

La base científica de los protocolos ERAS® *The Science behind ERAS®*

Olle Ljungqvist 

School of Medical Sciences
Dept of Surgery
Örebro University Hospital & Örebro University, Suecia

El autor declara no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Olle Ljungqvist
E-mail:
olle.ljungqvist@oru.se

RESUMEN

En este artículo se revisan los principios de los protocolos ERAS de recuperación optimizada después de la cirugía y sus raíces en las ciencias médicas, y cómo el grupo de estudio ERAS Study Group y posteriormente ERAS® Society (www.erassociety.org) los crearon. Los protocolos ERAS representan una fórmula para elaborar vías de atención perioperatoria basadas en la literatura médica para los pacientes quirúrgicos. Se realiza una revisión de la literatura médica por parte de grupos de expertos que reúnen los elementos asistenciales con datos científicos que demuestran los efectos beneficiosos para la recuperación. Al reunir múltiples elementos de atención que han demostrado mejorar los resultados, se crea una guía a partir de la cual se puede establecer una vía de atención. Posteriormente, la eficacia de la guía se pone a prueba en la práctica clínica evaluando del cumplimiento de los elementos de atención de la guía relacionados con los desenlaces clínicos relevantes. Muchas recomendaciones de ERAS® Society han demostrado mejorar los resultados en términos de complicaciones y recuperación y alta hospitalaria. Cada vez hay más informes que muestran una asociación entre el mejor cumplimiento de las recomendaciones y la supervivencia a largo plazo después de la cirugía. Otro aspecto de la base científica de los protocolos ERAS son los estudios que sugieren que los efectos clínicos se consiguen modulando varios aspectos de las respuestas al estrés quirúrgico.

■ **Palabras clave:** ERAS, recuperación optimizada posoperatoria, recuperación posoperatoria, optimizada.

ABSTRACT

In this paper the principles of *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) and how it is rooted in the medical sciences is reviewed and how ERAS has been developed by the ERAS Study Group and later by the ERAS® Society (www.erassociety.org). ERAS represents a formula for developing perioperative care pathways for patients undergoing surgery based on the medical literature. Expert groups review the medical literature and assembles care elements that have scientific data to show beneficial effects for recovery. By assembling multiple care elements all shown to improve outcomes, a Guideline is created from which a care pathway can be built. The Guideline is later tested in clinical practice to evaluate its effectiveness by studying compliance to the guideline care elements related to key clinical outcomes. Several ERAS® Society Guidelines have been proven to improve outcomes both with regard to complications and in hospital recovery and discharge. A growing number of reports are showing an association between improved compliance to guidelines and long term survival after surgery. Another aspect of the science behind ERAS are studies suggesting that the clinical effects are achieved by modulating various aspects of the surgical stress responses.

■ **Keywords:** ERAS, enhanced recovery after surgery, postsurgical recovery, enhanced.

Introducción

El protocolo de recuperación optimizada *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS)[®] se inició como un proyecto del autor y del difunto profesor Kenneth Fearon de Edimburgo, Reino Unido, en 2001. Inspirados en el enfoque multimodal de recuperación propuesto por Henrik Kehlet¹, decidimos profundizar en estas ideas y buscar en la literatura todos los elementos de asistencia que habían demostrado contribuir con mejores resultados tras una cirugía abdominal mayor². La hipótesis subyacente que teníamos era que reducir el estrés quirúrgico asociado con la lesión de la intervención de cualquier forma posible podría favorecer la recuperación del paciente y posiblemente disminuir las complicaciones. Reunimos a colegas con un interés similar e iniciamos lo que denominamos *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) Study Group². El grupo revisó la literatura y publicó la primera guía de consenso sobre la atención perioperatoria en las resecciones colónicas³. Trabajamos de forma conjunta, agrupamos nuestros datos clínicos y publicamos una serie de trabajos que demostraban que la recuperación era más rápida, con menos complicaciones⁴ y menos graves⁵, cuando se cumplían las recomendaciones basadas en la literatura actual. Desde entonces, estos resultados se han demostrado en repetidas ocasiones^{6,7}. Este artículo revisa la base científica de los protocolos ERAS.

¿En qué consisten las recomendaciones ERAS[®]?

Los principios del protocolo ERAS se basan en las recomendaciones de ERAS^{® Society} (para una lista actualizada, véase www.erassociety.org). Para cada

especialidad quirúrgica, las recomendaciones ERAS reúnen todos los elementos respaldados por la literatura médica con el fin de asistir y mejorar la recuperación después de ese tipo de procedimientos⁸.

En resumen, el desarrollo de las recomendaciones de ERAS^{® Society} sigue una serie de pasos establecidos. El primer paso consiste en la formación de un grupo para la elaboración de la guía. Normalmente, el grupo está dirigido por dos personas bien formadas en revisar la literatura y clasificar la evidencia y que trabajan activamente en ese ámbito quirúrgico. En el segundo paso, se decide qué temas se van a revisar en las recomendaciones y, paralelamente, se elige e invita a un número limitado de colaboradores para que ayuden a revisar la literatura. Este grupo está preparado para calificar el nivel de evidencia de cualquier elemento asistencial y establecer un nivel de recomendación para su uso. A continuación, se realiza la revisión exploratoria y se planifica la búsqueda bibliográfica de forma estructurada utilizando el modelo PICO (población, intervención, comparación y desenlace de interés [outcome en inglés]). El cuarto paso consiste en analizar la calidad de la evidencia disponible utilizando el sistema GRADE (acrónimo de Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evolution)⁸. El sistema GRADE evalúa la calidad de la evidencia (Tabla 1) y la fuerza de la recomendación (Tabla 2) para cada elemento asistencial. La recomendación puede ser fuerte, aunque el nivel de la evidencia sea bajo o muy bajo si la evidencia demuestra que el efecto es importante o costo-efectivo y el riesgo es insignificante. El siguiente paso es la revisión por dos expertos independientes asignados por ERAS^{® Society}. Por último, si no se logra un acuerdo sobre determinadas recomendaciones, se utilizan métodos de generación de consenso como el

■ TABLA 1

Sistema GRADE para evaluar la evidencia⁸

Clasificación de la calidad de la evidencia de acuerdo con el sistema GRADE	Descripción
Alta	Es muy poco probable que la investigación adicional cambie la confianza en la estimación del efecto
Moderada	Es probable que la investigación adicional tenga consecuencias importantes sobre la confianza en el efecto y pueda cambiar la recomendación
Baja	Es probable que la investigación adicional tenga consecuencias importantes sobre la confianza en el efecto y es probable que cambie la recomendación
Muy baja	Cualquier recomendación sobre el efecto es muy incierta

■ TABLA 2

Sistema GRADE para evaluar la fuerza de la recomendación⁸

Fuerza de la recomendación asignada por el sistema GRADE	Descripción
Fuerte	Los efectos deseados de la intervención son claramente superiores o no a los efectos no deseados
Débil	No hay certeza de si el balance es claro, ya sea por la baja calidad de la evidencia o porque existe equilibrio entre los efectos deseados y no deseados

método Delphi. El primer autor o el autor principal de la guía convoca a su revisión y discusión cada 2 a 3 años para actualizar las recomendaciones. Todas las recomendaciones de ERAS® Society están disponibles en su sitio web (www.erassociety.org).

¿Sirven las recomendaciones?

Varios de los primeros trabajos indicaron que el empleo de las guías mejoraba los resultados. La evidencia clínica se genera de dos maneras. La forma clásica de alcanzar un alto nivel de evidencia es a través de los ensayos clínicos aleatorizados. Se llevaron a cabo varios ensayos de este tipo en los que se compararon algunos de los llamados protocolos que utilizan un conjunto de medidas de tratamiento con lo que los autores denominaron tratamiento tradicional. Muchos de esos estudios se inspiraron en los primeros informes sobre recuperación acelerada en cirugía cardíaca⁹ y cirugía abdominal mayor^{10, 11} utilizando un enfoque multimodal. El problema con esos informes fue que se utilizaron distintos protocolos y diferentes definiciones sobre el tratamiento tradicional. No obstante, después de analizar los estudios en un metanálisis se pudo demostrar una reducción significativa de las complicaciones posoperatorias cuando se utilizaban más elementos de los programas de recuperación optimizada¹². Este artículo puede considerarse un importante punto de inflexión en el desarrollo del concepto de ERAS al mostrar disminuciones de hasta el 50% en las complicaciones después de la cirugía colorrectal. Esto se confirmó posteriormente en varios metanálisis efectuados sobre un número cada vez mayor de datos en cirugía colorrectal, hepática, ginecológica y urológica¹³⁻¹⁶.

Otra manera de comprobar la eficacia de las recomendaciones fue estudiar los desenlaces en relación con el grado de utilización de los elementos de las recomendaciones, es decir, investigar el impacto del cumplimiento de cada guía. Esto se publicó por primera vez en 2011 en una serie de casi 1000 cirugías abiertas y consecutivas de cáncer colorrectal llevadas a cabo en una única institución, en la que se demostró una clara relación entre la cantidad de variables cumplidas y los resultados obtenidos: menor número de complicaciones, menor duración de la estadía hospitalaria y menos reingresos⁴. En un estudio multicéntrico e internacional que incluyó más del doble de pacientes se obtuvieron prácticamente los mismos resultados y, además, se demostró que también se evitaban las complicaciones graves con un mejor cumplimiento⁵. Los mismos resultados se informaron en estudios recientes de Canadá¹⁶ y España⁶. También se obtuvieron mejores resultados con una recuperación más rápida después de la cirugía ginecológica¹⁷ y pancreática¹⁸.

En estos estudios también se observó que los distintos hospitales tienen diferentes criterios sobre el concepto de tratamiento habitual que varía mucho

entre países, pero también dentro de un mismo país y entre los cirujanos, y se hace evidente cuando en diferentes estudios se informa que los mejores resultados se obtienen utilizando elementos distintos. Esto tiene que ver sobre todo con cuáles fueron los elementos que se añadieron al tratamiento en ese centro y no tanto con que solo un elemento determinado podría tener el efecto beneficioso. Dicho esto, también ha sido interesante observar que en estos estudios algunos elementos, como la ingesta de hidratos de carbono en el preoperatorio, a menudo han demostrado tener efecto en las complicaciones en los análisis factoriales, mientras que esto no ha sido evidente en los ECA, en los que la duración de la hospitalización después de una cirugía mayor ha sido el desenlace con el mejor resultado¹⁹.

Cuando se utilizan más materiales y hay una mayor participación de los hospitales, como en el estudio español⁶, y aumentan las diferencias en las prestaciones asistenciales, queda claro que el efecto del protocolo ERAS es una de las utilidades marginales. Se reúnen muchas utilidades pequeñas de una multitud de elementos asistenciales para obtener el máximo beneficio y parece ser que el empleo de la mayoría de los elementos de los protocolos, si no todos, produce resultados significativos. Sostener que solo se necesitan algunos elementos para lograr los mejores resultados de manera universal es pasar por alto dos aspectos muy importantes de la cirugía moderna mundial. Aunque quisieramos, no existe un tratamiento habitual que sea universal. En realidad, la variabilidad en el concepto de tratamiento habitual generalmente varía según el cirujano y se basa en tradiciones. Por lo tanto, en primer lugar, no es posible saber qué elementos de las recomendaciones del protocolo ERAS podrían ser eficaces hasta que no se tenga conocimiento de lo que realmente se está utilizando. Y, en segundo lugar, es difícil encontrar la justificación para negar el uso de elementos que han demostrado ser eficaces, aunque solo sea en un pequeño grado, a menos que sean demasiado costosos. Hay que sopesar el costo, pero hasta ahora los análisis de costos han demostrado que el protocolo ERAS ahorra mucho dinero a los prestadores de servicios y, en última instancia a los seguros de asistencia sanitaria, debido a sus efectos positivos sobre las complicaciones y el tiempo de recuperación^{20, 21}. Además de los beneficios en el posoperatorio inmediato, existen varios informes sobre mejor supervivencia después de la cirugía abdominal mayor por cáncer^{7, 22, 23} y cirugía ortopédica²⁴ asociados a un mejor cumplimiento de los protocolos ERAS. Estos resultados se hallan en consonancia con grandes estudios previos de seguimiento que mostraron que los pacientes que sufrían complicaciones posoperatorias tenían una mala supervivencia a largo plazo²⁵.

¿Qué hace que el protocolo ERAS funcione?

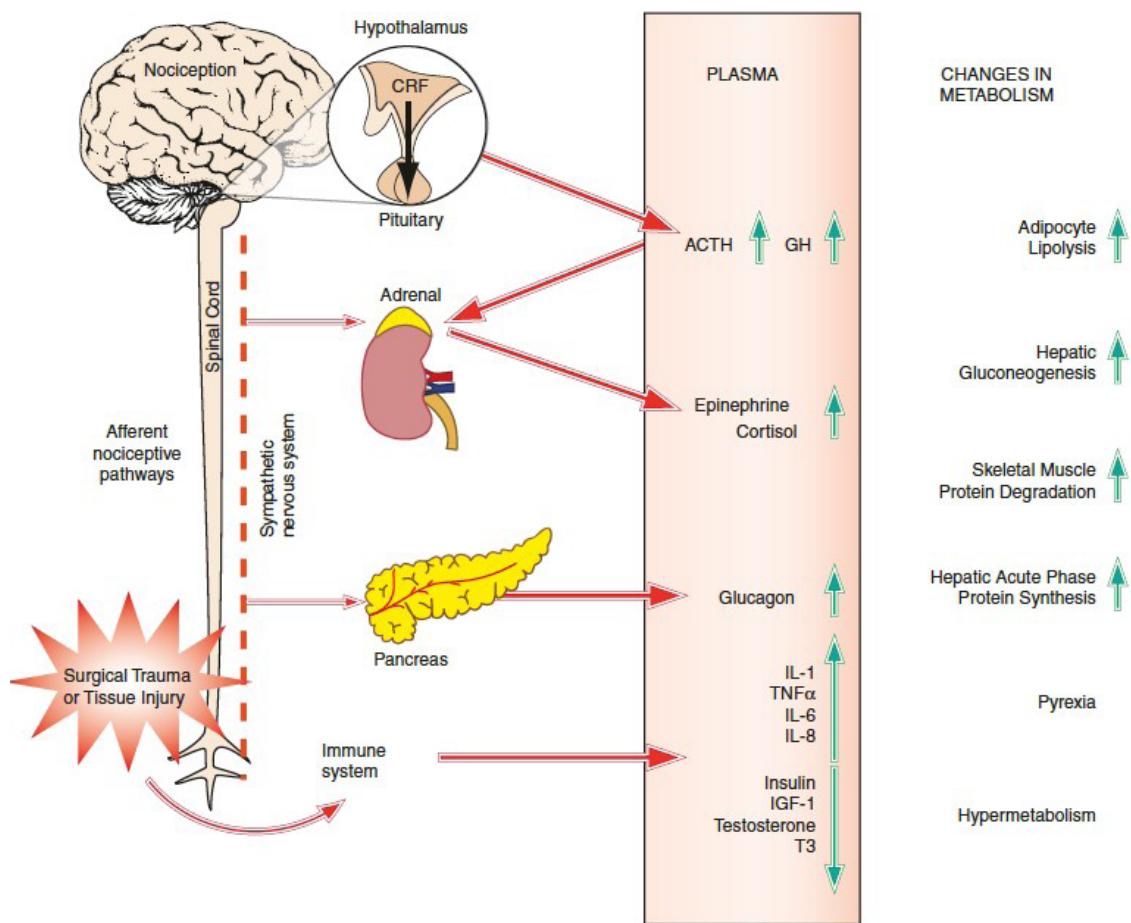
De lo anteriormente expuesto se desprende que los protocolos ERAS tienen un gran efecto en los

resultados a corto plazo y posiblemente también a largo plazo. La pregunta es: ¿Qué es lo que hace que estos protocolos funcionen? ¿Cuáles son los mecanismos responsables de su eficacia?

Una explicación muy probable de los efectos radica en el modo en el que los elementos del protocolo actúan y en la forma en que el cuerpo reacciona, y cómo eso repercute en las reacciones al estrés quirúrgico. Por definición, una intervención quirúrgica provoca una lesión en el cuerpo ante la cual este reacciona con una serie de respuestas (Fig. 1). Estas respuestas son la liberación rápida de hormonas ante el estrés y las respuestas inflamatorias que modifican el metabolismo corporal incrementando el catabolismo y llevando a la

resistencia a la insulina²⁶. El estrés metabólico agota las reservas de glucógeno y libera aminoácidos de las proteínas de los músculos que se reutilizan para la síntesis de proteínas de fase aguda pero también se pierden por la orina. Ambas reacciones metabólicas afectan la función y la fuerza de todos los músculos del cuerpo, influyendo en funciones vitales como la respiración y los movimientos. Estos cambios son particularmente peligrosos para los pacientes frágiles, con pocas reservas o con enfermedades subyacentes. Paralelamente se activa el sistema inmunitario y hay una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias que afectan las funciones corporales, especialmente en el sistema inmunitario.

■ FIGURA 1



Resumen de la respuesta al estrés quirúrgico. CRH: hormona liberadora de corticotropina; ACTH: corticotropina; GH: hormona de crecimiento; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral alfa; IGF: somatomedina C; T3: triyodotironina.

Tomado de Fawcett W J. Anesthetic Management and the Role of the Anesthesiologist in Reducing Surgical Stress and Improving Recovery. In: Ljungqvist O, Francis NK, Urman RD (eds). Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes. ©Springer 2020 ISBN 978-3-030-33442-0. Utilizado con permiso del propietario del copyright.

Hypothalamus / Hipotálamo; CRF / CRF; Pituitary / Hipófisis; Adrenal / Suprarrenal; Pancreas / Páncreas; Nociception / Nocicepción; Spinal cord / Médula espinal; Afferent nociceptive pathways / Vías nociceptivas aferentes; Sympathetic nervous system / Sistema nervioso simpático; Surgical trauma or tissue injury / Traumatismo quirúrgico o lesión tisular; PLASMA / PLASMA; Immune system / Sistema inmunitario; ACTH / ACTH; GH / GH; Epinephrine / Adrenalina; Cortisol / Cortisol; Glucagon / Glucagón; IL-1 / IL-1; TNF α / TNF- α ; IL-6 / IL-6; IL-8 / IL-8; Insulin / Insulina; IGF-1 / IGF-1; Testosterone / Testosterona; T3 / T3; CHANGES IN METABOLISM / CAMBIOS EN EL METABOLISMO; Adipocyte lipolysis / Lipólisis; Hepatic Gluconeogenesis / Gluconeogénesis hepática; Skeletal Muscle Protein Degradation / Degradación de las proteínas del músculo esquelético; Hepatic Acute Phase Protein Synthesis / Síntesis hepática de proteínas de fase aguda; Pyrexia / Fiebre; Hypermetabolism / Hipermetabolismo

Muchos de los elementos asistenciales recomendados por la guía ERAS disminuyen la magnitud de estas reacciones o las modifican de tal manera que la respuesta a una cirugía mayor se asemeja a la de una intervención menor y menos invasiva. Mediante la utilización de la sensibilidad a la insulina como medida del cambio metabólico que se produce en la cirugía, se ha demostrado que muchos de esos elementos tienen un efecto importante en dichas reacciones²³. La combinación de tales elementos hace que la sensibilidad a la insulina se mantenga en valores cercanos a los normales, incluso después de una cirugía abdominal mayor abierta (Tabla 3)²⁷.

Otras ventajas asociadas al uso del protocolo ERAS es que la mayoría de nuestros elementos asistenciales habituales provocan más daños que beneficios³. Por ejemplo, el uso rutinario de sondas nasogástricas se asocia con mayor incidencia de neumonía; el uso rutinario de drenajes en el sitio quirúrgico y de sondas vesiculares no aporta ningún beneficio, sino dificulta la movilización y puede aumentar la incidencia de infecciones urinarias. Los analgésicos opiáceos han llevado a una crisis mundial de adicción a los opiáceos y representa uno de los temas más discutidos en la actualidad en la medicina de los Estados Unidos y en todo el mundo²⁸. Los protocolos ERAS recomiendan analgésicos no opiáceos o analgesia multimodal como alternativa para el tratamiento del dolor. El hecho de no utilizar opiáceos en la fase posoperatoria también tiene varios beneficios a corto plazo, ya que evita ciertos efectos secundarios como náuseas y vómitos, íleo, mareos y retardo en la evacuación.

Otro factor importante para la mejora de la atención en cirugía ha sido el cambio en los principios de administración de líquidos. Los tratamientos modernos tienen como objetivo mantener el equilibrio hídrico y evitar la sobrehidratación y la subhidratación²⁹. Desde el punto de vista quirúrgico, el cambio a la cirugía mínimamente invasiva (CMI) ha tenido un gran efecto en los resultados, y esta técnica es la piedra angular de los protocolos modernos de ERAS³⁰. Al minimizar la lesión con la CMI, las respuestas inflamatorias se atenúan, al

igual que la resistencia a la insulina, al menos en algunos procedimientos^{31, 32}.

Futuros avances

Han aparecido nuevos protocolos ERAS que han demostrado su eficacia en una gran variedad de cirugías y especialidades quirúrgicas. El método de utilizar las mejores evidencias disponibles en la literatura ha allanado el camino para elaborar recomendaciones y ha demostrado ser eficaz cuando estas se ponen en práctica en la clínica diaria en todo el mundo. La elaboración de las recomendaciones también ha puesto de manifiesto que hay una serie de tradiciones asistenciales que han quedado obsoletas y que deben modificarse, y los nuevos principios asistenciales deben incorporarse a la rutina diaria mucho más rápidamente que en el pasado. Las revisiones bibliográficas efectuadas para elaborar la guía también han demostrado que existen grandes lagunas en la bibliografía sobre la atención perioperatoria en muchos tipos de operaciones y que, a menudo, la mejor evidencia disponible proviene de otras cirugías similares. Esto significa que uno de los principales retos para el futuro es construir sistemas que permitan el desarrollo de conocimientos a partir de ensayos clínicos de alta calidad. Esto se puede lograr aunando fuerzas y creando sistemas que permitan realizar ensayos clínicos en muchas unidades que trabajen de manera conjunta. Muchas de las preguntas a las que hay que dar respuesta tienen poco o ningún valor comercial, por lo que estos sistemas deben permitir la realización de estudios de bajo costo.

Conclusiones

Los protocolos ERAS son muy eficaces para mejorar los resultados al utilizar un enfoque multimodal y multidisciplinario para el ejercicio de la profesión basado en la evidencia. Muchos de los elementos de atención efectiva contribuyen a reducir el efecto negativo de la lesión causada por la cirugía. El tiempo de

■ TABLA 3

Ejemplos de elementos del protocolo ERAS y sus efectos sobre la recuperación

Elemento asistencial	Efecto sobre la recuperación
Preparación multimodal preoperatoria	Mejora la fuerza corporal y el metabolismo para una recuperación más rápida
Tratamiento preoperatorio con hidratos de carbono	Disminuye la resistencia a la insulina para mantener controlados los niveles de glucosa en el posoperatorio
Anestesia peridural o raquídea	Disminuye la liberación de hormonas de estrés y la resistencia a la insulina, y favorece la recuperación de la motilidad intestinal y el manejo del dolor
Mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico	Evita complicaciones
Tratamiento multimodal del dolor	Evita o minimiza el uso de opiáceos para prevenir efectos colaterales tempranos y tardíos
Técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas	Minimizan el grado de lesión, disminuyen la respuesta inflamatoria a la lesión, facilitan la recuperación de las funciones y reducen el dolor
Evitar la colocación de sonda nasogástrica	Disminuye el riesgo de neumonía

recuperación y las complicaciones se han reducido en varias especialidades quirúrgicas. Estas mejoras en los resultados de los pacientes se transforman en un importante ahorro de costos, lo que es especialmente importante ante la gran cantidad de cirugías pendien-

tes como resultado de la COVID-19³¹. Los futuros retos consisten en capacitar a las unidades de todo el mundo para que utilicen los principios ERAS y establecer sistemas para producir investigación clínica de alta calidad con mayor rapidez y bajo costo.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) was started as a project by the author and the late professor Kenneth Fearon from Edinburgh, UK in 2001. Inspired by the multimodal approach to recovery proposed by Henrik Kehlet¹, we decided to take these ideas further and look to the literature to seek all care elements that had been shown to help improve outcomes after major abdominal surgery². The underlying hypothesis we had was that reducing the stress imposed by the injury of the operation in every possible way may help support the recovery of the patient and possibly also impact complications. We gathered colleagues with a similar interest and initiated what we named the *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)* Study Group². The group reviewed the literature and published the first consensus guideline on perioperative care for colonic resections³. By working together and pooling our clinical data we published a series of papers showing that with better compliance to the guidelines based on the current literature recovery was faster and complications fewer⁴ and less severe⁵. These results that have since been shown repeatedly^{6,7}. This paper reviews the science behind ERAS.

the level of evidence for any given care item and set a level of recommendation for its use. Thereafter the scoping of the review and the planning for the literature search is performed in a structured way using the PICO (population, Intervention, comparator and outcome) framework. The fourth step involves analysis of the quality of the available evidence. This is performed using the GRADE system. GRADE is the acronym for the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evolution approach⁸. The Quality of the evidence for each care item is assigned a GRADE quality (Table 1) and a GRADE strength of recommendation (Table 2). The recommendation can be strong even if the level of evidence low or very low if there is evidence to show that the effect, or cost-effectiveness is considerable and the risk of harm is negligible. This is followed by an independent review by two experts assigned from the ERAS®Society. Finally, if certain recommendations are hard to agree upon consensus generating methods such as Delphi is employed. Guidelines are brought up for discussion for revision every 2-3 years by the first or senior author to keep the guidelines updated. All ERAS®Society Guidelines are available at the Society's web site (www.erassociety.org)

What makes up an ERAS® Guideline?

The ERAS principles are based in the ERAS®Society Guidelines (for an updated list please see www.erassociety.org). The ERAS Guidelines for any given area of surgery assembles all elements that have support in the medical literature to support and improve recovery after that given type of procedure(s)⁸.

In short, the development of the ERAS®Society Guidelines follow a series of set steps. The first step involves the formation of a Guideline development group. Usually, this group is led by two individuals well trained in literature review and grading of evidence and actively developing the area of surgery. As a second step, a series of guideline topics to be reviewed are decided upon and alongside this step a limited number of collaborators are identified and invited to help review the literature. This group are ready to grade

Do the guidelines work?

Several early papers suggested that employing the guidelines improved outcomes. Building the clinical evidence for their effectiveness has taken two approaches. The classical approach of reaching high level evidence is by randomized controlled trials. Several such trials were performed where several so-called bundled care protocols were tested versus what was called traditional care by the authors. Many of these studies were inspired by the first reports on Fast Track surgery from cardiac⁹ and major abdominal surgery^{10,11} using multimodal approaches to recovery. The problem with these reports was that they all had different protocols and different definitions of what encompassed traditional care. Nevertheless, it was by studying these studies in a meta-analysis that it could be shown that using more of the enhanced recovery

■ TABLE 1

GRADE assessment of evidence ⁸	
GRADE Quality	Description
High	Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of the effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on confidence in the effect and may change the estimate
Low	Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

■ TABLE 2

GRADE Assessment of strength of recommendation ⁸	
Assigned GRADE strength of recommendation	Description
Strong	Desirable effects of the intervention clearly outweigh undesirable effects, or clearly do not
Weak	Trade-offs are less certain, either because of low-quality evidence or because evidence suggest desirable and undesirable effects are closely balanced

care elements as opposed to fewer, that significant reductions in postoperative complications could be achieved¹². This paper can be viewed as an important turning point in the development of the concept of ERAS by presenting of up to 50% reductions in complications after colorectal surgery. This has later been confirmed in meta-analysis of a growing body of evidence for colorectal, liver, gynecological and urological surgery¹³⁻¹⁶.

Another approach to test the efficacy of the guidelines was by studying the outcomes in relation to how well the elements of the guidelines were being used, i.e. investigating the impact of complying to the guideline. This was first published in 2011 where a series of almost 1,000 consecutive open colorectal cancer surgeries in a single institution showed a clear dose – response relationship between compliance and fewer complications, shorter stay and fewer readmissions⁴. The same type of approach in more than double the number of patients in a multicenter and multi-national study reported almost the same findings and in addition showed that also severe complications were avoided with improved compliance⁵. More recent reports from Canada¹⁶, and from Spain⁶ report the same findings. Similar findings of better outcomes and faster recovery has also been reported in gynecological surgery¹⁷ and pancreatic resections¹⁸.

Other observations from these studies are that different hospitals have different views of what they regard as standard of care. This is very variable not only between countries but also within countries and between even single surgeons. This becomes evident when different studies report different elements having the greatest impact for the improvements and the outcomes. This is mostly related to which elements that were added to the care in that particular unit and not so much that only certain element could have the beneficial effect. That said it has been interesting to

also note that in these studies some elements, such as preoperative carbohydrates often have been shown to have an impact on complications in these factor analyses, while this has not been evident in RCT's where length of stay in major surgery has been the most positive outcome parameter¹⁹.

With larger materials and wider involvement of hospitals, thus broadening the variation in care delivery, such as in the Spanish study⁶, it becomes clear that the effect of ERAS is one of marginal gains. Many small gains from a multitude of care elements are brought together to get the maximum benefit and it seems that most if not all the elements of the protocols are meaningful to employ. Arguing that only a few elements are need to achieve the best results universally is missing two very important aspects of modern surgery in the world. There is no standard of care universally – even if we would like it to be so. In fact the variability in what is standard of care will often vary with the surgeon and often based on traditions. It is therefore not possible to know what could be effective to implement as far as ERAS guideline elements until you know what is actually being used in the first place. And secondly, it hard to find the rationale for denying the use of elements that have been shown to be effective, even if only to a small degree unless too costly. The cost has to be balanced in, but so far, cost analysis have shown that ERAS, because of its positive effects on complications and recovery time, saves a lot of cost for any provider and ultimately also the payer of the care^{20,21}. In addition to the benefits in the immediate postoperative period, there are several reports of improved survival after surgery after major abdominal cancer surgery^{7,22,23} and orthopedic surgery²⁴ associated with improved compliance to ERAS protocols. These findings are in line with previous large scale follow up studies showing an association with poor long-term survival in patients suffering postoperative complications²⁵.

What makes ERAS work?

From the above it has been clear that the ERAS protocols have major impact on outcomes in the short and possibly also long term. The question is – what makes these protocols work? What are the mechanisms behind their effectiveness?

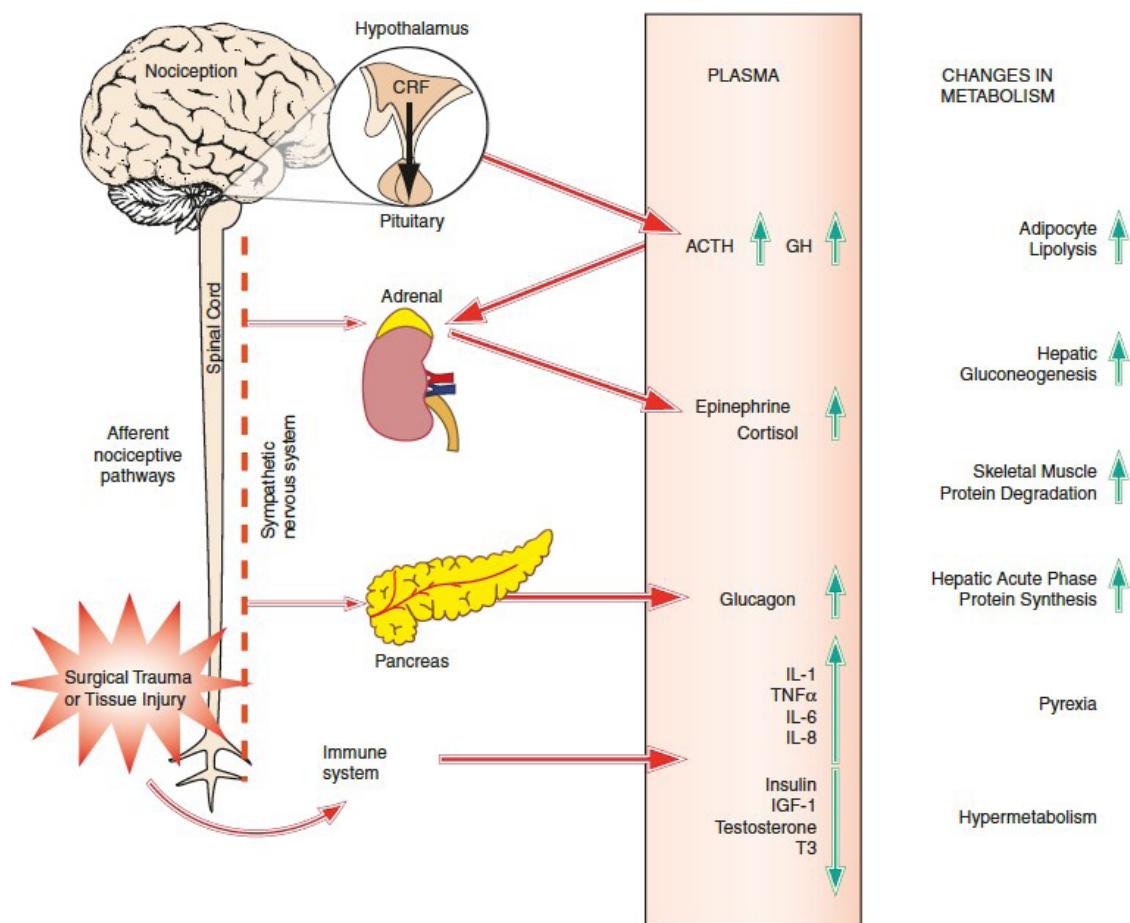
A very likely explanation for the effects lies in the mode of action and how the body reacts to the care items and how that impacts the reactions to the surgical stress. A Surgical operation is by definition causing an injury to the body to which the body reacts with a series of responses (Figure 1). These include rapid release of stress hormones and inflammatory responses that changes the entire body metabolism to a catabolic state, where the body is resistant to insulin²⁶. The stress metabolism drains the body of glycogen, and releases protein from muscle as amino acids are reused for acute phase protein synthesis but also lost in the urine. These two metabolic reactions affect all muscle functions in

the body impairing muscle function and strength, which in turn will affect vital functions such as breathing and movements. These changes are particularly dangerous for patients with poor reserves and frailty or underlying diseases. In parallel, the immune system is activated, and a massive release of pro-inflammatory cytokines are released that also impact body functions and in particular the immune systems.

Many of the ERAS Guideline recommended care elements reduce the magnitude of these reactions or modify them, so that the reaction to a major operation resembles that of a much smaller and less invasive operation. By employing insulin sensitivity as a measure of the metabolic change occurring in surgery, it has been shown that a series of these elements have a major effect on these reactions²³. By combining several of these elements insulin sensitivity can be kept close to normal even after a major open abdominal procedure, Table 3²⁷.

Another finding with the ERAS approach is

■ FIGURE 1



Overview of the Stress Response to Surgery. CRF corticotropin-releasing factor, ACTH adrenocorticotrophic hormone, GH growth hormone, IL interleukin, TNF tumor necrosis factor alpha, IGF insulin-like growth factor, T3 triiodothyronine. From Fawcett WJ. Anesthetic Management and the Role of the Anesthesiologist in Reducing Surgical Stress and Improving Recovery. In Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes Eds Ljungqvist O, Francis NK, Urman RD, ©Springer 2020 ISBN 978-3-030-33442-0. Used by permission

■ TABLE 3

Examples of ERAS elements and their effect for recovery

Care item	Impact for recovery
Prehabilitation	Improve body strength and metabolism for faster recovery
Preoperative carbohydrate treatment	Reduce insulin resistance to control glucose levels postoperatively
Epidural and spinal anesthesia	Reduce release of stress hormones, reduce insulin resistance, support gut motility and pain management
Fluid management	Maintaining fluid and electrolyte homeostasis to avoid complications
Multimodal pain management	Avoiding or minimizing opioid use to avoid early and late side effects
Minimal invasive surgical techniques	Minimize the extent of the injury, reduce the inflammatory response to the injury, faster return to functions and less pain
Avoiding nasogastric tubes	Reduce risk of pneumonia

that many of our traditional care elements actually do more harm than good³. For instance, the routine use of nasogastric tubes will result in more patients with pneumonia, routine use of surgical site drains and urinary drains serve no benefit but will hamper mobilization and may increase urinary infection rates. Using opioid based analgesia has resulted in a worldwide crisis with opioid addiction and represents one of the currently most discussed topics in medicine in the USA but now also around the globe²⁸. ERAS protocols recommend opioid free or restricted multimodal non opioid pain medications as the alternative for pain management. Avoiding opioids in the postoperative phase also holds several short-term benefits by avoiding several side effects of opioid use such as nausea and vomiting, ileus, dizziness and delayed bowel movements.

Another major factor for improvement of care in surgery has been the change in fluid management principles. Modern care aim for fluid balance and avoiding both over- and underhydration²⁹. From a surgical point of view the change to minimally invasive surgery (MIS) has had a major impact on outcomes and this technique is a cornerstone in modern ERAS protocols³⁰. By minimizing the injury with MIS, the inflammatory responses are mitigated, as is insulin resistance – at least in some procedures^{31,32}.

Future developments

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols have been developed and shown to be effective for a wide range of operations and surgical specialties. The method of using the best available evidence from the literature has paved the way for guidelines that have been proven effective when put to use in daily clinical practice around the world. The

development of the guidelines has also revealed that there are a number of care traditions that are outdated and that need change, while newer care principles should be brought to use in daily routine much faster than in the past. The Guideline reviews of the literature have also revealed that there are large gaps in the literature for perioperative care in many types of operations, and often the best available evidence may have to be transferred from other but similar operations. This means that a main challenge for the future is to build systems that allow the development of knowledge from high quality clinical trials. This can be done by joining forces and building systems that allow clinical trials to be performed in many units working together. Many of the questions that need to be answered have little or no commercial value, and this necessitates that these systems must allow studies to be run at low costs.

Conclusions

ERAS protocols are very effective in improving outcomes by employing a multi modal and multidisciplinary approach to practice evidence-based care. Many of the effective care elements that all contribute to reduce the negative impact of the injury caused by the operation. Recovery time and complications are reported reduced in a range of surgical specialties. These improvements in patient outcomes transforms to large cost savings, which is of particular importance with the current buildup of a surgical backlog as a result of COVID19³³. The challenges ahead involve training units across the globe to employ the principles of ERAS and to build systems to produce high quality clinical research faster at a low cost.

Referencias bibliográficas /References

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606-17.
2. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA surgery.* 2017.
3. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24(3):466-77.
4. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg.* 2011;146(5):571-7.
5. Group tEC. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg.* 2015. Published Ahead of Print.
6. Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Díez-Remesal Y, Aseguinolaza-Pagola M, Padín-Barreiro L, Sánchez-Martín R, et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Total Hip and Knee Arthroplasty in the Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty Study (POWER2). *JAMA surgery.* 2020;155(4):e196024.
7. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Frances R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logrono-Egea M, et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA surgery.* 2019.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
9. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, 3rd, Deaton DW, Humphrey CB, Ellison LH, et al. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(6):1742-6.
10. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet.* 1995;345(8952):763-4.
11. 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.
12. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2010;29(4):434-40.
13. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2014;38(6):1531-41.
14. Noba L, Rodgers S, Chandler C, Balfour A, Hariharan D, Yip VS. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Reduces Hospital Costs and Improve Clinical Outcomes in Liver Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(4):918-32.
15. Bisch SP, Jago CA, Kalogera E, Ganshorn H, Meyer LA, Ramírez PT, et al. Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology - A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2020.
16. Giannarini G, Crestani A, Inferrera A, Rossanese M, Subba E, Novara G, et al. Impact of enhanced recovery after surgery protocols versus standard of care on perioperative outcomes of radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71(4):309-23.
17. 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.* 2019;221(3):237.e1-e11.
18. Roulin D, Melloul E, Wellg BE, Izicki J, Vrochides D, Adham M, et al. Feasibility of an Enhanced Recovery Protocol for Elective Pancreatoduodenectomy: A Multicenter International Cohort Study. *World J Surg.* 2020;44(8):2761-9.
19. Smith MD, McCall J, Plank L, Heribson GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:Cd009161.
20. Thanh N, Nelson A, Wang X, Faris P, Wasylak T, Gramlich L, et al. Return on investment of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) multiguideline, multisite implementation in Alberta, Canada. *Can J Surg.* 2020;63(6):E542-e50.
21. Ljungqvist O, Thanh NX, Nelson G. ERAS-Value based surgery. *J Surg Oncol.* 2017;116(5):608-12.
22. Gustafsson UO, Oppelstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* 2016;40(7):1741-7.
23. Pisarska M, Torbicz G, Gajewska N, Rubinkiewicz M, Wierdak M, Major P, et al. Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2019;43(10):2552-60.
24. Savaridas T, Serrano-Pedraza I, Khan SK, Martin K, Malviya A, Reed MR. Reduced medium-term mortality following primary total hip and knee arthroplasty with an enhanced recovery program. A study of 4,500 consecutive procedures. *Acta Orthop.* 2013;84(1):40-3.
25. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242(3):326-41; discussion 41-3.
26. Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads lecture 2011: Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(4):389-98.
27. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, Clarke S, Thorell A, Nygren J, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg.* 2004;91(9):1138-45.
28. Levy N, Quinlan J, El-Boghdadly K, Fawcett WJ, Agarwal V, Bastable RB, et al. An international multidisciplinary consensus statement on the prevention of opioid-related harm in adult surgical patients. *Anaesthesia.* 2021;76(4):520-36.
29. Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(4):488-98.
30. 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(R)) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-95.
31. Thorell A, Nygren J, Essén P, Gutniak M, Lofténus A, Andersson B, et al. The metabolic response to cholecystectomy; insulin resistance after open vs. laparoscopic surgery. *Eur J Surg.* 1995;162(3):187-92.
32. Wijk L, Nilsson K, Ljungqvist O. Metabolic and inflammatory responses and subsequent recovery in robotic versus abdominal hysterectomy: A randomised controlled study. *Clin Nutr.* 2016.
33. Ljungqvist O, Nelson G, Demartines N. The Post COVID-19 Surgical Backlog: Now is the Time to Implement Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *World J Surg.* 2020;44(10):3197-8.