$, lo que representa un ahorro de más

de 2.500\$ por paciente (249). De forma similar Neff (15.481\$ vs 13.177\$) y Modesitt(13,238\$ to 11,286\$) describieron reducciones de costes significativas asociadas a la aplicación de un protocolo ERAS al manejo de pacientes con cáncer ginecológico en sus respectivos centros (250,251).

En cáncer de ovario, Kalogera describe una reducción en la estancia mediana hospitalaria de 4 días en pacientes sometidas cirugía citorreductora por cáncer ginecológico a las que se aplicó un protocolo ERAS comparado con una cohorte histórica. Dicha reducción se asoció a una disminución en los costes derivados de la atención hospitalaria a 30 días del 18,8% ($p=0,006$) lo que se traduce en un ahorro de más de 7600\$ por paciente y un ahorro global para los 81 pacientes incluidos de cerca de 500,000\$ (211).

Los factores importantes para el éxito a largo plazo de ERAS son los cambios en la gestión de los procesos de atención y la inversión de tiempo para formar un equipo ERAS multidisciplinario y multiprofesional junto con el uso de protocolos dedicados, auditoría continua y retroalimentación (244)

Existe una creciente presión económica en torno al gasto en atención médica, ya que los recursos son limitados para dar cobertura a las crecientes demandas en cuanto a calidad de atención, costes de la tecnología, el aumento de las

expectativas de los pacientes y la creciente población de pacientes de edad avanzada. Los programas ERAS pueden ser una estrategia clave para abordar estos problemas al ofrecer una atención de calidad mejorada con una reducción importante de costes.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

- La implementación de un programa ERAS en cirugía de cáncer de ovario avanzado se traduce en una reducción significativa de la estancia mediana hospitalaria por paciente.
- La implementación de un programa ERAS en cirugía de cáncer de ovario avanzado es un procedimiento seguro que no se asocia a un incremento en la morbimortalidad peroperatoria.
- La implementación de un programa ERAS en cirugía de cáncer de ovario avanzado se asocia a una reducción en la tasa de reingresos.
- La implementación de un programa ERAS en cirugía de cáncer de ovario avanzado se asocia a una reducción significativa de los costes derivados de la intervención y el ingreso hospitalario.
- La implementación de un programa ERAS en cirugía de cáncer de ovario avanzado es factible, con buenas tasas de cumplimiento en el contexto de un centro hospitalario de tercer nivel y alta complejidad quirúrgica.

Según los hallazgos descritos en nuestro ensayo clínico aleatorizado, la implementación de un programa ERAS en cirugía de cáncer de ovario avanzado

tiene un impacto positivo en la calidad de la asistencia durante la estancia hospitalaria de la paciente y debería ser considerada una práctica estándar en el manejo de la patología neoplásica ovárica de alta complejidad quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Internet]. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2012 [cited 2017 Mar 30]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg*. 2005;92(1):3–4.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
4. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284–96.
5. Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Jun 1;140(11):2451–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30676>
6. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287–99.
7. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(1).
8. Centro Nacional de Epidemiología. SERVIDOR INTERACTIVO DE INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA (ARIADNA).
9. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* (London, England) [Internet]. 1971 Jul 17;2(7716):163. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4104488>
10. Pothuri B, Leitao MM, Levine DA, Viale A, Olshen AB, Arroyo C, et al. Genetic analysis of the early natural history of epithelial ovarian carcinoma. *PLoS One*. 2010;5(4).
11. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial Carcinoma of the Fimbria and Pelvic Serous Carcinoma: Evidence for a Causal Relationship. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007 Feb;31(2):161–9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000478-200702000-00001>
12. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian Cancer : Etiology , Risk Factors , and Epidemiology. 2012;55(1):3–23.

13. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(44):18032–7.
14. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary ovarian cancer: Not only BRCA 1 and 2 Genes. *Biomed Res Int*. 2015.
15. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, Rosen B, Huzarski T, Moller P, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018;150(1):85–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.011>
16. NAKAMURA K, BANNO K, YANOKURA M, IIDA M, ADACHI M, MASUDA K, et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Mol Clin Oncol*. 2014;2(6):909–16.
17. Rossing MA, Tang MTC, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol*. 2004;160(11):1070–8.
18. Su D, Pasalich M, Lee AH, Binns CW. Ovarian cancer risk is reduced by prolonged lactation: A case-control study in southern China. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):354–9.
19. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: Protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2001;95(6):370–4.
20. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, Brinton L, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303–14.
21. Riman T. Hormone Replacement Therapy and the Risk of Invasive Epithelial Ovarian Cancer in Swedish Women. *CancerSpectrum Knowl Environ*. 2002;94(7):497–504.
22. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(12):2548–56.
23. Beral, K. Gaitskell et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* [Internet]. 2015 May;385(9980):1835–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614616871>
24. Clendenen T V., Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Koenig KL, Berrino F, Lukanova A, et al. Circulating inflammation markers and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):799–810.
25. Lin HW, Tu YY, Lin SY, Su WJ, Lin WL, Lin WZ, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: A population-based study. *Lancet Oncol*

- [Internet]. 2011;12(9):900–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70165-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70165-6)
26. Risch HA, Howe GR. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(5):447–51.
 27. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, Bandera E V., Doherty JA, Høgdall E, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer and borderline ovarian tumors: A pooled analysis of 13 case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2017;185(1):8–20.
 28. Sampson JA. Endometrial Carcinoma of the Ovary, Arising in endometrial Tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925 Jan;10(1):1.
 29. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: A population-based study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):968–76.
 30. Lyttle B, Bernardi L, Pavone ME. Ovarian cancer in endometriosis: clinical and molecular aspects. *Minerva Ginecol*. 2014 Apr;66(2):155–64.
 31. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - A review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):20–31.
 32. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Beeson WL, Buring JE, et al. A Pooled Analysis of 12 Cohort Studies of Dietary Fat, Cholesterol and Egg Intake and Ovarian Cancer. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2006 Apr;17(3):273–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-005-0455-7>
 33. La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Parazzini F, Gentile A, Cecchetti G, et al. Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79(4):663–9.
 34. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Milk and lactose intakes and ovarian cancer risk in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Nov 1;80(5):1353–7. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/80/5/1353/4690442>
 35. Mommers M, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2006 Jan 22;94(1):165–70. Available from: <http://www.nature.com/articles/6602890>
 36. Olsen CM, Green AC, Whitman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2007 Mar;43(4):690–709. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223544>
 37. Vecchia C La. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. 2015;1–8.

38. Rota M, Pasquali E, Scotti L, Pelucchi C, Tramacere I, Islami F, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Jun;125(3):758–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812002259>
39. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histological typing of ovarian tumours. Who, Geneva. 1973;(56 p.); \$(9).
40. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Aug 25;2:16061. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>
41. Prat J. Ovarian carcinomas: Five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012;460(3):237–49.
42. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10177):1240–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2)
43. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;280–304.
44. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016;143(2):433–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.320>
45. Komiyama SI, Aoki D, Tominaga E, Susumu N, Udagawa Y, Nozawa S. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: Clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol*. 1999;72(3):342–6.
46. Böcker W. [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verh Dtsch Ges Pathol* [Internet]. 2002;86:116–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12647359>
47. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:59–78.
48. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: A comprehensive review and update for radiologists. *Diagnostic Interv Radiol*. 2015;21(4):277–86.
49. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. Erratum to: The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Jun 13;293(6):1367–1367. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-016-4073-2>
50. Agarwal S, Pandey P, Ralli M, Singh S. Ovarian small cell carcinoma: A rare case report and review of literature. *Iran J Pathol*. 2018;13(1):99–102.

51. Bousios S, Karathanasi A, Zakyntinakis-Kyriakou N, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, Kanellos FS, et al. Ovarian carcinosarcoma: Current developments and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019;134(July 2018):46–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.12.006>
52. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 Jan;124(1):1–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>
53. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 Jun 1;93(11):937–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281838>
54. SEGO-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. *Oncoguía SEGO* [Internet]. 2014;28. Available from: https://www.ocez.net/archivos/vocalia/313-prevencion-2014.pdf%5Cnhttp://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Cervix_2013.pdf
55. Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFPM, Slangen BFM, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;58:17–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.007>
56. Lowry KP, Lee SI. Imaging and Screening of Ovarian Cancer. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2017;55(6):1251–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.010>
57. Michielsen K, Dresen R, Vanslembrouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 Sep;83:88–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917310511>
58. Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, et al. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1079–91.
59. Perez BH, Gipson IK. Focus on Molecules: Human mucin MUC16. *Exp Eye Res* [Internet]. 2008 Nov;87(5):400–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483507003740>
60. Maggino T, Gadducci A, D’Addario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M, et al. Prospective Multicenter Study on CA 125 in Postmenopausal Pelvic Masses. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1994 Aug;54(2):117–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825884711796>
61. Heliström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer*

- Res. 2003;63(13):3695–700.
62. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer : CA125 , HE4 , RMI and ROMA , a review. 2019;7:1–9.
 63. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(7):1106–12.
 64. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40–6.
 65. Wei S, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Reports*. 2016;5(1):41–4.
 66. Kumari S. Serum Biomarker Based Algorithms in Diagnosis of Ovarian Cancer: A Review. *Indian J Clin Biochem [Internet]*. 2018;33(4):382–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0786-2>
 67. Walker JL, Powell CB, Chen L, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer [Internet]*. 2015 Jul 1;121(13):2108–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29321>
 68. Obeidat B, Latimer J, Crawford R. Can optimal primary cytoreduction be predicted in advanced stage epithelial ovarian cancer? Role of preoperative serum CA-125 level. *Gynecol Obstet Invest [Internet]*. 2004;57(3):153–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726621>
 69. Zeff N. Role of laparoscopy in initial tumour staging in advanced epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Pleura and Peritoneum*. 2018;3(1).
 70. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 1994;70(5):1014–7.
 71. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2005 Mar;96(3):729–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825804009618>
 72. Rutten MJ, Leeflang MMG, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2014 Feb 21;(2):CD009786. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563459>
 73. van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BWJ, et al.

- Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Mar 23; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009786.pub3>
74. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380(9):822–32.
 75. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2003 Aug;197(2):198–205. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751503002345>
 76. Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2002 Aug;16(4):529–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413933>
 77. Kleppe M, van der Aa MA, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruitwagen RPFM. The impact of lymph node dissection and adjuvant chemotherapy on survival: A nationwide cohort study of patients with clinical early-stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Oct;66:83–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916323176>
 78. Tato-Varela S, Kuhn W. Impact of retroperitoneal lymph node dissection in ovarian cancer – time for paradigm shift? *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019;0(0):1–9.
 79. Eisenkop SM. Thoracoscopy for the Management of Advanced Epithelial Ovarian Cancer—A Preliminary Report. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2002 Feb;84(2):315–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825801965266>
 80. Hacker NF, Rao A. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;41(October):71–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.007>
 81. Klar M, Farthmann J, Bossart M, Stremmel C, Gitsch G, Passlick B, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of intrathoracic disease in patients with FIGO III and IV stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Sep;126(3):397–402. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812003629>
 82. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, Salvagno L, Franceschi S, Visonà E, et al. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission--a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997 Mar;15(3):994–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060538>
 83. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant

- Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 2;363(10):943–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0908806>
84. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Jul;386(9990):249–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614622236>
 85. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 May 20;35(15_suppl):5501. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5501
 86. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Dec 29;365(26):2473–83. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1104390>
 87. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Aug;16(8):928–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>
 88. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jan 18;378(3):230–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708618>
 89. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations - 2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):651–68.
 90. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3621–7.
 91. Gajewski WH, Fuller AF, Pastel-Ley C, Flotte TJ, Bell DA. Prognostic Significance of DNA Content in Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1994 Apr;53(1):5–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082588471078X>
 92. Leary JA, Doris CP, Boltz EM, Houghton CRS, Kefford RF, Friedlander ML.

- Investigation of loss of heterozygosity at specific loci on chromosomes 3p, 6q, 11p, 17p and 17q in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1993 Aug 1;3(5):293–8. Available from: <http://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1046/j.1525-1438.1993.03050293.x>
93. Scambia G, Benedetti-Panici P, Ferrandina G, Distefano M, Salerno G, Romanini M, et al. Epidermal growth factor, oestrogen and progesterone receptor expression in primary ovarian cancer: correlation with clinical outcome and response to chemotherapy. *Br J Cancer* [Internet]. 1995 Aug;72(2):361–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc1995339>
 94. Bast RC, Jacobs I, Berchuck A. Malignant transformation of ovarian epithelium. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(8):556–9.
 95. Sueblinvong T, Manchana T, Khemapech N, Triratanachat S, Termrungruanglert W, Tresukosol D. Lack of prognostic significance of her-2/neu in early epithelial ovarian cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2007;8(4):502–6.
 96. Isola J, Kallioniemi O-P, Korte J-M, Wahlström T, Aine R, Helle M, et al. Steroid receptors and Ki-67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary: Correlation with dna flow cytometry, biochemical receptor assay, and patient survival. *J Pathol* [Internet]. 1990 Dec;162(4):295–301. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.1711620404>
 97. Demeter A, Várkonyi T, Csapó Z, Szánthó A, Oláh J, Papp Z. [Assessment of prognostic factors in common ovarian tumors of varying malignancy]. *Magy Onkol* [Internet]. 2004;48(3):259–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520877>
 98. Lluca A, Serra A, Maiocchi K, Delgado K, Jativa R, Gomez L, et al. <p>Predictive model for major complications after extensive abdominal surgery in primary advanced ovarian cancer</p>. *Int J Womens Health*. 2019;Volume 11:161–7.
 99. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011;123(3):467–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.027>
 100. Benedetti Panici P, Di Donato V, Fischetti M, Casorelli A, Perniola G, Musella A, et al. Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer: Analysis and management of complications in upper abdominal surgery. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;137(3):406–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.043>
 101. Kumar A, Janco JM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Weaver AL, et al. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016

- Jan;140(1):15–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815301724>
102. Cham S, Chen L, St. Clair CM, Hou JY, Tergas AI, Melamed A, et al. Development and validation of a risk-calculator for adverse perioperative outcomes for women with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;220(6):571.e1-571.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.019>
 103. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):606–17.
 104. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg*. 1999;86(2):227–30.
 105. Lassen K, Hannemann P, Ljungqvist O, Fearon K, Dejong CHC, von Meyenfeldt MF, et al. Patterns in current perioperative practice: survey of colorectal surgeons in five northern European countries. *BMJ* [Internet]. 2005 Jun 18;330(7505):1420–1. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.38478.568067.AE>
 106. Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CHC, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* [Internet]. 2005 Jun;24(3):466–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561405000233>
 107. Gustafsson UO. Adherence to the Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Outcomes After Colorectal Cancer Surgery. *Arch Surg* [Internet]. 2011 May 1;146(5):571. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.2010.309>
 108. Tanious MK, Urman RD. Enhanced Recovery After Surgery : History , Evolution , Guidelines , and Future Directions Olle Ljungqvist , MD , PhD. 2017;55(4):1–11.
 109. Grupo de trabajo de la Vía Clínica. Vía Clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal(RICA). Minist Sanidad, Serv Soc e Igual. 2015;
 110. Waller A, Forshaw K, Bryant J, Carey M, Boyes A, Sanson-Fisher R. Preparatory education for cancer patients undergoing surgery: A systematic review of volume and quality of research output over time. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2015 May 23; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072423>
 111. Blay N, Donoghue J. The effect of pre-admission education on domiciliary recovery following laparoscopic cholecystectomy. *Aust J Adv Nurs* [Internet]. 22(4):14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496831>
 112. Cavallaro PM, Milch H, Savitt L, Hodin RA, Rattner DW, Berger DL, et al. Addition of a scripted pre-operative patient education module to an existing ERAS pathway further reduces length of stay. *Am J Surg* [Internet]. 2018 Oct;216(4):652–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961018301491>

113. Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, et al. Fast-track Surgery in Real Life. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [Internet]. 2013 Jun;23(3):259–65. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP TLP:landingpage&an=00129689-201306000-00005>
114. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2013 Aug;92(8):715–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756434>
115. Carli F, Silver JK, Feldman LS, McKee A, Gilman S, Gillis C, et al. Surgical Prehabilitation in Patients with Cancer: State-of-the-Science and Recommendations for Future Research from a Panel of Subject Matter Experts. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2017;28(1):49–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913000>
116. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin Nutr* [Internet]. 2009 Aug;28(4):378–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561409000818>
117. Mueller C, Compher C, Ellen DM. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2011 Jan 11;35(1):16–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/01486071110389335>
118. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017 Feb;36(1):11–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301819>
119. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative Anemia: An Independent Risk Factor for Infection, Mortality, and Resource Utilization in Surgery. *J Surg Res* [Internet]. 2002 Feb;102(2):237–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022480401963309>
120. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature*. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Sep;36(9):2667–74. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200809000-00026>
121. Moran J, Guinan E, McCormick P, Larkin J, Mockler D, Hussey J, et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis. *Surg (United States)* [Internet]. 2016;160(5):1189–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.014>

122. Moriello C, Mayo NE, Feldman L, Carli F. Validating the Six-Minute Walk Test as a Measure of Recovery After Elective Colon Resection Surgery. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2008 Jun;89(6):1083–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999308001238>
123. Vailen JL. Prehabilitación. *Arch coloproctología*. 2019;2(3):4.
124. Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Christopher Deans DA, Skipworth RJE. Prehabilitation Before Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* [Internet]. 2019;43(7):1661–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04950-y>
125. Altman AD, Helpman L, McGee J, Samouëlian V, Auclair MH, Brar H, et al. Enhanced recovery after surgery: Implementing a new standard of surgical care. *Cmaj*. 2019;191(17):E469–75.
126. Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Welton ML. Mechanical Bowel Preparation in Intestinal Surgery: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2008 Nov 12;12(11):2037–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-008-0594-8>
127. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary M-V, Contant C, Chipponi J. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials on the Role of Mechanical Bowel Preparation Before Colorectal Surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Feb;249(2):203–9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-200902000-00005>
128. Cao F, Li J, Li F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2012 Jun 23;27(6):803–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-011-1361-y>
129. Dahabreh IJ, Steele DW, Shah N, Trikalinos TA. Oral Mechanical Bowel Preparation for Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2015 Jul;58(7):698–707. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-201507000-00011>
130. Toneva GD, Deierhoi RJ, Morris M, Richman J, Cannon JA, Altom LK, et al. Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Length of Stay and Readmissions after Colorectal Surgery. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2013 Apr;216(4):756–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751512014445>
131. Cannon JA, Altom LK, Deierhoi RJ, Morris M, Richman JS, Vick CC, et al. Preoperative Oral Antibiotics Reduce Surgical Site Infection Following Elective Colorectal Resections. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2012 Nov;55(11):1160–6. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-201211000-00009>

132. Koller SE, Bauer KW, Egleston BL, Smith R, Philp MM, Ross HM, et al. Comparative Effectiveness and Risks of Bowel Preparation Before Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2018 Apr;267(4):734–42. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-201804000-00021>
133. Brady MC, Kinn S, Stuart P, Ness V. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003 Oct 20; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004423>
134. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2015 Jun;28(3):364–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001503-201506000-00022>
135. Smith MD, Mccall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8).
136. Greco PS, Bazzi AA, McLean K, Reynolds RK, Spencer RJ, Johnston CM, et al. Incidence and Timing of Thromboembolic Events in Patients With Ovarian Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jun;129(6):979–85. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201706000-00004>
137. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Feb 20;33(6):654–6. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.7351>
138. Tendas A, Scaramucci L, Cupelli L, Lentini R, Trawinska MM, Giovannini M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer: Comment. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):805–7.
139. Carrier M, Altman AD, Blais N, Diamantouros A, McLeod D, Moodley U, et al. Extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin (LMWH) following abdominopelvic cancer surgery. *Am J Surg* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.11.046>
140. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Management Guidelines for Obstetricians & Gynecologists-Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):172–89.
141. Johnson MP, Kim SJ, Langstraat CL, Jain S, Habermann EB, Wentink JE, et al. Using Bundled Interventions to Reduce Surgical Site Infection After Major Gynecologic Cancer Surgery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jun;127(6):1135–44. Available

from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201606000-00022>

142. Pellegrini JE, Toledo P, Soper DE, Bradford WC, Cruz DA, Levy BS, et al. Consensus Bundle on Prevention of Surgical Site Infections After Major Gynecologic Surgery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* [Internet]. 2017 Jan;46(1):100–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0884217516303823>
143. Kunin CM, Efron HY. Guidelines for peer review. Veterans Administration Ad Hoc Interdisciplinary Advisory Committee on Antimicrobial Drug Usage. *JAMA* [Internet]. 1977 Mar 7;237(10):1001–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/319260>
144. Berriós-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784–91.
145. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(1):73–156.
146. Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery. *Br J Surg*. 2007;94(4):421–6.
147. Lipshutz AKM, Gropper MA. Perioperative Glycemic Control. *Anesthesiology* [Internet]. 2009 Jan;PAP. Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e3181948a80>
148. Cohen R, Gooberman-hill R. Staff experiences of enhanced recovery after surgery : systematic review of qualitative studies. 2019;
149. Cutillo G. Early feeding compared with nasogastric decompression after major oncologic gynecologic surgery: a randomized study. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 Jan;93(1):41–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784498004013>
150. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3).
151. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg*. 1995;221(5):469–78.
152. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* [Internet]. 2012 Dec;31(6):783–800. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026156141200180X>
153. Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu T-C, Hill AG. Preoperative Glucocorticoid Use in Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2011 Aug;254(2):183–91. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP:TL:landingpage&an=00000658-201108000-00001>
 154. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* [Internet]. 2019;43(3):659–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4844-y>
 155. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* [Internet]. 1997 Mar;78(3):247–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217419337>
 156. Kehlet H, Holte K. Epidural anaesthesia and analgesia in major surgery. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Aug 17;360(9332):568–9; author reply 569. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241679>
 157. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. In: Punjasawadwong Y, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003843.pub2>
 158. Adesanya A, Rosero E, Timaran C, Clagett P, Johnston WE. Intraoperative fluid restriction predicts improved outcomes in major vascular surgery. *Vasc Endovascular Surg* [Internet]. 42(6):531–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583299>
 159. Tambyraja AL, Sengupta F, MacGregor AB, Bartolo DCC, Fearon KCH. Patterns and Clinical Outcomes Associated with Routine Intravenous Sodium and Fluid Administration after Colorectal Resection. *World J Surg* [Internet]. 2004 Oct 29;28(10):1046–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-004-7383-7>
 160. Soriano Pérez ÁM, Galindo de Blas B, González Fernández R, Galán Ocaña A. Vigileo: Monitorización mínimamente invasiva del gasto cardiaco y oximetría venosa. *Rev médica Jaén*. 2014;4:13–6.
 161. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJA. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* [Internet]. 1984 Jan;17(6):425–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021929084900344>
 162. Russo A, Aceto P, Grieco DL, Anzellotti GM, Perilli V, Costantini B, et al. Goal-

- directed hemodynamic management in patients undergoing primary debulking gynaecological surgery: A matched-controlled precision medicine study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018;151(2):299–305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.034>
163. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):e115–43.
 164. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achantari C, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations--Part II. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016 Feb;140(2):323–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26757238>
 165. Bergstrom JE, Scott ME, Alimi Y, Yen TT, Hobson D, Machado KK, et al. Narcotics reduction, quality and safety in gynecologic oncology surgery in the first year of enhanced recovery after surgery protocol implementation. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018;149(3):554–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.003>
 166. Nelson G, Dowdy SC, Lasala J, Mena G, Bakkum-Gamez J, Meyer LA, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS®) in gynecologic oncology – Practical considerations for program development. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017;147(3):617–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825817313471>
 167. Horlocker T. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* [Internet]. 2003 May;28(3):172–97. Available from: <https://rapm.bmj.com/lookup/doi/10.1053/rapm.2003.50046>
 168. Finnerty O, Sharkey A, Mc Donnell JG. Transversus abdominis plane block for abdominal surgery. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2013 Dec;79(12):1415–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839315>
 169. Torgeson M, Kileny J, Pfeifer C, Narkiewicz L, Obi S. Conventional Epidural vs Transversus Abdominis Plane Block with Liposomal Bupivacaine: A Randomized Trial in Colorectal Surgery. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2018 Jul;227(1):78–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107275151830320X>
 170. Kalogera E, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, Moriarty JP, Borah BJ, Langstraat CL, et al. Abdominal Incision Injection of Liposomal Bupivacaine and Opioid Use after Laparotomy for Gynecologic Malignancies. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1009–17.
 171. Baeriswyl M, Zeiter F, Piubellini D, Kirkham KR, Albrecht E. The analgesic efficacy of transverse abdominis plane block versus epidural analgesia: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(26):e11261. Available

- from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201806290-00060%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29952997%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6039642>
172. Park YH, Kang H, Woo YC, Park SG, Baek CW, Jung YH, et al. The effect of intraperitoneal ropivacaine on pain after laparoscopic colectomy: a prospective randomized controlled trial. *J Surg Res* [Internet]. 2011 Nov;171(1):94–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605604>
 173. Krishnan S, Morris RG, Hewett PJ, Field J, Karatassas A, Tou S, et al. A Randomized Double-Blind Clinical Trial of a Continuous 96-Hour Levobupivacaine Infiltration After Open or Laparoscopic Colorectal Surgery for Postoperative Pain Management—Including Clinically Important Changes in Protein Binding. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2014 Apr;36(2):202–10. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007691-201404000-00011>
 174. Ayad S, Babazade R, Elsharkawy H, Nadar V, Lokhande C, Makarova N, et al. Comparison of transversus abdominis plane infiltration with liposomal bupivacaine versus continuous epidural analgesia versus intravenous opioid analgesia. *PLoS One*. 2016;11(4):1–15.
 175. Ma K, Wu X, Chen Y, Yuan H. Effect of multimodal intervention on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopy. *J Int Med Res*. 2019;47(5):2026–33.
 176. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85–113.
 177. Apfel M.D. CC, Läärä Ph.D. E, Koivuranta M.D., Ph.D. M, Greim M.D. C-A, Roewer M.D. N. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting : Conclusions from Cross-validations between Two Centers. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1999 Sep 1;91(3):693.
 178. Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, Attanasio A, Beltrami C, Bocciolone L, et al. Early oral versus “traditional” postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intestinal resection: A randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(6):1660–8.
 179. Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, Raoul P, Scaletta G, Quagliozzi L, et al. Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(6).
 180. Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, Attanasio A, Beltrami C, Bocciolone L, et al. Reduction of Postoperative Complication Rate with the Use of Early Oral Feeding in Gynecologic Oncologic Patients Undergoing a Major Surgery: A Randomized

- Controlled Trial. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 Nov 4;16(11):3101–10. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-009-0681-4>
181. Pearl M, Valea F, Fisher M, Chalas E. A randomized controlled trial of postoperative nasogastric tube decompression in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1996 Sep;88(3):399–402. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0029784496001834>
 182. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative Use of Arginine-supplemented Diets: A Systematic Review of the Evidence. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2011 Mar;212(3):385–399.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751510011816>
 183. Celik JB, Gezginç K, Özçelik K, Celik C. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* [Internet]. 2009;30(4):418–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19761135>
 184. Ertas IE, Gungorduk K, Ozdemir A, Solmaz U, Dogan A, Yildirim Y. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2014;69(2):85–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.098>
 185. Short V, Herbert G, Perry R, Lewis SJ, Atkinson C, Ness AR, et al. Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5).
 186. de Leede EM, van Leersum NJ, Kroon HM, van Weel V, van der Sijp JRM, Bonsing BA, et al. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2018;105(7):820–8.
 187. Güngördük K, Özdemir İA, Güngördük Ö, Gülseren V, Gokçü M, Sancı M. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):145.e1–145.e7.
 188. Pasquina P, Tramèr MR, Granier JM, Walder B. Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery: A systematic review. *Chest*. 2006;130(6):1887–99.
 189. Westwood K, Griffin M, Roberts K, Williams M, Yoong K, Digger T. Incentive spirometry decreases respiratory complications following major abdominal surgery. *Surg* [Internet]. 2007 Dec;5(6):339–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1479666X07800862>
 190. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C. Current Microbiological and Clinical Aspects of Urinary Tract Infections. *Eur Urol* [Internet]. 2001;40(4):439–45. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/49813>

191. Phipps S, Lim YN, McClinton S, Barry C, Rane A, N'Dow JM. Short term urinary catheter policies following urogenital surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 Apr 19; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004374.pub2>
192. Getliffe K. Care of urinary catheters. *Nurs Stand* [Internet]. 1996 Dec 4;11(11):47–54. Available from: <http://journals.rcni.com/doi/10.7748/ns.11.11.47.s49>
193. Griffiths R, Fernandez R. Strategies for the removal of short-term indwelling urethral catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2).
194. Li D, Jensen CC. Patient Satisfaction and Quality of Life with Enhanced Recovery Protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(2):138–44.
195. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):1–7.
196. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13.
197. Clavien PA, Vetter D, Staiger RD, Slankamenac K, Mehra T, Graf R, et al. The comprehensive complication index (CCI[®]): Added value and clinical perspectives 3 years “down the line.” *Ann Surg*. 2017;265(6):1045–50.
198. [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: https://www.assessurgery.com/about_cci-calculator/
199. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations--Part I. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016 Feb;140(2):313–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603969>
200. Lu D, Wang X, Shi G. Perioperative enhanced recovery programmes for gynaecological cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3).
201. Lindemann K, Kok PS, Stockler M, Jaaback K, Brand A. Enhanced recovery after surgery for advanced ovarian cancer: A systematic review of interventions trialed. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(6):1274–82.
202. Armbrust R, Schneider S, Spies C, du Bois A, Sehouli J. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31616986>
203. Belavy D, Janda M, Baker J, Obermair A. Epidural analgesia is associated with an increased incidence of postoperative complications in patients requiring an

- abdominal hysterectomy for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Nov;131(2):423–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825813011128>
204. Feng S, Chen L, Wang G, Chen A, Qiu Y. Early oral intake after intra-abdominal gynecological oncology surgery. *Cancer Nurs*. 2008;31(3):209–13.
 205. Janda, M., Graves, N., Bauer J., Baker J et al. 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2014 Nov;24:1. Available from: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/01.IGC.0000457075.08973.89>
 206. Dickson EL, Stockwell E, Geller MA, Vogel RI, Mullany SA, Ghebre R, et al. Enhanced recovery program and length of stay after laparotomy on a gynecologic oncology service: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2017;129(2):355–62.
 207. Chiu H-C, Lin Y-C, Hsieh H-M, Chen H-P, Wang H-L, Wang J-Y. The impact of complications on prolonged length of hospital stay after resection in colorectal cancer: A retrospective study of Taiwanese patients. *J Int Med Res* [Internet]. 2017 Apr 7;45(2):691–705. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060516684087>
 208. Caminiti C, Meschi T, Braglia L, Diodati F, Iezzi E, Marcomini B, et al. Reducing unnecessary hospital days to improve quality of care through physician accountability: a cluster randomised trial. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2013 Dec 10;13(1):14. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-13-14>
 209. Smith CG, Davenport DL, Gorski J, McDowell A, Burgess BT, Fredericks TI, et al. Clinical Factors Associated with Longer Hospital Stay Following Ovarian Cancer Surgery. *Healthcare*. 2019;7(3):85.
 210. Altman AD, Helpman L, McGee J, Samouëlian V, Auclair MH, Brar H, et al. Enhanced recovery after surgery: Implementing a new standard of surgical care. *Cmaj*. 2019;191(17):E469–75.
 211. Kalogera E, Bakkum-Gamez JN, Jankowski CJ, Trabuco E, Lovely JK, Dhanorker S, et al. Enhanced Recovery in Gynecologic Surgery NIH Public Access Author Manuscript. *Obs Gynecol* [Internet]. 2013;122(1):319–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3913481/pdf/nihms-545325.pdf>
 212. Nelson G, Kiyang LN, Crumley ET, Chuck A, Nguyen T, Faris P, et al. Implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Across a Provincial Healthcare System: The ERAS Alberta Colorectal Surgery Experience. *World J Surg* [Internet]. 2016 May 29;40(5):1092–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-016-3472-7>
 213. Marx C, Rasmussen T, Hjort Jakobsen D, Ottosen C, Lundvall L, Ottesen B, et al. The

- effect of accelerated rehabilitation on recovery after surgery for ovarian malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(4):488–92.
214. Gerardi MA, Santillan A, Meisner B, Zahurak ML, Diaz Montes TP, Giuntoli RL, et al. A clinical pathway for patients undergoing primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colectomy for advanced ovarian and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol*. 2008;108(2):282–6.
 215. Agarwal R, Rajanbabu A, Nitu P V., Goel G, Madhusudanan L, Unnikrishnan UG. A prospective study evaluating the impact of implementing the ERAS protocol on patients undergoing surgery for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(3):605–12.
 216. Carter J. Fast-Track Surgery in Gynaecology and Gynaecologic Oncology: A Review of a Rolling Clinical Audit. *ISRN Surg*. 2012;2012:1–19.
 217. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1680–7.
 218. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1983 Apr;61(4):413–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6828269>
 219. William Hunter R, Alexander NDE, Patrick Soutter W. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 Feb;166(2):504–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293789291658W>
 220. Cascales Campos PA, Gil Martínez J, Galindo Fernández PJ, Gil Gómez E, Martínez Frutos IM, Parrilla Paricio P. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(6):543–8.
 221. Chase DM, Lopez S, Nguyen C, Pugmire GA, Monk BJ. A clinical pathway for postoperative management and early patient discharge: does it work in gynecologic oncology? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):541.e1-541.e7.
 222. Boitano TKL, Smith HJ, Rushton T, Johnston MC, Lawson P, Leath CA, et al. Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on gastrointestinal function in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018;151(2):282–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.009>
 223. Sidhu VS, Lancaster L, Elliott D, Brand AH. Implementation and audit of “Fast-Track Surgery” in gynaecological oncology surgery. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2012;52(4):371–6.

224. Bisch SP, Wells T, Gramlich L, Faris P, Wang X, Tran DT, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: System-wide implementation and audit leads to improved value and patient outcomes. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018;151(1):117–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.007>
225. Chéreau E, Ballester M, Lesieur B, Selle F, Coutant C, Rouzier R, et al. Complications de la chirurgie radicale des cancers de l'ovaire de stade avancé. *Gynécologie Obs Fertil* [Internet]. 2011 Jan;39(1):21–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297958910002584>
226. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann Surg*. 2009;250(2):177–86.
227. Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, Fry C, Rockall TA. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg*. 2011;98(8):1068–78.
228. Lago V, Fotopoulou C, Chiantera V, Minig L, Gil-Moreno A, Cascales-Campos PA, et al. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: A multi-centre study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019;153(3):549–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.241>
229. Forsmo HM, Erichsen C, Rasdal A, Körner H, Pfeffer F. Enhanced Recovery After Colorectal Surgery (ERAS) in Elderly Patients Is Feasible and Achieves Similar Results as in Younger Patients. *Gerontol Geriatr Med*. 2017;3:233372141770629.
230. Barber EL, Doll KM, Gehrig PA. Hospital readmission after ovarian cancer surgery: Are we measuring surgical quality? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017;146(2):368–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.012>
231. Kalogera E, Glaser GE, Kumar A, Dowdy SC, Langstraat CL. Enhanced Recovery after Minimally Invasive Gynecologic Procedures with Bowel Surgery: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019 Feb;26(2):288–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553465018313219>
232. Garfinkle R, Abou-Khalil J, Morin N, Ghitulescu G, Vasilevsky C-A, Gordon P, et al. Is There a Role for Oral Antibiotic Preparation Alone Before Colorectal Surgery? ACS-NSQIP Analysis by Coarsened Exact Matching. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2017 Jul;60(7):729–37. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-201707000-00012>
233. Migaly J, Bafford AC, Francone TD, Gaertner WB, Eskicioglu C, Bordeianou L, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2019 Jan;62(1):3–8. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-201901000-00002>
234. Harris LJ, Moudgill N, Hager E, Abdollahi H, Goldstein S. Incidence of anastomotic

- leak in patients undergoing elective colon resection without mechanical bowel preparation: our updated experience and two-year review. *Am Surg* [Internet]. 2009 Sep;75(9):828–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774956>
235. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Sep 7; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001544.pub4>
236. Calvo-Vecino JM, Ripollés-Melchor J, Mythen MG, Casans-Francés R, Balik A, Artacho JP, et al. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low–moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *Br J Anaesth* [Internet]. 2018 Apr;120(4):734–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217542075>
237. Denost Q, Rouanet P, Faucheron J-L, Panis Y, Meunier B, Cotte E, et al. To Drain or Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2017 Mar;265(3):474–80. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-201703000-00009>
238. Verma R, Nelson RL. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 Jul 18; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004929.pub3>
239. Herbert G, Perry R, Andersen HK, Atkinson C, Penfold C, Lewis SJ, et al. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Oct 24; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004080.pub3>
240. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing Postoperative Venous Thromboembolism Complications with a Standardized Risk-Stratified Prophylaxis Protocol and Mobilization Program. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2014 Jun;218(6):1095–104. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751514001860>
241. Pashikanti L, Von Ah D. Impact of Early Mobilization Protocol on the Medical-Surgical Inpatient Population. *Clin Nurse Spec* [Internet]. 2012;26(2):87–94. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002800-201203000-00006>
242. Pache B, Jurt J, Grass F, Hübner M, Demartines N, Mathevet P, et al. Compliance with enhanced recovery after surgery program in gynecology: Are all items of equal importance? *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):810–5.
243. Wijk L, Udumyan R, Pache B, Altman AD, Williams LL, Elias KM, et al. International validation of Enhanced Recovery After Surgery Society guidelines on enhanced recovery for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.028>

244. Joliat GR, Ljungqvist O, Wasylak T, Peters O, Demartines N. Beyond surgery: Clinical and economic impact of Enhanced Recovery after Surgery programs. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):1–4.
245. Roulin D, Donadini A, Gander S, Griesser A-C, Blanc C, Hübner M, et al. Cost-effectiveness of the implementation of an enhanced recovery protocol for colorectal surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2013 Jul;100(8):1108–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.9184>
246. Joliat G-R, Labgaa I, Petermann D, Hübner M, Griesser A-C, Demartines N, et al. Cost-benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* [Internet]. 2015 Dec;102(13):1676–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.9957>
247. Joliat G-R, Labgaa I, Hübner M, Blanc C, Griesser A-C, Schäfer M, et al. Cost–Benefit Analysis of the Implementation of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery. *World J Surg* [Internet]. 2016 Oct 9;40(10):2441–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-016-3582-2>
248. Nelson G, Kiyang LN, Chuck A, Thanh NX, Gramlich LM. Cost impact analysis of Enhanced Recovery After Surgery program implementation in Alberta colon cancer patients. *Curr Oncol* [Internet]. 2016 Jun 13;23(3):221. Available from: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/2980>
249. Mendivil AA, Busch JR, Richards DC, Vittori H, Goldstein BH. The Impact of an Enhanced Recovery After Surgery Program on Patients Treated for Gynecologic Cancer in the Community Hospital Setting. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(3):581–5.
250. Neff R, Wright JD, Cohn DE, Havrilesky LJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for ovarian cancer: Analyzing the cost effectiveness of a recovery program in primary cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017;145(2017):6–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.037>
251. Modesitt SC, Sarosiek BM, Trowbridge ER, Redick DL, Shah PM, Thiele RH, et al. Enhanced Recovery Implementation in Major Gynecologic Surgeries: Effect of Care Standardization. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):457–66.

ANEXOS

ANEXO 1: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Dofia Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 221 el pasado 30/05/2014 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)136/2014, con fecha 01/05/2014, titulado "*Ensayo clínico comparando recuperación postoperatoria tras protocolo FAST-TRACK vs manejo clásico en cáncer ginecológico avanzado*" que tiene como investigador principal al Dr. José Luis Sánchez Iglesias del Servicio de Ginecología Oncológica de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Corona Pérez-Cardona, Pablo. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico

De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico
Vilca Yengle, Luz M^a. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 30 de mayo de 2014

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT> (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio
CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2014.06.02 16:38:38 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria

ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO PROFAST.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: **Ensayo clínico comparando recuperación postoperatoria tras protocolo fast-track vs manejo clásico en cáncer de ovario avanzado**

Investigador principal: **Dr JL Sanchez. Servicio de Ginecología. Unidad de Ginecología Oncológica**

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar dos estrategias de manejo el periodo perioperatorio (antes, durante y después de la cirugía) que puedan ayudar al tratamiento del *cáncer de ovario avanzado*. **Beneficios:**

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevas estrategias relacionadas con el tratamiento de *cáncer de ovario* podría contribuir a mejorar el pronóstico de pacientes en su misma situación en el futuro. **Procedimientos del estudio. Riesgos y complicaciones.**

Ud. ha sido diagnosticada de la enfermedad descrita y por tal motivo como parte del procedimiento clínico habitual está indicado la realización de una cirugía oncológica con el objetivo de mejorar el pronóstico de su enfermedad. Durante el proceso de preparación, realización y seguimiento de dicha cirugía se realizan habitualmente una serie de medidas que se agrupan dentro de la estrategia de **manejo clásico (o convencional)**. Por otro lado, han aparecido en los últimos años unas recomendaciones que se agrupan bajo el nombre de estrategia de manejo **FAST- TRACK o Rehabilitación Multimodal**, destinadas a facilitar una recuperación más rápida y con menos complicaciones tras la cirugía. La utilización de ambas estrategias han demostrado similar seguridad, pero los beneficios de una respecto a la otra en el tratamiento de cáncer ginecológico avanzado aún no se ha podido demostrar con exactitud.

En este estudio se pretenden comparar estas dos estrategias para el tratamiento de su enfermedad con el objetivo de determinar cuál de ellos aporta una mejoría más rápida, más cómoda, y con menor número de complicaciones tras la cirugía.

El procedimiento A consiste en el seguimiento de un protocolo de Rehabilitación Multimodal o Fast-TRack en el que realizarán las siguientes medidas extraordinarias respecto al seguimiento clásico o habitual:

- a) Visitas preoperatorias con Enfermería para informarle de las medidas específicas a realizarse en el contexto del protocolo
- b) Visita preoperatoria en unidad de soporte nutricional
- c) Ingesta de solución glucosada 3 horas previas a la cirugía
- d) Seguimiento de protocolo anestésico y quirúrgico específico orientado a facilitar un inicio de alimentación oral y movilización post operatoria lo más precoz posible.

El procedimiento B consiste en el seguimiento del protocolo de manejo anestésico y quirúrgico habitual, en el que la información preoperatoria es facilitada por el equipo quirúrgico y de anestesia, se recomienda periodo de ayuno preoperatorio más prolongado y se siguen un protocolo quirúrgico y anestésico más conservador y dilatado en el tiempo.

Ambos procedimientos pueden asociarse a la aparición de complicaciones propias de la cirugía indicada o del procedimiento anestésico sin que exista evidencia en el momento actual de que la frecuencia de las complicaciones sea mayor realizando una estrategia u otra, siendo este uno de los objetivos del estudio.

Si usted acepta participar en el estudio será asignada de forma aleatoria (o al azar, como tirar un dado al aire) a una de estas estrategias de manejo en el periodo perioperatorio. Su médico no intervendrá en este proceso. Usted tendrá una probabilidad del 50% de recibir cada uno de los procedimientos contemplados en este estudio.

En caso de aparecer alguna complicación, será tratada por el cirujano que ha seguido y tratado su enfermedad como ocurriría en la práctica asistencial habitual.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por *los investigadores del estudio*, o por una institución designada por ellos, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del estudio, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, tiene derecho a su rectificación, oposición y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará. Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. Sánchez del Servicio de ginecología oncológica.

Tel. 93 4893868/934893180.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **Ensayo clínico comparando recuperación postoperatoria tras protocolo fast-track vs manejo clásico en Cáncer de ovario avanzado**

Investigador principal: **Servicio de Ginecología. Unidad de Ginecología Oncológica**

Yo (nombre y apellidos)

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 3: HOJA DE INFORMACIÓN AL INGRESO PARA PACIENTES ERAS



Servicio de Ginecología Oncológica

INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE EN CIRUGÍA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL

Va usted a ser intervenida quirúrgicamente. Las siguientes recomendaciones se orientan a informarle del procedimiento, mejorar su estado respiratorio y nutricional y con ello hacerle participe del éxito de la operación. Es necesaria su colaboración con las recomendaciones que le proporcionará el equipo asistencial (médicos y enfermería) siendo usted parte activa del proceso de recuperación.

Recomendaciones previas a la cirugía:

- No fume ni tome bebidas alcohólicas
- Pasee al menos una hora al día
- Realice ejercicios respiratorios de inspiración profunda, durante 10', 3-4 veces al día
- Siga las recomendaciones dietéticas facilitadas por la Unidad de Soporte Nutricional
- **La noche anterior a la intervención, tome una cena ligera**
- **No debe comer ningún alimento sólido durante las 6h previas al ingreso**

Fecha de la Intervención: _____ **Hora del ingreso:** _____

Lugar de ingreso: Servicio de Admisiones. Planta baja del edificio Maternoinfantil

- **Si no puede acudir al hospital el día de la intervención, avísenos lo antes posible a los teléfonos:**
 - Laborables de 08:00 h a 15:00 h: 93 489 30 98 o bien 93 489 30 94
 - Festivos y fines de semana: 93 489 33 33

- Debe ducharse la mañana de la intervención en su domicilio. Evite cremas y perfumes.

El día del ingreso y de la intervención.

- **Antes de las 6h de la mañana, debe tomar la solución de hidratos de carbono que le proporcionaron en la Unidad de Soporte Nutricional, mezclado con un néctar de frutas.**
- Traiga su medicación habitual, acuda acompañada y evite conducir.
- Traiga sus objetos personales (zapatillas cerradas sin tacón, camisón, bata, objetos de higiene personal, una bolsa de compresas ginecológicas de algodón...)
- Traiga también una faja tipo braguita y una faja cruzada con sujeción de Velcro, de talla adecuada a su perímetro abdominal.
- No traiga joyas, maquillaje, uñas pintadas ni "piercings". Deberá retirarse lentes de contacto, gafas y prótesis dental extraíble antes de ir a quirófano.
- Un celador le acompañará hasta la planta de hospitalización, donde su enfermera y auxiliar la recibirán, comprobarán su historial y preparación para la cirugía y le facilitarán todo lo necesario hasta el momento de ir a quirófano. Probablemente le facilitarán medias de compresión gradual, para la prevención de trombosis secundarias a la cirugía.
- Un celador del área quirúrgica le acompañará hasta el quirófano

ÁREA QUIRÚRGICA: Quirófano y sala de Reanimación

- Los familiares / acompañantes, podrán permanecer en la sala de espera de quirófano. La intervención puede durar toda la mañana. El equipo médico informará a los familiares/acompañantes.
- Tras la intervención, usted permanecerá hasta el día siguiente en la unidad de Reanimación Postquirúrgica.
- Los familiares podrán acompañarle durante los horarios establecidos para las visitas.

- El equipo asistencial (médicos y enfermería) cuidarán de usted, favoreciendo que su recuperación sea óptima. Para ello, vigilarán su estado y evolución, procurando que no sienta dolor .
- **A partir de la 6h posteriores a la intervención, usted podrá comenzar una dieta progresiva, iniciándola con líquidos. Esta dieta se irá aumentando según usted la vaya tolerando.**
- **También comenzará a moverse de manera progresiva, con ayuda de los/as profesionales sanitarios:** en este primer día, sin levantarse de la cama. No tema a que se le abra la herida. La técnica quirúrgica y de sutura está encaminada a que no ocurra. Además, llevará un apósito externo compresivo que protegerá la herida
- **Comenzará los ejercicios respiratorios con el espirómetro**

Primer día postoperatorio. Traslado a la planta de hospitalización.

- Una vez valorada por el equipo médico, anestesiólogo y ginecólogo-oncólogo, un celador la trasladará a la planta de hospitalización.
- El equipo de enfermería la recibirá, valorará e informará de todo lo necesario para optimizar su recuperación.
- Si lleva una sonda para la orina, se la retirarán.
- Continuará la progresión de la dieta, según su tolerancia y probablemente le retirarán los sueros.
- Los calmantes, podrán tomarse por vía oral.
- Con ayuda del equipo de enfermería y de sus familiares le ayudaremos a sentarse en un sillón. Previamente, colocaremos una faja abdominal que nos habrá facilitado. Le ayudará a prevenir el dolor y le proporcionará sensación de seguridad.
- Continuará con los ejercicios respiratorios 3- 4 veces al día.

Segundo día postoperatorio:

- Continuará la progresión de la dieta que será casi “normal”.
- El médico y la enfermera retirarán el apósito de la herida. Valorarán y curarán la incisión.
- Aumentará la movilización. Podrá ducharse acompañada de profesionales y/o de un familiar. Podrá dar algunos paseos por la planta.
- Continuará con los ejercicios respiratorios.

Tercer día postoperatorio:

- Continuará la progresión de la dieta y la movilización.
- Es posible que durante la visita médica se pueda ya planificar el alta a su domicilio

Día del alta:

- Su ginecólogo-oncólogo la visitará. Si la evolución es normal, le dará el alta y elaborará un informe clínico sobre su proceso quirúrgico, donde le indicará el tratamiento a seguir y la citarán en las CCEE para la valoración posquirúrgica. Además, le facilitará las recetas necesarias para que pueda adquirir sus medicamentos.
- Su enfermera, realizará la cura de la herida quirúrgica y le proporcionará
- información oral y escrita sobre los cuidados que debe seguir en su domicilio así como los signos de alarma que debe vigilar. También le entregará un informe de alta de enfermería donde se refleja todo lo anterior.

ANEXO 4: DIETAS

*Dieta 901C

- ✓ **Desayuno:** Gelatina sin azúcar
- ✓ **Comida:** Yogurt sin lactosa, y gelatina sin azúcar
- ✓ **Merienda:** Gelatina sin azúcar

*Dieta 902C

- ✓ **Desayuno:** Leche sin lactosa, café descafeinado soluble en sobres, sacarina y pan tostado.
- ✓ **Comida:** 200 gramos de patatas hervidas, 10 cc de aceite, pescado hervido, pan tostado (2 paquetes), fruta triturada y gelatina sin azúcar.
- ✓ **Merienda:** yogurt descremado y galletas “María”
- ✓ **Cena:** Sopa espesa vegetal, pescado hervido, yogurt descremado, sacarina, 2 paquetes de pan tostado y gelatina sin azúcar

*Dieta 903C

- ✓ **Desayuno:** Leche sin lactosa, azúcar i 2 paquetes de galletas “María”
- ✓ **Comida:** Puré de zanahoria y patata, pescado al horno, 2 paquetes de pan tostado, fruta triturada y gelatina sin azúcar
- ✓ **Merienda:** yogurt desnatado, azúcar i galletas “María”
- ✓ **Cena:** Puré de patata, Pescado hervido, 2 paquetes de pan tostado, compota de manzana y gelatina sin azúcar

ANEXO 5: ESCALA BARTHEL (GRADO DE AUTONOMÍA PARA LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA)

Actividad	Descripción	Puntaje
Comer	1. Incapaz	0
	2. Necesita ayuda para cortar, extender mantequilla, usar condimentos, etc.	5
	3. Independiente (la comida está al alcance de la mano)	10
Trasladarse entre la silla y la cama	1. Incapaz, no se mantiene sentado	0
	2. Necesita ayuda importante (1 persona entrenada o 2 personas), puede estar sentado	5
	3. Necesita algo de ayuda (una pequeña ayuda física o ayuda verbal)	10
	4. Independiente	15
Aseo personal	1. Necesita ayuda con el aseo personal	0
	2. Independiente para lavarse la cara, las manos y los dientes, peinarse y afeitarse	5
Uso del retrete	1. Dependiente	0
	2. Necesita alguna ayuda, pero puede hacer algo solo	5
	3. Independiente (entrar y salir, limpiarse y vestirse)	10
Bañarse o Ducharse	1. Dependiente	0
	2. Independiente para bañarse o ducharse	5
Desplazarse	1. Inmóvil	0
	2. Independiente en silla de ruedas en 50 m	5
	3. Anda con pequeña ayuda de una persona (física o verbal)	10
	4. Independiente al menos 50 m, con cualquier tipo de muleta, excepto andador	15
Subir y bajar escaleras	1. Incapaz	0
	2. Necesita ayuda física o verbal, puede llevar cualquier tipo de muleta	5
	3. Independiente para subir y bajar	10
Vestirse y desvestirse	1. Dependiente	0
	2. Necesita ayuda, pero puede hacer la mitad aproximadamente, sin ayuda	5
	3. Independiente, incluyendo botones, cremalleras, cordones, etc.	10
Control de heces	1. Incontinente (o necesita que le suministren enema)	0
	2. Accidente excepcional (uno/semana)	5
	3. Continente	10
Control de orina	1. Incontinente, o sondado incapaz de cambiarse la bolsa	0
	2. Accidente excepcional (máximo uno/24 horas)	5
	3. Continente, durante al menos 7 días	10

MBI Total	Dependencia
0-24	Total
25-49	Severa
50-74	Moderada
75-90	Media
91-99	Mínima

El Grupo Español de Rehabilitación Multimodal Certifica que:

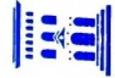
El Grupo de Ginecología del Hospital Universitario Vall d'Hebron
Ha superado con éxito la Auditoría de Procesos del Programa de Medicina
Perioperatoria basada en la evidencia, que deriva de la Vía Clínica de
Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA),
y que se convierte por lo tanto en un

CENTRO DE EXCELENCIA IMPRICA

En Zaragoza, a 03 de octubre de 2019.

GERM
GRUPO ESPAÑOL DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL


GERM
Grupo Español de Rehabilitación Multimodal
Avenida San Juan Bosco, 13, 50019, Zaragoza, España


1542

Cátedra **GERM**
Medicina Perioperatoria
Universidad Zaragoza

PROFAST: ERAS in advanced ovarian cancer, a randomised trial

Melchor Carbonell Socias^{1,*}, M^a Assumpció Pérez-Benavente¹, Jose L. Sánchez-Iglesias¹, Susana Manrique-Muñoz², Rosa Burgos-Pelaez³, Monica Pamies-Serrano⁴, Dolores Rubio-Vázquez⁴, Sira Capote¹, Berta Díaz-Feijoo¹, Oriol Puig-Puig⁵, Silvia Cabrera-Díaz¹, Silvia Franco-Camps¹, Javier De la Torre¹, Blanca Gil¹, Antonio Gil Moreno¹

P044

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.02.059>

Objectives: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), has been shown to reduce Hospitalisation by more than 30% without increasing the rate of complications or readmissions. However, information on the results of ERAS protocols when applied to advanced gynaecological cancer is sparse. Our hypothesis was that the application of an ERAS protocol in the management of advanced ovarian cancer surgery patients may improve the postoperative recovery, allowing for an early discharge, without increasing readmissions or surgery related complications.

Methods: We developed the PROFAST trial, ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT02172638) a prospective randomised clinical trial. Patients diagnosed with an ovarian or primary peritoneal cancer in Barcelona's Vall d'Hebron Hospital, with clinical or radiological suspicion of advanced disease (IIB, III, IV) or relapses were randomised to a specifically designed ERAS protocol or to conventional management (CM). Reduction in the median length of hospitalisation was considered as primary outcome, incidence of perioperative complications and readmissions rates up to 28 days after surgery, and related costs differences were considered as secondary outcomes. The study began in June 2014, with an estimated enrollment of 100 patients over a period of 3 years and an intermediate analysis of the data at 1.5 years, the results of which we present in this paper.

Results: From July 2014 to December 2015, 29 patients had been included, 13 in the ERAS group, and 16 in the CM Group. Epidemiological characteristic, surgery indication, stage at diagnosis and surgical procedures were similar in both groups with no statistically significant differences. In the ERAS group compliance with ERAS protocol was >90% for all the items except for avoidance of abdominal drainage (47%). Median length of hospitalisation was 9 days for CM group and 7 days for the ERAS group ($p=0.09$), with apparent but not statistically significant differences between complication (86% vs. 53% $p=0.12$) and readmission rates (37% vs. 15% $p=0.24$).

Conclusion: In the PROFAST intermediate analysis, ERAS appeared to be a safe measure, with the potential of significantly reduce the median length of hospitalisation and patient related costs in advanced ovarian cancer surgery.

Disclosure of interest: None declared.

OR06**PROFAST: CLINICAL AND COST RELATED BENEFITS OF ERAS IN ADVANCED OVARIAN CANCER, A RANDOMIZED TRIAL**

Melchor Carbonell-Socias*, Jose Luis Sánchez-Iglesias, Asunción Pérez-Benavente, Berta Diaz-Feijoo, Silvia Cabrera, Silvia Franco, Javier De La Torre, Oriol Puig, Manuel García, Susana Manrique, Rosa Burgos, Monica Pamiés, Teresa Balcells, Susana Serrano, Lola Rubio, Antonio Gil Moreno. on behalf of Vall d'Hebron Gynecologic Oncology Unit And ERAS implementation Group. *Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain*

* Corresponding author.

Objectives: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), has been shown to reduce hospitalization without increasing the rate of complications or readmissions. However, information on its benefits when applied to Advanced Gynecological cancer patients is sparse. Our hypothesis is that ERAS in the management of patients with advanced Ovarian Cancer may improve the postoperative recovery, allowing for an early discharge, without increasing the number readmission or surgery related complications.

Methods: We developed the PROFAST trial, ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02172638](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02172638)) a prospective randomized clinical trial. Patients diagnosed with an ovarian or primary peritoneal cancer in Barcelona's Vall d'Hebron Hospital, with clinical or radiological suspicion of advanced disease (IIb,III, IV) or relapses are randomized to an specifically designed ERAS protocol or to conventional management (CM). Reduction in the median length of hospitalization is considered as primary outcome, incidence of perioperative complications and readmissions rates up to 28 days after surgery, and related costs differences are considered as secondary outcomes.

Results: From July 2014 to August 2016, 59 patients had been included, 29 in the ERAS group, and 30 in the CM Group. Epidemiological characteristic, surgery indication (primary or Interval), stage at diagnosis and surgical procedures were similar in both groups with no statistically significant differences. In the ERAS group compliance with ERAS protocol was > 90% for all the items except for avoidance of abdominal drainage (64%). Both median length of hospitalization (9 vs 7 days, $p= 0.0391$) and readmission rates (28% vs 0%, $p 0.096$) were markedly reduced in the ERAS group. There were no statistically significant differences between complication rates. Overall the ERAS protocol represented a cost reduction of 680 euros per patient.

Oral Communication 4 – Gynaecological Cancer

Enhanced recovery after surgery in advanced ovarian cancer: a prospective randomized trial

JL Sánchez-Iglesias¹, M Carbonell Socias¹, A Pérez Benavente¹, NR Gómez-Hidalgo¹, S Manrique Muñoz², M García Gorrioz², R Burgos Peláez³, H Seguro Gurrutxaga³, P Gutierrez Barceló⁴, C Pérez Barragan⁴, M Pamies Serrano⁴, S Serrano Castro⁴, AA Scaillet Hopuberechts⁴, AM Álvarez López⁴, D Monroy Parada⁵, Y Cossio Gil⁵ and A Gil-Moreno¹

Author affiliations +

Abstract

Introduction/Background Enhanced recovery after surgery program (ERAS) had demonstrated to reduce hospitalizations without increasing the rate of complications. However, information on how to apply the program to advanced ovarian cancer patients is still limited. We postulate that the ERAS program improve the postoperative recovery, decreasing the length of stay at hospital, the readmissions and medical cost-related.

Methodology We designed the PROFAST trial (ClinicalTrials: [NCT02172638](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02172638)) a prospective randomized trial. Patients diagnosed with ovarian carcinoma based on clinical or radiological suspicion and ovarian recurrences from 2014 to 2018 at Vall D'Hebron Hospital, were randomized to an specifically designed ERAS protocol or to a conventional management (CM). Reduction in the median length of stay was considered as a primary outcome. The incidence of perioperative complications and readmissions rated up to 28 days after surgery and medical cost-related were considered as secondary outcomes.

Results 99 patients were included, 50 patients were randomized to the ERAS group, and 49 to the CM group. Demographic and clinical characteristics, stage at diagnoses and surgical procedures were similar in both groups with no statistically significant difference ($p > 0.005$). The adherence to the ERAS program was >90% for all required items except for the needed of abdominal drainage. Median length of stay at hospital was 9 days vs 7 days, respectively ($p < 0.05$). Readmission rates were highly reduced in the ERAS group. There were not statistically significant difference in complication rates. The ERAS reduced the medical costs up to 13330 euros.

Conclusion In the PROFAST trial, ERAS appears to be a safe and effective in reducing the median length of stay at hospital, readmission rates and medical- costs in advanced ovarian cancer surgery.

Disclosure Nothing to disclose

<http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-ESGO.33>



A DECADE OF ADVANCES
IN GYNAECOLOGICAL
CANCER CARE

ANEXO10:ABSTRACT, PROFAST: A RANDOMIZED TRIAL IMPLEMENTING ERAS FOR HIGH-COMPLEXITY ADVANCED OVARIAN CANCER SURGERY.

Submitted 20/01/2020 EUROPEAN JOURNAL OF CANCER ;

Impact factor: 6.680 (2018)

Accepted, pending minor correction (01/06/2020)

Background

Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs include multiple perioperative elements designed to achieve early recovery after surgery and a shorter length of stay (LOS) in hospital. The PROFAST trial aimed to expand the evidence base for implementing ERAS in advanced gynecologic oncology surgery.

Methods

This prospective, interventional randomized clinical trial enrolled women undergoing surgery for either suspected or diagnosed advanced ovarian cancer, at a reference hospital in gynecologic oncology in Barcelona (Spain) and who were treated following either an ERAS protocol or conventional management (CM) protocol. All enrolled women who underwent cytoreductive surgery were included in the primary analysis. The primary outcome was reduction in LOS, and secondary outcomes were incidence and type of intra- and postoperative complications, rate of readmission, and mortality within a 30-day follow-up period. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT02172638.

Findings

From June 2014 to March 2018, 110 women were recruited, of which eleven were excluded. The ERAS group comprised 50 patients, and the CM group, 49 patients.

Both groups were comparable with respect to baseline characteristics and complexity of the cytoreductive surgery, with an overall medium/high Aletti surgical complexity score of 7.4. Overall compliance to the ERAS protocol was 92%. As compared to the CM group, patients in the ERAS group had a decreased median of LOS of two days (7 vs. 9 days; $p = 0.0099$) and a decreased rate of readmission (6% vs. 20%, $p = 0.0334$). No further significant differences were detected with respect to incidence of intraoperative or postoperative complications, severe (Clavien-Dindo grade IIIB–IV) complications, Complication Comprehensive Index (CCI), reoperation during primary stay, or mortality.

Interpretation

Patients with advanced ovarian cancer in the ERAS program had decreased LOS and decreased rate of readmission as compared to those in CM, with no increased morbidity or mortality. This study provides important evidence for the benefits of ERAS management even for gynecologic surgeries of medium/high complexity and suggests that ERAS should be a standard practice for cytoreductive surgeries for peritoneal carcinomatosis.

ANEXO 11: ABSTRACT:ERAS FOR HIGH-COMPLEXITY ADVANCED OVARIAN CANCER SURGERY : HOW IMPORTANT IS THE COMPLIANCE? A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

Submitted 01/05/2020: British journal of Obstetrics and Gynaecology

Impact factor: 5.193(2018)

Accepted pending major corrections (01/06/2020)

Background:

Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs include multiple perioperative elements designed to achieve early recovery after surgery and a shorter length of stay (LOS) in hospital. The PROFAST trial aimed to expand the evidence base for implementing ERAS in advanced ovarian cancer surgery.

Objectives:

It is imperative the importance of compliance to all pre-, intra-, and directly post-operative ERAS items to prevent overall complications and prolonged length of hospital stay (LOS) in gynecologic oncology surgery. We aimed to assess overall compliance of our ERAS management for high complexity surgery in advanced ovarian cancer patients and to evaluate the efficacy of an intervention within the pathway.

Study Design:

This study for the implementation of the ERAS program for patients with advanced ovarian cancer was carried out in the Gynecology Oncology Unit at the Campus Vall d'Hebron Hospital in Barcelona from June 2014 to March 2018. This prospective, consecutive, interventional randomized clinical trial enrolled women with either suspected or diagnosed advanced ovarian cancer with FIGO (International

Federation of Gynecology and Obstetrics) stages IIB–IVA and recurrent ovarian cancer, who undergo cytoreduction surgery and were randomly treated following either an ERAS protocol or conventional management (CM) protocol.

Results:

110 consecutive patients were included. A total of 49 patients for the CM and 50 patients underwent to the ERAS management. We obtained an overall rate of 92% protocol compliance for all patients. No significant differences were determined between the two groups in terms of operative time, blood loss, or the achieved rate of cytoreduction. The ERAS group had a median LOS 2 days shorter than the CM group (7 (range IQ: 5–9) vs 9 (7–12), ($p = 0.0099$)). We observed that the greater number of items in the protocol met, the lower median LOS recorded in the patients. No significant differences were detected in the incidence of complications, the Comprehensive Complication Index (CCI) score, or reoperation. The ERAS group had a lower rate of readmission than the CM group (6% vs 20%, $p = 0.034$).

Conclusion:

This study underlines the necessity of a pro-active process to implement the ERAS program in a complete and successful way and highlights the importance of compliance to all pre-, intra-, and directly post-operative ERAS items rather than individual ERAS items to prevent overall complications and prolonged length of stay in gynecologic oncology surgery. As ERAS becomes standard of care across surgery, future research will be necessary to determine evidence-based goals within each care element rather than overarching ideals.

ANEXO 12: ENCUESTA CALIDAD DE VIDA(ADAPTADO VIA RICA).

Estimado/a paciente: Con el propósito de conocer su opinión acerca de la asistencia prestada para poder mejorar la calidad que prestamos a nuestros pacientes, nos gustaría que contestara este cuestionario anónimo.

Le damos las gracias por el interés y la atención mostradas, y con ello ayudarnos a mejorar en nuestro trabajo.

<p style="text-align: center;">Datos generales</p> <p>Edad: Sexo: Varón <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Nacionalidad: Español <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> Nivel de estudios: Sin estudios <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Medios <input type="checkbox"/> Superiores <input type="checkbox"/></p>
<p style="text-align: center;">Datos médicos</p> <p>La cirugía realizada fue: Cirujano general <input type="checkbox"/> Urólogo <input type="checkbox"/> Ginecólogo <input type="checkbox"/> Varios <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/></p>
<p style="text-align: center;">Información preoperatoria</p> <p>La información que recibió antes de la operación, por parte del cirujano, la calificaría como: Muy buena <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/> Muy mala <input type="checkbox"/></p> <p>La información que recibió antes de la operación, por parte del anestesista, la calificaría como: Muy buena <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/> Muy mala <input type="checkbox"/></p> <p>La información que recibió antes de la operación, por parte de la enfermera, la calificaría como: Muy buena <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/> Muy mala <input type="checkbox"/> No me informó <input type="checkbox"/></p>
<p style="text-align: center;">Trato recibido</p> <p>El trato que recibió por parte del cirujano que le atendió, lo calificaría como: Muy bueno <input type="checkbox"/> Bueno <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Malo <input type="checkbox"/> Muy malo <input type="checkbox"/></p> <p>El trato que recibió por parte del anestesista que le atendió, lo calificaría como: Muy bueno <input type="checkbox"/> Bueno <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Malo <input type="checkbox"/> Muy malo <input type="checkbox"/></p> <p>El trato que recibió por parte de las enfermeras que le atendieron, lo calificaría como: Muy bueno <input type="checkbox"/> Bueno <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Malo <input type="checkbox"/> Muy malo <input type="checkbox"/></p> <p>El trato que recibió por parte de otro personal sanitario que le atendió, lo calificaría como: Muy bueno <input type="checkbox"/> Bueno <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Malo <input type="checkbox"/> Muy malo <input type="checkbox"/></p>

Instalaciones y equipamiento

El quirófano en el que fue operado y el equipamiento con que contaba, le pareció:

Muy adecuado Bastante adecuado Bien adecuado Poco adecuado Nada adecuado

La habitación en la que permaneció tras su paso por la UCI - URPA era:

Individual Doble Otra

La habitación en la que permaneció tras su paso por la URPA le pareció:

Muy adecuada Bastante adecuada Adecuada Poco adecuada Nada adecuada

Dolor

¿Cuál fue su nivel de dolor después de la cirugía?

(0 = ausencia de dolor ⇔ 10 = dolor insoportable)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Alimentación postoperatoria

Tras ser operado tuvo náuseas o vómitos: SI NO

Cuando le dijeron que tenía que beber o comer le pareció que era:

Demasiado pronto Algo pronto A tiempo Tarde Muy tarde

Movilización postoperatoria

Cuando le dijeron que tenía que levantarse al sillón, le pareció que era:

Demasiado pronto Algo pronto A tiempo Tarde Muy tarde

Cuando le dijeron que caminará, le pareció que era:

Demasiado pronto Algo pronto Normal Tarde Muy tarde

Alta hospitalaria

La información y recomendaciones que recibió al alta, por parte del cirujano, la calificaría como:

Muy buena Buena Regular Mala Muy mala No me informaron

La información y recomendaciones que recibió al alta, por parte de la enfermera, la calificaría como:

Muy buena Buena Regular Mala Muy mala No me informaron

Tuvo que llamar al teléfono de contacto que le indicaron: SI NO No me facilitaron

Competencia y coordinación profesional

En su opinión, el nivel de competencia profesional del cirujano le pareció:

Muy alto Alto Normal Bajo Muy bajo

En su opinión, el nivel de competencia profesional del anestesista le pareció:

Muy alto Alto Normal Bajo Muy bajo

En su opinión, el nivel de competencia profesional de las enfermeras le pareció:

Muy alto Alto Normal Bajo Muy bajo

En su opinión, el nivel de competencia de otros profesionales de la salud le pareció:

Muy alto Alto Normal Bajo Muy bajo

En cuanto a la coordinación de los miembros, estuvieron:

Muy coordinados Bastante coordinados Coordinados Poco coordinados Nada coordinados

Si le tuvieran que operar de nuevo, se operaría siguiendo el modelo *RICA*: SI NO

Si a un familiar suyo le tuvieran que operar, le recomendaría el modelo *RICA*: SI NO

Satisfacción general

Cuál es su satisfacción global con la asistencia prestada

Muy satisfecho Bastante satisfecho Satisfecho Poco satisfecho Insatisfecho

Observaciones:

Lo más positivo para usted fue:

Lo más negativo para usted fue:

Señale cuales son, según usted, las mejoras que se podrían incluir:

Muchas gracias por su colaboración

ANEXO 13 ESCALAS DE VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA(ASA, ECOG, CC ÍNDEX)

1. Escala ASA, riesgo anestésico

Categoría	Estado de salud	Ejemplos de esta categoría
I	Pacientes sanos.	Esterilizaciones profilácticas.
II	Pacientes con enfermedad leve sin limitaciones funcionales.	Tumor cutáneo. Infección localizada. Fractura sin shock. Enfermedad cardíaca compensada.
III	Pacientes con enfermedad sistémica severa.	Fiebre Deshidratación Anemia Caquexia Hipovolemia moderada
IV	Pacientes con enfermedad sistémica grave que es una amenaza para la vida.	Uremia Toxemia Deshidratación severa Descompensación cardíaca
V	Pacientes moribundos.	Shock extremo Trauma severo
E	Paciente que requiere operación de urgencia.	Vólvulo gástrico Hemoabdomen

Muir W.W. 2007. Considerations for general anesthesia. En : Lumb Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. W.J. Tranquilli, J.C. Thurmon, and K.A. Grimm, eds. Ames, IA: Blackwell Publishing, p. 17.

2. ECOG performance status Scale.

0	Actividad normal, sin limitaciones
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo física Capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado No pueden realizar trabajos, aunque sean ligeros Permanece levantado más del 50% del día
3	Limitación en las actividades de autocuidado Sintomático Confinado cama-sillón más del 50% del día
4	Completamente imposibilitado Puede precisar hospitalización Encamado la mayor parte del día
5	Exitus

ZUBROD, C.G., SCHEIDERMAN, M., FREI, E., BRINDLEY, C., GOLD, L.G., SHNIDER, B., OVIEDO, R., GORMAN, J., JONES, R., JONSSON, U., COLSKY, J., CHALMERS, T., FERGUSON, B., DEDERICH, M., HOLLAND, J., SELAWRY, O., REGELSON, W., LASAGNA, L. & OWENS, A. H. (1960). Cancer appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: thiophosphamide. *J. Chronic Dis.*, **11**, 7-33.

3. Índice de Comorbilidad de Charlson

Puntuación	Elementos
1	<p> Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Demencia Enfermedad cerebrovascular Enfermedad pulmonar crónica, Enfermedad tejido conectivo, Diabetes sin complicaciones Úlcera péptica Hepatopatía crónica o cirrosis. </p>
2	<p> Hemiplejia Enfermedad renal moderada Diabetes con complicaciones Tumor sólido Leucemia, linfoma </p>
3	<p> Enfermedad hepática moderada o severa </p>
6	<p> Tumor sólido metastásico SIDA </p>
<p><i>Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5): 373-383</i></p>	

