



Artículo especial

Rehabilitación multimodal en la cirugía resectiva del esófago



Peter Vorwald*, Marcos Bruna Esteban, Sonia Ortega Lucea,
Jose Manuel Ramírez Rodríguez y Grupo de Trabajo de Cirugía Esofagogastrica del Grupo
Español de Rehabilitación Multimodal (GERM)◊

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de noviembre de 2017

Aceptado el 13 de febrero de 2018

On-line el 21 de marzo de 2018

Palabras clave:

Cirugía esofágica

Rehabilitación multimodal

RESUMEN

La rehabilitación multimodal constituye un conjunto de medidas perioperatorias que sustituye prácticas tradicionales respecto a la analgesia, la fluidoterapia, la nutrición y la movilización, entre otros. Su implementación está basada en criterios de medicina basada en la evidencia. Con base en la vía recuperación intensificada en cirugía abdominal publicada en el año 2015, una amplia revisión de la bibliografía y el consenso establecido en una reunión multidisciplinar del Grupo de Trabajo de Cirugía Esofagogastrica del Grupo Español de Rehabilitación Multimodal celebrada en 2015, se presenta un protocolo de rehabilitación multimodal en cirugía resectiva esofágica. Las medidas a aplicar se dividen en 3 bloques: preoperatorio, perioperatorio y postoperatorio. Su conjunto da lugar al documento de consenso que integra todas las medidas perioperatorias en una matriz temporal. La aplicación de protocolos de rehabilitación multimodal en cirugía resectiva esofágica reduce la morbilidad postoperatoria, la estancia y los costes hospitalarios.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Enhanced recovery after esophageal resection

ABSTRACT

ERAS is a multimodal perioperative care program which replaces traditional practices concerning analgesia, intravenous fluids, nutrition, mobilization as well as a number of other perioperative items, whose implementation is supported by evidence-based best practices. According to the RICA guidelines published in 2015, a review of the literature and the consensus established at a multidisciplinary meeting in 2015, we present a protocol that contains the basic procedures of an ERAS pathway for resective esophageal surgery. The measures involved in this ERAS pathway are structured into 3 areas: preoperative,

Keywords:

Esophageal surgery

ERAS

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pvorwaldk@yahoo.es (P. Vorwald).

◊ Los nombres de los componentes del Grupo de Trabajo de Rehabilitación Multimodal en Cirugía Esofagogastrica del Grupo Español de Rehabilitación Multimodal están relacionados en el anexo 1.

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.02.010>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

perioperative and postoperative. The consensus document integrates all the analyzed items in a unique time chart. ERAS programs in esophageal resection surgery can reduce postoperative morbidity, mortality, hospitalization and hospital costs.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Las vías clínicas de recuperación intensificada (RI) o rehabilitación multimodal (RM) en cirugía o «enhanced recovery after surgery» (ERAS) se pueden definir como un conjunto de medidas perioperatorias consensuado, multimodal y basado en la evidencia que reestructura los cuidados perioperatorios¹.

Tradicionalmente, cirujanos, anestesistas y enfermería trabajaban en compartimentos individuales «estancos» en vez de integrar los múltiples elementos individuales de los cuidados perioperatorios¹.

La creación de estas vías clínicas ha supuesto un cambio sustancial en la filosofía de los cuidados perioperatorios, si se compara con los cuidados tradicionales. Han permitido «estandarizar» los procesos evitando la variabilidad, crear trayectorias predeterminadas de procesos rutinarios, informar mejor a los pacientes y sus familiares y revisar cada uno de los ítems según las directrices de la medicina basada en la evidencia¹.

Esto ha supuesto en muchas áreas de la cirugía general hacer el postoperatorio más eficiente resultando en una reducción de costes hospitalarios al optimizar recursos y reducir la estancia hospitalaria, así como reducir la morbilidad; de esta manera se restructuran los cuidados perioperatorios, ajustándolos al mínimo tiempo posible que permita mejorar el comodidad, bienestar del paciente y acortar su recuperación sin poner en entredicho su seguridad.

Kehlet y Wilmore² fueron los primeros en implementar este tipo de medidas en cirugía colorrectal. A lo largo de estos últimos 5-10 años, se ha producido un desarrollo notable de estas vías clínicas ERAS en muchas áreas de la cirugía general.

En España, en 2015, se creó la vía clínica de RI en cirugía abdominal (RICA), que fue fruto de la estrecha colaboración entre el Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM) y el Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. En ella se recoge de forma protocolizada el manejo perioperatorio de pacientes tratados mediante cirugía abdominal³.

Desde el GERM se creó, a principios de 2016, un grupo de trabajo multidisciplinar cuyo objetivo fue elaborar una vía clínica RI en cirugía esofagogastrica resectiva.

En este manuscrito se presenta el protocolo resultante, desarrollado y consensuado por miembros del GERM a partir de una revisión exhaustiva de la literatura disponible en la actualidad y la experiencia clínica de un grupo de expertos.

Métodos

Un total de 42 facultativos de diferentes especialidades y centros de trabajo (32 cirujanos, 5 anestesistas, 3 enfermeras y 2 nutricionistas) y con experiencia acreditada en el manejo de pacientes con enfermedad esofágica han desarrollado este

protocolo, creando una matriz temporal, consensuada en el II Congreso Nacional de Rehabilitación Multimodal del 2016.

Además de las recomendaciones de la vía RICA³ para cualquier cirugía abdominal, se ha realizado una amplia búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Biblioteca Cochrane Plus (Cochrane Library), Medline, EMBASE, Scopus, Tryp database y DARE. Los resultados obtenidos fueron evaluados mediante la metodología National Institute for Health and Care Excellence (NICE), estableciendo los niveles de calidad de evidencia y el grado de las recomendaciones según la metodología GRADE⁴ ([tablas 1 y 2](#)).

En este documento se presentan recomendaciones y medidas perioperatorias en cirugía resectiva esofágica. Estas se han agrupado en 3 etapas: preoperatorio, perioperatorio y postoperatorio (anexo 2).

Resultados

Indicaciones y contraindicaciones

Serán candidatos para la aplicación de las medidas recomendadas aquellos pacientes que vayan a ser tratados mediante una esofagectomía (códigos CIE-9: 42.40, 42.41, 42.42, 42.43, 42.99) y cumplan los siguientes criterios³:

- Edad comprendida entre los 18 y los 85 años.
- Estado cognitivo adecuado (capaz de comprender y colaborar).
- ASA I, II y III.

Se excluirá para la aplicación de este protocolo a los pacientes pediátricos y aquellos tratados mediante intervenciones quirúrgicas urgentes.

Protocolo y matriz temporal (anexo 2)

La estructura de la matriz temporal se elaboró en 3 bloques: medidas pre, peri y postoperatorias.

Período preoperatorio

Cabe destacar los siguientes puntos:

- Información completa del proceso asistencial a pacientes y familiares. El único ensayo aleatorizado en cirugía esofágica, demostró que la transmisión de información tipo audiovisual disminuía el nivel de ansiedad de pacientes e incrementaba la retención informativa⁵. Resultados parecidos se obtuvieron en un ensayo prospectivo observacional

Tabla 1 – Calidad de la evidencia según la metodología GRADE

| Calidad de la evidencia | Definición |
|-------------------------|---|
| Alta | Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real |
| Moderada | Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias sustanciales |
| Baja | La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto real |
| Muy baja | Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimado del efecto sea sustancialmente diferente del efecto real |

con la información del consentimiento informado⁶ (recomendación: débil. Nivel de evidencia: moderado).

- Optimización del estado nutricional: aunque la malnutrición favorece la aparición de complicaciones postoperatorias⁷ no se ha evaluado la intervención nutricional preoperatoria en cirugía esofágica. Existen 2 ensayos aleatorizados controlados en los que no pudo demostrarse ventaja en el curso postoperatorio tras la administración preoperatoria de fórmulas con inmunonutrientes^{8,9} (recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: alto). Sin embargo, el estado nutricional debe optimizarse antes de la cirugía^{10,11}, para lo cual es útil la valoración del mismo mediante la escala MUST^{3,10,11} (fig. 1). (Recomendación: débil. Nivel de evidencia: moderado).
- Evaluación y tratamiento de la anemia preoperatoria: aunque no existen estudios exclusivamente en cirugía esofágica, sí que se puede concluir que la anemia preoperatoria hace más probable la transfusión de hemoderivados incrementando de esta manera la morbilidad postoperatoria (recomendación: débil. Nivel de evidencia: moderado). En los pacientes con anemia ferropénica se recomienda el tratamiento preoperatorio con hierro por vía oral (sulfato ferroso) (recomendación: débil. Nivel de evidencia: alto). Las cifras de hemoglobina en sangre tardan aproximadamente 2 semanas en ascender o incluso 2 meses en normalizarse, tras el comienzo del tratamiento oral con hierro. Esta demora no suele ser relevante ya que la mayoría de estos pacientes reciben quimioterapia neoadyuvante; en los casos en los que no dé tiempo a la administración por vía oral de hierro se recurrirá a la administración intravenosa. El beneficio de la eritropoyetina no está claro^{3,7,11-13}.
- Ejercicios respiratorios: la utilización de incentivadores respiratorios mejora la función pulmonar; solamente en cirugía cardíaca esta mejora de la función pulmonar se ha

traducido en mejores resultados postoperatorios, extrapolándose los resultados para cirugía esofágica¹⁴⁻²⁰. (Recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: alto).

Período perioperatorio

Cabe destacar los siguientes puntos:

- Dieta y ayuno preoperatorio. Las guías de la Sociedad Europea de Anestesiología²¹ consideran seguro un ayuno preoperatorio de 6 h para sólidos y 2 h para líquidos (recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: alto), a la vez que la administración de una bebida carbohidratada (250 ml con un 12,5% de maltodextrinas) 2 h antes de la intervención, que redundará en una mejora del bienestar subjetivo, menor sensación de sed y hambre y una menor resistencia a la insulina. (Recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: alto). No existen ensayos tras esofagectomía y los resultados se aceptan por extrapolación en otras cirugías. En pacientes con disfagia se debe proceder con cautela y aplicar estas medidas individualmente. No es posible deducir beneficios de estas medidas sobre la morbilidad postoperatoria o longitud de estancia hospitalaria^{22,23}.

Periodo intraoperatorio

- Cuidados anestésicos: se aplicarán las siguientes medidas desde el punto de vista anestésico; estas coinciden con las publicadas recientemente para cirugía gástrica por Bruna Esteban et al.²⁴.

• Fluidoterapia

la fluidoterapia guiada por objetivos (FGO) es la estrategia destinada a definir la cantidad adecuada de volumen a administrar perioperatoriamente evitando incorrecciones tanto por exceso (actitud liberal en la reposición de volumen) como por defecto (actitud restrictiva)²⁵. El beneficio de la FGO es bajo en pacientes con escaso riesgo quirúrgico pero elevado en pacientes de alto riesgo^{26,27} o aquellos tratados mediante procedimientos quirúrgicos con pérdidas intravasculares elevadas. En este grupo de pacientes es elevado el beneficio de una monitorización hemodinámica avanzada²⁸⁻³⁰. Conceptualmente, la FGO supone una base racional e individualizada de obtener y mantener una adecuada optimización hemodinámica perioperatoria que permita un adecuado aporte tisular de oxígeno. Para conseguir una adecuada oxigenación tisular es fundamental, entre otras, un adecuado

Tabla 2 – Grados de recomendación según la metodología GRADE

| Grados de recomendación | Definición |
|-------------------------|---|
| Fuerte | Calidad de la evidencia alta Balance favorable beneficio/daño |
| Débil | Calidad de la evidencia moderada o alta El balance beneficio/daño u otras aconsejan una recomendación débil (si está basado en el consenso) Calidad de la evidencia baja, muy baja o ausente pero con criterios firmes de que beneficio >> daño |

Apellidos _____ Nombre _____ Fecha _____

Sexo _____ Edad _____ Peso: Actual (kg) _____ Habitual (kg) _____ 3-6 meses (kg) _____

Altura (cm) _____ IMC (kg/m²) _____ Perdida Peso%: A _____ :H _____ :3-6 m _____

Figura 1 – Modelo adaptado de la evaluación del estado nutricional (basado en el modelo MUST).

gasto cardíaco y de parámetros dinámicos de precarga, en el punto de partida que define la adecuada estrategia de administración de volumen perioperatorio. Métodos disponibles para la evaluación del gasto cardíaco son el Doppler transesofágico (obviamente, no utilizable en estos casos), el catéter de arteria pulmonar y los dispositivos que analizan la onda del pulso¹¹. En la esofagectomía abdominotorácica es difícil determinar qué pacientes requieren mayor aporte de volumen, ya que mecanismos propuestos comúnmente de determinación del gasto cardíaco y variación del pulso no son predictores de la respuesta a volumen y no se han validado en cirugía torácica abierta; si a esto se suma que no hay trabajos exclusivos de esofagectomía valorando la FGO, se entiende por qué la recomendación solo es débil^{11,31,32}. (Recomendación: débil. Nivel de evidencia: alto). La asociación entre la administración excesiva de líquidos perioperatorios y la aparición de complicaciones pulmonares postesofagectomía está bien mostrada³³. Balances hídricos perioperatorios excesivamente positivos incrementan las complicaciones pulmonares³⁴, siendo la vulnerabilidad especialmente grande en fases tempranas del postoperatorio^{31,35,36}. Lo que llamamos habitualmente «restricción de líquidos» realmente va encarrilado a mantener una situación de normovolemia^{35,36}, evitando una situación de hipovolemia preoperatoria (recomendación: moderada. Nivel de evidencia: alto). A la hora de utilizar soluciones cristaloides es mejor que estas sean balanceadas. Existen 2 ensayos aleatorizados, controlados, que demuestran una menor tasa de complicaciones, utilizando cristaloides balanceados frente a suero salino al 0,9%³⁷⁻⁴⁰. (Recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: alto).

Estrategias ventilatorias: en cirugía abierta y toracoscópica en decúbito lateral se procederá a la ventilación unipulmonar (siendo equiparables en cuanto a eficacia clínica el bloqueador bronquial y el tubo endotraqueal de doble luz), mientras que en cirugía toracoscópica en decúbito prono se podrá realizar ventilación bipulmonar cuando se emplee un neumotórax con CO₂ manteniendo una presión de insuflación de 6-8 mmHg. En aquellos pacientes que se sometan a ventilación unipulmonar se deberán realizar maniobras de protección pulmonar consistentes en: mantener volúmenes tidal bajos (6 ml/kg), PEEP entre 5-10 cmH₂O y presiones inspiratorias pico y meseta menores a 25 y 30 cmH₂O; así como realizar maniobras de reclutamiento alveolar al menos antes y después de la ventilación unipulmonar^{1,30}. La ventilación protectora durante la ventilación unipulmonar ha demostrado disminuir la liberación de mediadores inflamatorios postesofagectomía³⁵. En un ensayo aleatorizado, controlado y reciente, las medidas de ventilación protectoras se asociaban a una

reducción de complicaciones pulmonares tras esofagectomía mínimamente invasiva (EMI)⁴¹. En cirugía abierta se tratará de aplicar PEEP en el pulmón dependiente o ventilado y CPAP en el pulmón no dependiente o colapsado. La utilización de CPAP en el pulmón colapsado reduce la inflamación local y debería ayudar a disminuir el daño pulmonar⁴².

- Catéter epidural torácico: la anestesia epidural torácica se considera el pilar fundamental de la analgesia después de esofagectomía. En la esofagectomía en 3 campos ha disminuido las complicaciones pulmonares y dehisencias anastomóticas cambio de una mayor incidencia de episodios hipotensivos y de resondajes vesicales⁴³. En la esofagectomía de Ivor-Lewis ha disminuido la respuesta sistémica inflamatoria e incrementado el control analgésico⁴⁴ en comparación con la analgesia intravenosa con opiáceos. En un análisis retrospectivo reciente ha disminuido la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos⁴⁵. Deben evitarse los baches hipotensivos prolongados, ya que se ha visto que se correlacionan directamente con las dehisencias anastomóticas⁴⁶. El papel de la anestesia epidural torácica está por determinar en la EMI¹¹.
- Abordaje quirúrgico: hasta la fecha no existe ningún ensayo aleatorizado y controlado que compare la EMI con la abierta y por ello la atención se centra en grandes series hospitalarias y bases de datos multicéntricas³¹. La EMI cada vez se realiza de forma más generalizada, habiéndose incrementado notablemente las publicaciones al respecto desde el año 2007. La EMI es similar a la cirugía abierta en morbilidad postoperatoria, reingresos y supervivencia a 5 años⁴⁷⁻⁵¹. A la vez que se reduce la estancia hospitalaria (un día), disminuye la incidencia de ileo postoperatorio, la incidencia de infecciones de herida y la necesidad de transfundir hemoderivados⁴⁷. La EMI conlleva un mayor tiempo quirúrgico y mayor tasa de reintervenciones⁴⁷. (Recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: alto).

Se recomienda el uso sistemático de sonda nasogástrica (SNG) para descomprimir la plastia esofágica (recomendación: moderada. Nivel de evidencia: alto). La SNG permite evitar la distensión de la plastia, evitando vómitos, dolor o aspiraciones bronquiales, y evita también su dilatación reduciendo de esta manera la tensión anastomótica, la compresión o isquemia¹¹. En un ensayo aleatorizado reciente se ha podido demostrar que la retirada precoz de la SNG es segura⁵², existiendo pocos ensayos específicos a favor de no

usar SNG y con resultados discutibles⁵³. En prácticamente todos los ensayos que evalúan ERAS en esofagectomía se utiliza la SNG descompresiva^{54-58,61-69}.

El uso de drenajes torácicos es obligatorio ya que previene la compresión pulmonar y monitoriza hemorragia y fugas aéreas, quilosas o anastomóticas¹³. Se puede minimizar su uso, siendo suficiente utilizar al menos uno multiperforado (recomendación: débil. Nivel de evidencia: alto). La retirada será posible cuando el débito en 24 h sea menor a 200 ml, no exista fuga aérea y las características del drenaje sean serosas. (Recomendación: débil. Nivel de evidencia: alto).

El catéter vesical se utiliza para monitorizar la diuresis y por comodidad y bienestar; a cambio se asume una menor movilidad, mayor riesgo de infecciones y una estancia hospitalaria más larga¹³. Deben retirarse lo más pronto posible, una vez haya cumplido su función (recomendación: débil. Nivel de evidencia: muy bajo). Su retirada en el primerº día postoperatorio reduce el índice de infecciones urinarias, siendo la incidencia de resonajes menor al 10% si los pacientes no tenían antecedentes urológicos, aun con el catéter epidural torácico funcionante⁷⁰ (recomendación: débil. Nivel de evidencia: alto).

Aunque la realización de una piloroplastia favorece el drenaje de la plástia esofágica, no está claro su papel en la «evolución final» de estos pacientes, por lo que no se puede hacer ninguna recomendación. Los detractores de la misma consideran que incrementa el reflujo biliar, acorta la plástia esofágica y prolonga el tiempo quirúrgico; los defensores argumentan que reduce los episodios de aspiración bronquial, la obstrucción y las dehiscencias de sutura de la plástia esofágica.

No existen estudios prospectivos en cirugía esofágica que evalúen la utilización de drenaje frente a la no utilización de estos⁷¹.

Postoperatorio inmediato: durante las primeras 48 h el paciente permanecerá en la Unidad de Reanimación Anestésica o de Recuperación Posquirúrgica.

La nutrición enteral precoz a través de un catéter de yeyunostomía (YY) parece lógica si se extrae la evidencia obtenida en otras cirugías no esofágicas a favor de nutrición precoz y preferiblemente enteral. La evidencia actual no permite recomendar la vía idónea de administración de la nutrición enteral. Aunque las sondas de YY se utilizan con más frecuencia que las sondas naso-yeyunales (NY), el riesgo de complicaciones graves en las YY es bajo pero no nulo, mientras que el problema principal de las NY es su frecuente dislocación^{11,72}.

Postoperatorio tardío; transcurridas las primeras 48 h del postoperatorio se valorará el traslado del paciente a la planta de hospitalización.

No existen recomendaciones específicas respecto al momento idóneo del inicio de la dieta oral. En la mayoría de los estudios revisados de ERAS en esofagectomía^{56-58,59-69} (excepto el estudio de Jianjun et al.⁷³ y parcialmente de Cao⁷⁴), el inicio de la dieta oral no se realiza antes del 3.er-4.º día postoperatorio. El grupo de la Clínica Mayo, retrasando la dieta oral hasta 28 días y utilizando durante este período sondas de YY, ha podido reducir las dehiscencias esofágicas del 12 al 2,7%, a la vez que reducían la estancia hospitalaria⁷⁵.

Aunque la mayoría de los grupos expertos en cirugía esofágica preconizan la movilización precoz, el nivel de evidencia tras esofagectomía es muy bajo.

El control radiológico de la anastomosis esofagogastrica intratorácica en la esofagectomía de Ivor-Lewis mediante tomografía computarizada o tránsito esofágico parece lógico antes de la retirada del drenaje torácico pero se basa en estudios de escasa calidad y baja potencia, por lo que su utilización rutinaria no se puede recomendar¹¹.

En ausencia de signos de alerta, podrá valorarse el alta hospitalaria durante el séptimo día postoperatorio en los pacientes que cumplan los siguientes criterios⁷⁶:

1. Control analgésico adecuado con medicación vía oral.
2. Correcta deambulación e independencia para actividades básicas diarias.
3. Buena tolerancia oral.
4. Comprensión correcta de las instrucciones de alta y de la actuación ante situaciones de alerta.
5. Ausencia de signos de alerta, que hagan sospechar alguna complicación.
6. Aceptación por parte del paciente.

Discusión

Las vías clínicas de RM, mediante la implementación de un grupo de medidas pre, peri y postoperatorias, van destinadas a reducir el estrés quirúrgico y favorecer la recuperación postoperatoria^{1,76}. Muchas de estas medidas no tienen de manera aislada una repercusión positiva en la evolución final de estos pacientes, pero sí cuando se aplican en conjunto ya que muchos están interrelacionados entre sí^{1,77}.

La patogenia del ileo paralítico y los mecanismos imbricados en la resistencia a la insulina ejemplarizan esta interrelación.

Los principales factores patogénicos del ileo postoperatorio se contrarrestan con medidas incluidas en las vías ERAS como son la reducción del trauma quirúrgico y la escasa manipulación intestinal que se logra con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, una fluidoterapia restrictiva y el empleo de analgésicos no opiáceos^{7,76}.

Otro factor crítico es la resistencia a la insulina, que está en directa relación con la magnitud de la agresión quirúrgica (siendo menor en cirugía mínimamente invasiva) y se relacionan directamente con la morbimortalidad postoperatoria y la duración de la estancia hospitalaria^{7,78}. Períodos de ayuno preoperatorio cortos, la ingesta de bebidas hidrocarbonatadas 2 h antes de la inducción anestésica, el empleo de catéteres epidurales torácicos y el reinicio precoz tanto de la dieta oral como la movilización van a disminuir la resistencia a la insulina, mientras que esta se incrementará con el incumplimiento de estas medidas^{7,78}.

Las primeras vías RM se publicaron en 2012 para la cirugía colorrectal y la pancreaticoduodenectomía; siguieron en 2014 la de resección gástrica y en 2016 la de cirugía bariátrica y hepática. La ERAS Society está en la actualidad elaborando las vías RM de esofagectomía⁷⁹.

Según como se definan los principales ítems de las vías de RM, estos oscilan entre 18 y 24, no siendo de obligado cumplimiento todos a la vez^{1,10,14,25,56-69,73,74,76,77}.

En la reciente publicación de Bruna Esteban et al.²⁴ se revisan las vías de RM en cirugía resectiva gástrica. Llama la atención que algunas de las medidas que a priori se podrían considerar «agresivas», como es no utilizar SNG o drenajes y tender a un inicio de dieta oral muy precoz, han demostrado ser seguras^{24,80}. Esto queda reflejado en el alto porcentaje de implementación de estas medidas en los trabajos publicados al respecto. La aplicación de las vías de RM en cirugía resectiva gástrica ha logrado una reducción de la estancia media, así como de los costes hospitalarios, sin incremento de la morbilidad postoperatoria²⁴.

Las vías clínicas de RM en cirugía resectiva esofágica han supuesto un cambio radical si se comparan con el conjunto de medidas perioperatorias tradicionales. Hasta hace pocos años, se mantenían la SNG y la nutrición parenteral durante largos períodos, la sonda urinaria hasta la retirada del catéter epidural y el drenaje torácico hasta el inicio de la nutrición por vía oral⁷⁷.

Muy probablemente las vías de RM en cirugía resectiva esofágica, dentro del conjunto de vías de RM en cirugía, son las más «conservadoras» si se evalúa el cumplimiento de medidas que se podrían considerar «arriesgadas», como el no descomprimir la plastia esofágica con una SNG, no utilizar drenajes torácicos o iniciar la dieta por vía oral muy precozmente. Aun así, la implementación parcial de las distintas medidas perioperatorias ha redundado en una clara disminución de la morbilidad postoperatoria, así como en menor estancia y menores costes hospitalarios^{56-69,73,74}. Ninguno de los ensayos publicados hasta el momento es multicéntrico, aleatorizado y controlado, y la mayoría son observacionales retrospectivos, con escaso número de pacientes, por lo que la calidad de la evidencia es baja^{56-69,73,74}.

La cirugía resectiva esofágica ocupa un lugar especial dentro de los procedimientos quirúrgicos ya que está lastrada por una elevada morbilidad postoperatoria. Para la esofagectomía transtorácica mínimamente invasiva se estableció, en un estudio multicéntrico reciente, que una tasa de complicaciones entorno al 50% es aceptable⁸¹. Esto es aún más notable si se tiene en cuenta que solo participaron centros de alto volumen y los pacientes incluidos eran de bajo riesgo⁸¹.

Teniendo en cuenta que el número de casos intervenidos en cada centro en España por lo general es bajo, ya que no existe una regionalización de estos procedimientos, es fácilmente entendible que la implementación de medidas perioperatorias «agresivas» deba ser lenta y escalonada.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A. Anexo 1

Grupo de Trabajo de Rehabilitación Multimodal en Cirugía Esofagogastrica del Grupo Español de Rehabilitación Multimodal

Maria Asunción Acosta Merida, Maria Dolores Alonso Herreros, Rosario Aparicio Sánchez, Laura Armañanzas Ruiz, Carmen Balagué Ponz, Helena Benito Naverac, José A. Casimiro Pérez, Vanessa Concepción Martín, Roberto de la Plaza Llamas, Marta de Vega Irañeta, Carlos J. Díaz Lara, Ismael Diez del Val, María del Lluch Escudero Pallardó, Mónica García Aparicio, Francisca García-Moreno Nisa, Lorena Gómez Diago, María Luz Herrero Bogajo, Yolanda López, Rafael López Pardo, Ezequiel Martí-Bonmatí, Javier Martín Ramiro, José Martínez Guillén, Luis Enrique Muñoz Alameda, Inmaculada Navarro García, Ana Cristina Navarro Gonzalo, María Posada González, Pablo Priego Jiménez, María Quiles Guerola, Elizabeth Redondo Villahoz, Mário Ribeiro Gonçalves, Javier Riera Castellano, Elena Romera Barba, David Ruíz De Angulo, Jesús Salas Martínez, Cristina Sancho Moya, Amparo Valverde Martínez, Ramon Vilallonga Puy, Camilo Zapata Syro, Jorge Zarate Gomez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman LS. Introduction to enhanced recovery programs: A paradigm shift in perioperative care. En: Feldman LS, Delaney CP, Ljungqvist O, Carli F, editores. The SAGES/ERAS society manual of enhanced recovery programs for gastrointestinal surgery Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2015. p. 1-10.
2. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183:630-41.
3. Instituto Aragonés s de Ciencias de la Salud y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 19 Nov 2014] Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2015-07/ViaClinica-RICA.pdf>.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al., for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
5. Stephens MR, Gaskell A, Gent C, Pellard S, Day-Thompson R, Blackshaw GMJC. Prospective randomised clinical trial of providing patients with audiotape recordings of their oesophagogastric cancer consultations. *Patient Educ Couns.* 2008;72:218-22.
6. Betti S, Sironi A, Saino G, Ricci C, Bonavina L. Effect of the informed consent process on anxiety and comprehension of patients undergoing esophageal and gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:922-7.
7. Scott MJ, Baldini G, Fearon KCH, Feldheiser A, Feldman LS, Gan TJ, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part1: Pathophysiological considerations. *Acta Anaest Scand.* 2015;59:1212-31.
8. Sultan J, Griffin SM, di Franco F, Kirby JA, Shenton BK, Seal CJ, et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg.* 2012;99:346-55.
9. Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: A prospective, randomized, controlled, double blind study. *Clin Nutr.* 2006;25:716-26.
10. Ljungqvist O. Preoperative fasting and carbohydrate treatment. En: Feldman LS, Delaney CP, Ljungqvist O, Carli F, editores. The SAGES/ERAS society manual of enhanced

- recovery programs for gastrointestinal surgery Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2015. p. 41–9.
11. Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall REK, Maynard ND. Enhanced recovery for esophagectomy. A systematic review and evidence-based guidelines. *Ann Surg*. 2014;259:413–31.
 12. Abbrederis K, Bassermann F, Schuhmacher C, Voelter V, Busch R, Röhling N, et al. Erythropoietin-alfa during neoadjuvant chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:293–7.
 13. Rades D, Tribius S, Yekebas EF, Bahremand R, Wildfang I, Kilic E, et al. Epoetin alfa improves survival after chemoradiation for stage III esophageal cancer: Final results of a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:459–65.
 14. Robinson TN, Carli F, Scheede-Bergdahl C. Medical optimization and prehabilitation. En: Feldman LS, Delaney CP, Ljungqvist O, Carli F, editores. The SAGES/ERAS society manual of enhanced recovery programs for gastrointestinal surgery Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2015. p. 25–39.
 15. Restrepo RD, Wettstein R, Wittnebel L, Tracy M. Incentive spirometry: 2011. *Respir Care*. 2011;10:1600–4.
 16. Restrepo RD. The American Association for Respiratory Care (AARC) Clinical Practice Guidelines: from “Reference-based” to “Evidence-based”. *Respir Care*. 2010;6:787–9.
 17. Kulkarni SR, Fletcher E, McConnell AK, Poskitt KR, Whyman MR. Pre-operative inspiratory muscle training preserves postoperative inspiratory muscle strength following major abdominal surgery—a randomized pilot study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92:700–7.
 18. Detting DS, van der Schaaf M, Blom RL, Nollet F, Busch OR, van Berge Henegouwen MI. Feasibility and effectiveness of pre-operative inspiratory muscle training in patients undergoing oesophagectomy: A pilot study. *Physiother Res Int*. 2013;18:16–26.
 19. Dronkers J, Veldman A, Hoberg E, van der Waal C, van der Meeteer N. Prevention of pulmonary complications after upper abdominal surgery by preoperative intensive inspiratory muscle training: A randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2008;22:134–42.
 20. Hulzebos EH, Helders PJ, Favie NJ, de Bie RA, Brutel de la Riviere A, van Meeteren NL. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high risk patients undergoing CABG surgery: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296:1851–7.
 21. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, ÓSullivan G, Soraide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: Guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anesthesiol*. 2011;28:556–69.
 22. Brady M, Kim S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD004423.
 23. Li L, Wang Z, Ying X, Tsan J, Yi K, Zhang P, et al. Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Today*. 2012;42:613–24.
 24. Bruna Esteban MB, Vorwald P, Ortega Lucea S, Ramírez Rodríguez JM. Rehabilitación multimodal en la cirugía de resección gástrica. *Cir Esp*. 2017;95:73–82.
 25. Awad S, Lobo DN. Fluid management. En: Feldman LS, Delaney CP, Ljungqvist O, Carli F, editores. The SAGES/ERAS society manual of enhanced recovery programs for gastrointestinal surgery Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2015. p. 119–32.
 26. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high risk surgical patients. *Anaest Analg*. 2011;112:1392–402.
 27. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: A randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311:2181–90.
 28. Miller TE, Roche AM, Mythen M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to enhanced recovery after surgery (ERAS). *Can J Anaesth*. 2015;62:158–68.
 29. Mythen MG, Swart M, Acheson N, Crawford R, Jones K, Kuper M, et al. Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership. *Perioper Med*. 2012;1:2.
 30. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: Consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaest Scand*. 2016;60:289–334.
 31. Durkin C, Schisler T, Lohser J. Current trends in anaesthesia for esophagectomy. *Curr Opin Anesthesiol*. 2017;30:30–5.
 32. Ishihara H, Hashiba E, Okawa H, Saito J, Kasai T, Tsubo T. Neither dynamic, static nor volumetric variables can accurately predict fluid responsiveness early after abdominothoracic esophagectomy. *Perioper Med*. 2013;2:3.
 33. Chau EH, Slinger P. Perioperative fluid management for pulmonary resection surgery and esophagectomy. *Semin Cardiothor Vasc Anesth*. 2014;18:36–44.
 34. Xing X, Gao Y, Wang H, Huang C, Zhang H, Wang H, et al. Correlation of fluid balance and postoperative pulmonary complications in patients after esophagectomy for cancer. *J Thorac Dis*. 2015;7:1986–93.
 35. Lohser J, Singer P. Lung injury after one-lung ventilation: A review of the pathophysiological mechanisms affecting the ventilated and collapsed lung. *Survey Anesthesiol*. 2016;60:98–9.
 36. Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, Dull RO. Special article: The endothelial glycocalyx: Emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. *Anesth Analg*. 2013;117:664–74.
 37. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-l infusions of 0.9% saline and plasma-lyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256:18–24.
 38. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, Wicks C, Nunes QM, Ingram KL, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med*. 2010;38:464–70.
 39. ÓMalley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double blind comparison of lactated Ringéfs solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anaesth Analg*. 2005;100:1518–24.
 40. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringéfs solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study. *Anaesth Analg*. 2001;93:817–22.
 41. Shen Y, Zhong M, Wu W, Wang H, Feng M, Tan L, et al. The impact of tidal volume on pulmonary complications following minimally invasive esophagectomy: A randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1267–74.
 42. Verhage RJ, Boone J, Rijkers GT, Croomhecke GJ, Kroese AC, Weijns AC, et al. Reduced local immune response with continuous positive airway pressure during one-lung ventilation for oesophagectomy. *Br J Anaesth*. 2014;112:920–8.

43. Li W, Li Y, Huang Q, Ye S, Rong T. Short and long -term outcomes of epidural or intravenous analgesia after esophagectomy: A propensity-matched cohort study. *PLoS One.* 2016;4. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone0154380>.
44. Fares KM, Mohamed SA, Hamza HM, Sayed DM, Hetta DF. Effect of thoracic epidural analgesia on pro-inflammatory cytokines in patients subjected to protective lung ventilation during Ivor Lewis esophagectomy. *Pain Physician.* 2014;17:305-15.
45. Heinrich S, Janitz K, Merkel S, Klein P, Schmidt J. Short-and long term effects of epidural analgesia on morbidity and mortality of esophageal cancer surgery. *Langenbecks Archiv Surg.* 2015;400:19-26.
46. Fumagalli U, Melis A, Balazova J, Lascari V, Morenghi E, Rosati R. Intra-operative hypotensive episodes may be associated with postoperative esophageal anastomotic leak. *Updates Surg.* 2016;68:185-90.
47. Sihag S, Kosinski AS, Gaisser HA, Wright CD, Schipper PH. Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: A comparison of early surgical outcome from the society of thoracic surgeons national database. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1281-9.
48. Yerokun BA, Sun Z, Yang CJ, Gulack BC, Speicher PJ, Adam MA, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: A population-based analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:416-23.
49. Thirunavukarasu P, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Hochwald SN, Nurkin SJ. Nationwide analysis of short-term outcomes of minimally invasive esophagectomy for malignancy. *Int J Surg.* 2016;25:69-75.
50. Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Gaisser HA, Muniappan A, et al. Outcomes with open and minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy after neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1097-103.
51. Sudarshan M, Ferri L. A critical review of minimally invasive esophagectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22:310-8.
52. Mistry RC, Vijayabhaskar R, Karimundackal G, Jiwani S, Pramesh CS. Effect of short-term vs. prolonged nasogastric decompression on major postesophagectomy complications. *Arch Surg.* 2012;147:747-51.
53. Daryaei P, Davari FZ, Mir M, Harirchi I, Salmasian H. Omission of nasogastric tube application in postoperative care for esophagectomy. *World J Surg.* 2009;33:773-7.
54. Porteus GH, Neal JM, Slee A, Schmidt H, Low DE. A standarized anesthetic and surgical clinical pathway for esophageal resection: Impact on length of stay and major outcomes. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:139-49.
55. Findlay JM, Tustian E, Millo J, Klukniks A, Sgromo B, Marshall RE. The effect of formalizing enhanced recovery after esophagectomy with a protocol. *Dis Esophagus.* 2015;28:567-73.
56. Brodner G, Pogatzki E, van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominorthoracic esophagectomy. *Anaesth Analg.* 1998;86:228-34.
57. Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Chest.* 2004;126:1187-94.
58. Munitiz V, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Ruiz de Angulo D, Pastor P, Parrilla P. Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. *Br J Surg.* 2010;97:714-8.
59. Preston SR, Markar SR, Baker CR, Soon Y, Singh S, Low DE. Impact of a multidisciplinary standarized clinical pathway on peroperative outcomes in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2013;100:105-12.
60. Tang J, Humes DJ, Gemmill E, Welch NT, Parsons SL, Catton JA. Reduction in length of stay for patients undergoing oesophageal and gastric resections with implementation of enhanced recovery packages. *Am R Coll Surg Eng.* 2013;95:323-8.
61. Zhao G, Cao S, Cui J. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer. *Support Care Cancer.* 2014;22:351-8.
62. Blom RLG, van Heijl M, Bemelman A, Hollmann MW, Klinkenbijl JHG, Busch ORC, et al. Initial experiences of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery. *World J Surg.* 2013;37:2372-8.
63. Lee L, Li C, Robert N, Latimer E, Carli F, Mulder DS, et al. Economic impact of an enhanced recovery pathway for oesophagectomy. *Br J Surg.* 2013;100:1326-34.
64. Ford SJ, Adams S, Dudnikov S, Peyser P, Rahamim J, Wheatley TJ, et al. The implementation and effectiveness of an enhanced recovery programme after oesophago-gastrectomy: A prospective cohort study. *Int J Surgery.* 2014;12:320-4.
65. Gemmill EH, Humes DJ, Catton JA. Systematic review of enhanced recovery after gastro-oesophageal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97:173-9.
66. Shewale JB, Correa AM, Baker CM, Villafane-Ferriol N, Hofstetter WL, Jordan VS, et al. Impact of a fast track esophagectomy protocol on esophageal cancer patients outcomes and hospital charges. *Ann Surg.* 2015;261:1114-23.
67. Bugada D, Bellini V, Fanelli A, Marchesini M, Compagnone C, Baciarrello M, et al. Future perspectives of ERAS: A narrative review on the new applications of an established approach. *Surg Res Pract.* 2016;3561249. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3561249>.
68. Chen L, Sun L, Lang Y, Wu J, Ning J, Zhang J, et al. Fast track surgery improves postoperative clinical recovery and cellular and humoral immunity after esophagectomy for esophageal cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:449. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2506-8>.
69. Schmidt HM, El Lakis MA, Markar SR, Hubka M, Low DE. Accelerated recovery within standarized recovery pathways after esophagectomy: A prospective cohort study assessing the effects of early discharge on outcomes, readmissions, patient satisfaction, and costs. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:931-9.
70. Zaouter C, Wuethrich P, Miccoli M, Carli F. Early removal of urinary catheter leads to greater post-void residuals in patients with thoracic epidural. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:1020-5.
71. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery. A systematic review and meta-analyses. *Ann Surg.* 2004;240:1074-85.
72. Couper G. Symposium 3: Nutrition is the cutting edge in surgery: Perioperative feeding. Jejunostomy after oesophagectomy: A review of evidence and current practice. *Proc Nutrition Soc.* 2011;70:316-20.
73. Jianjun Q, Yin L, Wenqun X, Ming Y, Quinfeng J. Fast track program for esophagectomy patients. *Thoracic Cancer.* 2012;3:55-9.
74. Cao S, Zhao G, Cui J, Dong Q, Qi S, Xin Y, Shen B, et al. Fast-track rehabilitation program and conventional care after esophagectomy: A retrospective controlled cohort study. *Support Care Cancer.* 2013;21:707-14.
75. Tomaszek SC, Cassivi SD, Allen MS, Shen KR, Nichols FC 3rd, Deschamps C, et al. An alternative postoperative pathway reduces length of hospitalisation following oesophagectomy. *Eur J Cardio-thor Surg.* 2010;37:807-13.
76. Ljungqvist O, Fearon KCH. The ERAS society. En: Feldman LS, Delaney CP, Ljungqvist O, Carli F, editores. The SAGES/

- ERAS society manual of enhanced recovery programs for gastrointestinal surgery Heidelberg, New York, Dordrecht, London:: Springer; 2015. p. 345–55.
77. Li C, Sudarshan M, Ferri LE. Enhanced recovery programs for upper gastrointestinal surgery: How i do it. En: Feldman LS, Delaney CP, Ljungqvist O, Carli F, editores. The SAGES/ERAS society manual of enhanced recovery programs for gastrointestinal surgery Heidelberg, New York, Dordrecht, London:: Springer; 2015. p. 313–27.
78. Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads lecture 2011: Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:389–98.
79. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery. A review. JAMA Surg. 2017;152:292–8.
80. Mortensen K, Nisson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy —Enhanced recovery after surgery (ERAS^R) Society recommendations. Br J Surg. 2014;101:1209–29.
81. Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, Rouvelas I, Kauppi J, Brown A, et al. Defining benchmarks for transthoracic esophagectomy. A multicenter analysis of total minimally invasive esophagectomy in low risk patients. Ann Surg. 2017;266:814–821. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002445>.