

Manejo y resultados del cuidado perioperatorio entre pacientes diabéticos en Europa (MOPED)

Un estudio de cohorte prospectiva observacional, internacional

Protocolo del Estudio

Fecha y versión: v1.1 18 Agosto 2020

Identificador ClinicalTrial.gov: NCT04511312



Auspiciador	Investigador Jefe
European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Clinical Trial Network 24, Rue des Comédiens BE-1000 Brussels, Belgium Teléfono: +32 2 743 3290 E-mail 1: research@esaic.org E-mail 2: MOPED@esaic.org	Professor Donal Buggy Mater University Hospital University College Dublin Eccles St, Northside 7, D07 R2WY, Dublin, Ireland Teléfono: +353 18032281

Nota Legal: Acceso a los documentos de investigación

La información contenida en este documento es confidencial y propiedad de la Sociedad Europea de Anestesiología y Cuidados intensivos. La información no puede ser transmitida, reproducida, publicada o divulgada a otros fuera de los consejos éticos de investigación competentes y autoridades regulatorias sin autorización escrita previa del auspiciador excepto en el contexto necesario para obtener el consentimiento informado de aquellos que deseen participar en el estudio.

Comité directivo y de escritura:

Donal Buggy, Mark Coburn, Malachy Columb, Jeroen Hermanides, Markus W. Hollmann, Alex Zarbock,



Página de firma de protocolo

Investigador jefe

Dublin, Ireland, DATE
(Place, Date)

Prof. Donal Buggy, SIGNATURE
(Name, Signature)

Patrocinador

Brussels, DATE
(Place, Date)

(Name, Signature)

Investigador principal local

(Centre)

(Place, Date)

(Name, Signature)

CONTENIDOS

SINOPSIS

Lista de Abreviaturas

1. ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA
 - 1.1 Comité directivo de escritura
 - 1.2 Auspiciador
2. ASPECTOS DE REGULACIÓN Y ÉTICOS
 - 2.1 Conducta ética del estudio
 - 2.2 Categorización de riesgo
 - 2.3 Junta Institucional de Revisión (IRB) y Autoridades competentes (CA) o equivalente
 - 2.4 Información al participante y consentimiento informado
 - 2.5 Privacidad del participante
 - 2.6 Finalización prematura del proyecto
 - 2.7 Cambios, enmiendas
 - 2.8 Antecedentes
 - 2.9 Fundamento para el proyecto de investigación
 - 2.10 Evaluación riesgo – beneficio
3. OBJETIVOS, ENDPOINTS/RESULTADOS Y OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO
 - 3.1 Objetivos
 - 3.2 Variables principales y secundarias
4. DISEÑO DEL PROYECTO
 - 4.1 Tipo de investigación y diseño general del proyecto
 - 4.2 Centros de estudio y rol de los IPs nacionales y locales
 - 4.3 Procedimientos
 - 4.3.1 TABLA N° 1: resumen de los períodos de evaluaciones
 - 4.4 Reclutamiento y tamizaje
 - 4.5 Métodos para minimizar los bias
5. POBLACIÓN PROYECTO
 - 5.1 Criterios de inclusión
 - 5.2 Criterios de exclusión
 - 5.3 Criterios para abstenerse o discontinuar participación
6. EVALUACIONES DEL PROYECTO
 - 6.1 Tabla de procedimientos del proyecto y evaluaciones: Figura 1
 - 6.2 Evaluaciones de los resultados de variables principales
 - 6.3 Evaluaciones de los resultados de variables secundarias
 - 6.4 Otros comentarios sobre las variables
 - 6.5 Evaluación de seguridad y reporte
 - 6.5.1 Definición de evento adverso grave (SAEs)
 - 6.5.2 Evaluación y documentación de SAEs
 - 6.5.3 Reportando SAEs, seguridad y medidas protectivas
7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA
 - 7.1 Estimación del tamaño muestral
 - 7.2 Procesamiento de datos
 - 7.3 Análisis planeados
 - 7.3.1 Análisis principal
 - 7.3.2 Conjuntos de datos a ser analizados
 - 7.3.3 Manejo de datos faltantes

- 7.3.4 Análisis auxiliares
- 7.3.5 Desviaciones del plan estadístico original
- 8. GDPR, DATOS Y CALIDAD DE MANEJO
 - 8.1 Calidad de datos
 - 8.2 Manejo de datos y registro/archivo
 - 8.3 Confidencialidad, protección de datos
- 9. PUBLICACIÓN Y POLÍTICA DE DISEMINACIÓN
 - 9.1 Publicación de resultados
 - Tabla 2: número de investigadores nombrados de acuerdo al número de participantes incluidos y seguidos hasta cumplimentar los 30 días
 - 9.2 Análisis secundarios, sub estudios anidados e intercambio de datos
- 10. AUSPICIO Y APOYO
- 11. SEGURO
- 12. REFERENCIAS
- 13. LISTA DE APÉNDICES

SINOPSIS

Investigador Principal	Prof. Donal J Buggy, Mater University Hospital, University College Dublin, Ireland
Título	Manejo y resultado después del cuidado perioperatorio entre pacientes diabéticos en Europa. Management and Outcome after Perioperative Care among European Diabetic Patients (MOPED)
Título corto	MOPED
Registro de ensayo	NCT04511312
Versión de protocolo	V1.0
Antecedentes & Justificación	<p>La diabetes es una enfermedad frecuente (20 millones de europeos) que se asocia a una tasa mayor de intervenciones quirúrgicas que la población general. Hay indicios clínicos y plausibilidad patofisiológica a favor de mecanismos que aumentarían las complicaciones perioperatorias (CP) en el diabético. Cuando se producen CP en la población general, aumentan la morbilidad y la mortalidad en el primer año tras la cirugía, algo que probablemente sea peor en pacientes diabéticos. El efecto sobre los resultados postoperatorios (RP) de la variabilidad en las guías de práctica clínica del manejo perioperatorio de pacientes diabéticos de los distintos países no se ha contrastado nunca en estudios a gran escala. Tampoco se sabe si los RP difieren entre subgrupos de pacientes diabéticos, en concreto si distintos niveles de control glucémico preoperatorio afectan a los resultados. Si se confirmara en este estudio, podría implementarse un manejo perioperatorio personalizado de los pacientes diabéticos.</p>
Objetivos	<p>Objetivos principales: Llevar a cabo el primer estudio epidemiológico europeo a gran escala en el manejo perioperatorio de pacientes diabéticos sometidos a cirugía centrado en los resultados en el día 30 postoperatorio; evaluar resultados por subgrupos, en concreto por niveles de control glucémico preoperatorio.</p> <p>Para evaluar resultados de subgrupos, estratos particulares de control glicémico perioperatorio</p> <p>Objetivos específicos. Responder a las siguientes preguntas: 1) ¿Cuál es la epidemiología de los pacientes diabéticos intervenidos en Europa? - ¿Hay variaciones importantes en el control glucémico perioperatorio? ¿Varía el manejo entre centros y entre países? 2) ¿Cuál es la incidencia y el grado de afectación de los pacientes diabéticos europeos por las complicaciones postoperatorias hasta el día 30 post intervención?</p>

	<p>3) Llevar a cabo un análisis de subgrupos comparando resultados entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y otros pacientes diabéticos * Pacientes con distinto nivel de control glucémico preoperatorio (Hb A1c <53 mmol; 53-69; >69) * Pacientes sometidos a distintas técnicas anestésicas: inhalatoria versus total intravenosa; locorregional versus general * Los pacientes con enfermedad de más años de evolución tienen más riesgo de hipotensión intraoperatoria por la presencia de neuropatía autónoma.
Variables	<p>Principal: Días libres de ingreso en el 30 postintervención (DAH-30)</p> <p>Secundarios: Puntuación de la escala Comprehensive Complications Index (CCI); puntuación Quality of Recovery (QoR-15) en el día 1 si es aplicable; mortalidad hasta el día 30; duración del ingreso; incidencia de complicaciones mayores específicas (como se enumeran de forma exhaustiva en el apéndice 11)</p> <p>Terciarios: Tiempo hasta la reintroducción de la terapia antidiabética previa (insulina o antidiabéticos orales y dieta); incidencia de cetoacidosis diabética o de hipoglucemias; incidencia y duración del uso de perfusión intravenosa de insulina; cambios en la terapia antidiabética en el día 30. Técnicas de manejo diabético intraoperatorio y postoperatorio, anotando los niveles de glucemia capilar antes, durante y hasta 2 horas tras la cirugía.</p>
Criterios de inclusión y exclusión	<p>Criterios de inclusión: Todo tipo de paciente diabético salvo diabetes gestacional, con edad mayor o igual a 18 años, sometido a cirugía (definida como aquella que requiere cualquier técnica de anestesia general o locorregional o combinación de ambas). Se incluye cirugía ambulatoria, programada o de urgencia y/o pacientes que luego ingresan para cuidados postoperatorios en unidades de cuidados intensivos o unidades de vigilancia intensiva. Se registrará el subgrupo de paciente diabético de entre los predefinidos para el posterior análisis.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes no diabéticos; pacientes con diabetes gestacional; pacientes sometidos a cirugía menor (cirugía bajo infiltración con anestesia local sólo o local más sedación o cirugías no incluidas en la definición de más arriba).</p>
Medidas del proyecto	<p>Se solicitará a los pacientes el consentimiento informado para que autorice la consulta de su historia clínica y del resultado en el día 30, como se refiere en el apartado de variables. No</p>

	se propone ninguna intervención clínica diferente al manejo rutinario.
Número de participantes	5000
Duración	En cada centro participante el reclutamiento de pacientes se llevará a cabo durante los 12 meses siguientes a su inclusión en el registro como colaborador de la ESAIC (European Society of Anaesthesiology and Intensive Care), hasta que se alcance el objetivo de 5000 pacientes propuesto. El seguimiento es durante los 30 días posteriores a la intervención.
Centros	Este será un estudio observacional prospectivo multicéntrico. Cualquier centro con capacidad para recoger los datos considerados más arriba en un mínimo de 45 pacientes es bienvenido.
Consideraciones estadísticas	Hasta el 5% de la población de Europa puede ser diabética. Se realizan unos 30 millones de cirugías en Europa anuales, por lo que quizás 1.5 millones de diabéticos se intervienen anualmente en Europa. Proponemos evaluar una muestra práctica de 5000 pacientes diabéticos europeos procedentes de al menos 50 centros en un mínimo de 10 países distintos. Los centros que realizan intervenciones en pacientes diabéticos serán invitados a aportar pacientes. Calculamos que esta cifra objetivo se conseguirá a lo largo de 2 años desde el inicio del reclutamiento, y que harán falta otros 12 meses más para la consecución total de los datos, depurado y análisis de los mismos. Un tamaño muestral de 5000 debería ser suficiente evitar el sobreajuste y la inflación de la varianza hasta un total de 63 factores o de interacciones en el análisis de regresión. Además, un tamaño muestral de 5000 tendrá una potencia del 90% para detectar una diferencia estandarizada de 0.10 con significación en $P < 0,05$ para hasta 63 hipótesis independientes al comparar subgrupos de interés.
Análisis riesgo beneficio	No hay ningún riesgo añadido a los pacientes participantes del estudio aparte del que tengan por su cuidado perioperatorio rutinario. Los pacientes a título individual no se beneficiarán del estudio, pero el conocimiento obtenido servirá para reforzar mejores prácticas clínicas en este campo hasta la fecha poco investigado.

Lista de Abreviaturas

AKI	Injuria Renal Aguda
ASA classification	Sistema de clasificación de estado físico de la Sociedad americana de Anestesiólogos
CCI	Índice Integral de complicaciones
CRF	Formulario de reporte de caso
CTN	Red de ensayos clínicos

CVA	Accidente cerebrovascular
DAH-30	Días en el hogar a los 30 días
DVT	Trombosis venosa profunda
eCRF	Formulario de reporte de casos electrónico
ESAIC	Sociedad Europea de Anestesiología y Cuidados Intensivos
GA	Anestesia General
ICF	Formulario de Consentimiento Informado
ICH-GCP	Consejo Internacional para Armonización – Buenas prácticas clínicas
ICU	Unidad de cuidados intensivos
IRB	Junta institucional de revisión
MI	Infarto de miocardio
MINS	Injuria miocárdica después de cirugía no cardíaca
NC	Coordinador nacional
PE	Embolismo pulmonar
PI	Investigador principal
PIS	Hoja de información al paciente
PPC	Complicación pulmonar postoperatoria
QoR-15	Calidad de recuperación 15
SAE	Eventos adversos graves
SC	Comité directivo
SOP	Procedimiento quirúrgico standard
SORT	Herramienta de riesgo de resultado quirúrgico
SSI	Infección de herida quirúrgica

1. ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA

1.1 Comité directivo y de escritura

Prof. Donal J Buggy, Mater University Hospital, University College Dublin, Ireland

Prof. Mark Coburn, University Hospital RWTH, Aachen, Germany

Dr Jeroen Hermanides, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, Netherlands

Prof. Markus Hollmann, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, Netherlands

Prof. Alex Zarbock, University Hospital of Münster, Germany

Estadístico

Dr. Malachy Columb (Statistician), Manchester University Hospitals, United Kingdom

1.2 Auspicio

MOPED es auspiciado por una beca de la red de ensayos clínicos de ESAIC.

Ninguna otra institución será involucrada en la conducción de este estudio.

Contacto de ESAIC-CTN:

Mr. Pierre Harlet, ESAIC Research Dept, Rue des Comédiens 24, 1000, Brussels, Belgium.

Tel. +32-2-743-3291

E-Mail: research@esaic.org; moped@esaic.org

2. ASPECTOS REGULATORIOS Y ÉTICOS

2.1 Conducta ética del estudio

El proyecto de investigación será llevado en acuerdo a los principios enunciados en la versión actual de la Declaración de Helsinki (enmienda 2013) por la Asociación Médica Mundial y las guías ICH-GCP E6 (R2). Se seguirán los requerimientos de las autoridades regulatorias locales y nacionales.

2.2 Riesgo de categorización

MOPED es un estudio de cohorte prospectivo, solicitando a los pacientes su consentimiento para el acceso a su documentación, curso clínico perioperatorio y progreso, y una llamada telefónica de seguimiento de 10 minutos, si ha sido dado de alta, a los 30 días post operatorios. No se anticipan intervenciones relacionadas a la investigación y todos los pacientes recibirán cuidados de rutina de acuerdo a los standards presentes en cada institución.

2.3 Junta institucional de revisión (IRB) y Autoridades competentes (CA) o su equivalente

En todos los casos, previo al inicio del estudio, el Investigador principal (IP) local de cada centro debe remitir los documentos del estudio a la junta institucional responsable o su equivalente para la valoración ética y obtener el documento de prueba de que el estudio ha sido revisado por la junta institucional y se ha brindado la aprobación/opinión favorable y excepción del consentimiento del paciente si aplicable.

Si el consentimiento informado no es requerido por la junta local, se debe obtener una excepción escrita explícita de la junta institucional. No se realizarán cambios sustanciales en el protocolo sin la aprobación previa de la junta, excepto cuando sea necesario eliminar una aparente amenaza inmediata a los participantes.

Ante la eventualidad de la finalización prematura del estudio o interrupción del estudio, se enviará un reporte a la junta dentro de 15 días, o como requerido. El término regular del estudio es reportado a la junta dentro de 90 días, el reporte final del estudio será remitido dentro de un año de la finalización del estudio, o según sea requerida. Es la responsabilidad del investigador comunicarse con la junta dentro de sus plazos locales.

2.4 Información al participante y consentimiento informado

Se buscará el consentimiento informado por escrito de cada paciente, utilizando el formulario de consentimiento informado aprobado, previo a la inclusión, a menos que una excepción escrita sea proveída por la junta institucional de revisión. La hoja de información al paciente (PIL) y cualquier información escrita que sea proveída a los pacientes, así como la publicidad de reclutamiento (si es utilizada) debe ser revisada por la junta institucional y aprobada.

El consentimiento del paciente, si aplica, será buscado de la siguiente manera: Previo a cirugía, se presentará la hoja de información aprobada a los pacientes, para que realicen una decisión informada acerca de su participación en el estudio. Por ejemplo, Explicar la naturaleza del estudio, su objetivo, la falta de procedimientos involucrados, la duración esperada, los potenciales riesgos y beneficios y cualquier discomfort que el paciente pudiera experimentar (Appendix 2 Hoja de información al paciente, Appendix 3 Formulario de Consentimiento informado).

Cada participante será informado de que su participación en el estudio es voluntaria y que él/ella puede retirarse del estudio en cualquier momento sin explicación, la retirada del consentimiento no afectará su asistencia médica subsecuente y tratamiento y no se colectarán datos adicionales, los datos que ya se encuentran registrados, los datos codificados serán analizados bajo pseudónimo hasta el punto en el que se hayan colectado.

El participante será informado de que su historia clínica será revisada por individuos autorizados además del médico tratante. El participante leerá la información y se dará la oportunidad de preguntar antes de firmar el consentimiento, se le dará una copia del documento. Los pacientes confirmarán que han tenido el tiempo suficiente para decidir su participación. El consentimiento

debe ser firmado y fechado por el investigador y será almacenado como parte de los registros del estudio.

Los pacientes diabéticos listados para cirugía electiva o de emergencia serán invitados a participar por un miembro del equipo investigador.

Mientras que, para los pacientes de cirugía electiva, el consentimiento debe ser obtenido preoperatoriamente hasta 90 días previos, los pacientes diabéticos sometidos a cirugía de emergencia pueden ser requeridos de participar en el antequirófano el día de la cirugía y hasta previo a su alta hospitalaria.

Existe poco conocimiento actual acerca del manejo y resultados de pacientes diabéticos que son sometidos a cirugía de emergencia, que se conoce son un grupo particularmente de alto riesgo, comparados con los pacientes diabéticos de cirugía electiva. Por lo tanto, incluir una cohorte de estos pacientes es particularmente importantes para evaluar los factores de riesgo para resultados adversos que podrían mitigarse. Existe evidencia anecdótica de que el manejo de estos pacientes varía ampliamente entre naciones y centros individuales.

La única diferencia con respecto a los cuidados standard será una llamada de 10 minutos de seguimiento a los 30 días post cirugía. Si los pacientes permanecen en el hospital en el día 30, estos datos pueden ser colectados en la planta. Los pacientes con ingreso hospitalario serán valorados por el Score de calidad de recuperación (QoR-15) solo en el primer día postoperatorio, que toma 3-5 minutos.

2.5 Privacidad del participante

El investigador afirma y defiende el principio del derecho del participante a la privacidad y cumplirá con las leyes de privacidad aplicables. Específicamente, el anonimato de los participantes debe ser garantizado cuando se presentan los datos en reuniones científicas o se publican en revistas científicas.

La información médica individual obtenida como resultado de este estudio es considerada confidencial y su revelación a terceras partes está prohibida. La confidencialidad del sujeto será asegurada utilizando códigos numéricos para identificación de sujetos y solo datos bajo pseudónimo será registrado en la base de datos central.

Para propósitos de verificación de datos, representantes autorizados del sponsor o del comité ético pueden requerir acceso directo a partes de las historias clínicas relevantes para el estudio, incluyendo la historia clínica de los participantes.

2.6 Finalización temprana del proyecto

MOPED es un estudio observacional de cohorte. Por lo tanto, la finalización prematura del estudio como resultado de problemas éticos o de seguridad es poco probable. En caso de un reclutamiento insuficiente de participantes, el período del estudio puede extenderse para alcanzar la muestra calculada de 5000 pacientes.

2.7 Enmiendas, cambios

Solo el comité directivo (SC) o las personas delegadas por el comité están autorizadas a enmendar el protocolo. Los investigadores coordinadores nacionales y los investigadores principales locales puede recibir notificaciones periódicas de cambios y pueden ser requeridos de enviar enmiendas localmente. La documentación escrita, de la aprobación de las enmiendas será proveída por el

sponsor y las enmiendas sustanciales del protocolo sólo serán implementadas después de la aprobación de la junta institucional respectiva.

En consideración de la naturaleza observacional del estudio, la necesidad de desviaciones del protocolo para proteger los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos sin aprobación previa del sponsor y la junta institucional parece remota. Dichas desviaciones deben ser documentadas y reportadas al sponsor y a la junta institucional tan pronto sea posible.

Todas las enmiendas no sustanciales como cambios administrativos serán comunicadas a la junta institucional según sea necesario por el investigador principal. En la responsabilidad del investigador principal local comunicarse con su junta institucional.

2.8 Antecedentes

La incidencia de diabetes se incrementa globalmente, incluyendo dentro de Europa. Hay un estimado de 20 millones de pacientes diabéticos en Europa, que es probable se incremente, añadiendo una mayor carga a los servicios europeos de salud. (1) los pacientes diabéticos son más propensos de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas que la población general. (2) existen mecanismos fisiopatológicos y clínicos plausibles de que los diabéticos se encuentren en un riesgo mayor de complicaciones postoperatorias. (3,4) Cuando ocurren complicaciones postoperatorias en la población general, aumenta la mortalidad o el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (infarto de miocardio), accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar) a los 30 días y hasta un año después. (5-7) Adicionalmente, diabetes es un factor de riesgo independiente para infecciones de sitio quirúrgico (6).

Existen variaciones en las guías prácticas en diferentes países en el manejo perioperatorio de pacientes diabéticos sometidos a cirugía mayor, pero esto no ha sido documentado en gran escala. (3,7,8) Debido a la multiplicidad de guías y recomendaciones distintas, no es sorprendente la variabilidad en la práctica clínica del “mundo real” en relación con el manejo perioperatorio de la medicación antihiper glucémica oral y terapia de insulina, como ha sido notado en auditorías como la Encuesta Confidencial Nacional de Resultados de Paciente y Mortalidad (NCEPOD). (9)

Además, aunque se reconoce que los pacientes diabéticos están en un riesgo incrementado de complicaciones postoperatorias (5-8), esto no ha sido recientemente evaluado, especialmente a la luz de nuevos desarrollos en el cuidado perioperatorio, como los Programas de Recuperación Mejorada. (7) Mientras que un estudio de intervención de mejora de la calidad ha demostrado que el control glicémico preoperatorio estricto mejora el control glicémico postoperatorio (8), no se conoce si esto reduce la morbilidad postoperatoria en general. Además, se desconoce si ciertas técnicas anestésicas pueden ser asociadas con mejores o peores resultados después de cirugía mayor no cardíaca.

2.9 Fundamento para el proyecto de investigación

Los cuerpos nacionales en Europa y otros lugares difieren en sus guías de manejo de pacientes diabéticos sometidos a cirugía y pequeños estudios observacionales confirman la amplia variabilidad en la práctica y manejo perioperatorio entre centros. (1-3) Si esta variabilidad en la práctica afecta los resultados postoperatorios, entre los pacientes diabéticos en países a través de Europa no ha sido investigado.

Además, nuestros sub-grupos de análisis pueden proveer datos nuevos sobre cómo los pacientes con diferentes niveles de control glicémico preoperatorio progresan en el período postoperatorio.

El pobre control glicémico preoperatorio está asociado con complicaciones postoperatorias en estudio retrospectivos (10,11). Si este estudio confirma la asociación entre el pobre control glicémico preoperatorio y resultados adversos, entonces se activaría el inicio de la medicina perioperatoria personalizada para pacientes diabéticos. Por ejemplo, se conoce de la medicina de cuidados intensivos que los pacientes con mejor control glicémico pre-admisión ($HbA1c < 7$) tienen peores resultados si desarrollan hiperglicemia, comparados con pacientes cuyos controles glicémicos pre-existentes eran pobres ($HbA1c > 8.5$) (4,11). Si este patrón fuera reflejado en el manejo perioperatorio de pacientes diabéticos, podría mejorar un mejor abordaje personalizado del período perioperatorio. Similarmente, si nuestros otros subgrupos difieren en los resultados postoperatorios es desconocido.

Este estudio multicéntrico, internacional prospectivo observacional aborda estas preguntas de investigación urgentes y así crear una plataforma para el mejor manejo y resultados en los pacientes sometidos a cirugía con esta condición de alto riesgo, altamente prevalente, que incrementa su incidencia en la población europea.

2.10 Evaluación Riesgo – Beneficio

MOPED es un estudio de cohorte prospectivo sobre el manejo médico y resultados de los pacientes diabéticos durante y después de cirugía. Por lo tanto, los riesgos están limitados a la protección de datos. La protección de datos será garantizada a través de la codificación y la utilización de bases de datos seguras con acceso restringido por inicio de sesión individual y derechos de usuario gradados. Adicionalmente, solo se almacenarán centralmente datos bajo pseudónimo. Las bases de datos serán alojadas en servidores físicamente localizados en la unión Europea y los datos sólo pueden ser transferidos a servidores localizados en estados miembros de la Unión Europea o en terceros países cuyo nivel de protección de datos personales ha sido determinado como adecuado por la Comisión Europea (basado en la Regulación Europea 2016/679, artículo 45, de Protección General de Datos)

3. OBJETIVOS, RESULTADOS/ENDPOINTS Y OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO

3.1 Objetivos

1. Documentar, en un estudio observacional, epidemiológico de gran escala, el manejo perioperatorio de glicemia de pacientes diabéticos que se someten a cada tipo de cirugía con anestesia en Europa.
2. Documentar el tipo, incidencia y severidad de todas las complicaciones postoperatorias que ocurren hasta 30 días postoperatorios.
3. Documentar el impacto de todas las complicaciones, determinando el número de días en casa a los 30 días (DAH-30, resultado primario), Score de índice de complicaciones integrales (CCI), basado en la escala de Clavien-Dindo y otros resultados secundarios.
4. Asumir el análisis de sub-grupo comparando estos resultados entre:
 - DM1, DM2 y otras diabetes (Otras incluye Diabetes de inicio en adultos jóvenes (MODY) y LADA y cualquier otro tipo de diabetes)
 - Pacientes con distintos estratos de control glicémico preoperatorio, ej. $HbA1c < 53$ (7%), $HbA1c 53 - 69$ (7 – 8.5) y $HbA1c > 69$ mmol.mmol-1 (11)
 - Pacientes quienes hayan recibido distintas técnicas anestésicas:
 - Anestesia inhalatoria vs intravenosa
 - Anestesia regional vs general
 - Pacientes que reciben anestesia combinada general y locorregional vs solo general.

Una lista de las hipótesis a priori se encuentra en el Appendix 9.

3.2 Variables primarios y secundarios

Variable principal: Días en casa a los 30 días (DAH-30) (12,13)

Variables secundarias:

Score de índice de complicaciones integrales (CCI), basado en escala de Clavien-Dindo; (14,15)

Escala de calidad de recuperación (QoR-15), solo tomado de pacientes que se encuentran en el hospital el día posterior a la cirugía. Ej Día 1 postoperatorio (16), mortalidad a los 30 días.

Duración de estancia hospitalaria, duración de estancia en UCI si aplica.

Incidencia de eventos adversos mayores específicos como se encuentran listados en el manuscrito de definición de resultados clínicos perioperatorios europeo (18), (ver appendix 11 “definición de resultados”) (MI, MINS, AKI, PPC, CVA, PE DVT, infección pulmonar postoperatoria (PPI));

Variables terciarias:

Técnicas de manejo intraoperatorio y postoperatorio de tratamiento de diabetes serán documentadas, incluyendo niveles de glucosa en sangre de gases arteriales previos o capilar en ayunas, y <3h después de cirugía. También, el registro de la glicemia pico durante cirugía, si se encuentra disponible.

También: incidencia de cetoacidosis diabética (definida como presencia de triada de: glucosa > 12mmol.L; cetonemia > 3mmol.L y lactacidemia > 2 mmol.L);

Incidencia y duración de terapia de infusión de insulina iv.

Incidencia de hipoglicemia (glucosa < 4mmol/L o severa < 2.5 mmol/L)

4. DISEÑO DE PROYECTO

4.1 Tipo de investigación y diseño general del proyecto

MOPED es un estudio de cohorte, prospectivo, observacional, internacional, multicéntrico.

4.2 Centros de estudio y rol de investigadores principales nacionales y locales

Cualquier hospital en Europa (definido por la organización mundial de la salud) es bienvenido a participar como centro de estudio. Los centros no europeos pueden ser aceptados, de acuerdo a solicitud al comité directivo. Los centros serán requeridos de reclutar mínimo 45 pacientes (hasta 200) sobre un período de reclutamiento de hasta 18 meses desde la fecha del registro del centro con ESAIC. No más de un cuarto (25%) de los pacientes del centro pueden ser casos de día (anestesia ambulatoria). El registro del centro de estudio ocurre vía online a través de “formulario de llamada a centros” en el website de ESAIC. Dentro de un período general a través de Europa de reclutamiento planeado para MOPED (al menos 18 meses), el inicio de reclutamiento para centros individuales será tan rápido como sea posible después del registro del centro con ESAIC, incluyendo que es previo a la aprobación por la junta de revisión del centro. El reclutamiento continuará hasta que se alcance el tamaño de muestra planificado (n= 5000).

Los investigadores coordinadores nacionales son anesestesiólogos seleccionados por ESAIC y el Comité directivo para liderar el proyecto dentro de países individualmente y sus responsabilidades incluyen:

- Identificar centros en su país y reclutar Investigadores principales locales en los hospitales participantes;
- Asistir en la traducción de los documentos de estudio requeridos;

- Asegurarse de que todas las aprobaciones regulatorias necesarias nacionales y regionales se encuentren en orden previo al inicio a la inclusión de pacientes.
- Asistir y entrenar a los investigadores principales y monitorizar la realización del estudio de acuerdo a ICH-GCP (buenas prácticas clínicas);
- Asegurar la comunicación entre las oficinas de la ESAIC y el investigador coordinador nacional durante todos los pasos del estudio incluyendo la clarificación de datos.

El investigador principal local pueden ser anestesiólogos, cirujanos o médicos especialistas en diabetes que trabajen en medicina perioperatoria en cada institución participante quien tendrá las siguientes responsabilidades:

- Proveer liderazgo para el estudio en su institución.
- Asegurar que las aprobaciones relevantes regulatorias/éticas se encuentren en orden para su institución;
- Asegurar el adecuado entrenamiento para el staff implicado previo a la recolección de datos;
- Supervisar el reclutamiento, colección de datos diaria, y asistir con la resolución de problemas;
- Adjudicar las tareas;
- Asegurar el cumplimiento puntual de eCRF, evaluaciones de seguimiento, y requerimiento de clarificación de datos. El IP local es el principal responsable para asegurar la integridad de la recolección de datos. Firmando los datos en el eCRF el IP local confirma la integridad de datos;
- Comunicarse con las oficinas del ESAIC y el Investigador Coordinación Nacional durante todos los pasos del estudio incluyendo la clarificación de datos.

Mantener y actualizar su archivo de sitio del investigador de acuerdo con la recomendación de las guías ICH-GCP E6 (R2).

4.3 Procedimientos

Los pacientes serán tamizados y consultados sobre su consentimiento en el día de screening (“día - 90” hasta “día de la cirugía”, por ej. dentro de los 3 meses del día planeado de la cirugía) (ver 2.4). (ver Appendix 2 “Hoja de Información al Paciente” y Appendix 3 “Formulario de consentimiento del Paciente”). Para cirugía de Emergencia, el consentimiento del paciente puede ser requerido en el quirófano, inmediatamente previo a la entrada a quirófano en el día de la cirugía y hasta antes del alta hospitalaria.

Si los pacientes permanecen en el hospital el día de la cirugía, algunos datos serán documentados en el primer día postoperatorio (“Día 1 Postop”), incluyendo score de calidad de recuperación QoR-15, que toma 3-5 minutos.

Algunos datos de pacientes serán registrados en el día de Alta hospitalaria, si el paciente es dado de alta dentro de los 30 días de su cirugía.

En el Día 30 después de la cirugía, los datos se recolectarán por teléfono si el paciente ha sido dado de alta. Si se encuentra aún en el hospital, los datos de los pacientes serán recolectados en la planta de hospitalización en el día 30.

Existe algo de flexibilidad con el momento de recolección de datos. Ejemplo: Si el día de Alta hospitalaria o seguimiento del día 30 cae en fin de semana, el seguimiento puede ser conducido en el siguiente día hábil. Similarmente, si el paciente no puede ser contactado en el Día 30, el paciente puede ser contactado al día siguiente, ej Día 31. En este caso, todos los resultados registrados deben ser aquellos ocurridos hasta e incluyendo el día 30 después de la cirugía.

TABLA 1: Resumen de los períodos de evaluaciones

Cuándo	Acciones/parámetros recolectados
Día – 90 hasta Día 0	Tamizaje Criterios inclusión/exclusión Consentimiento si es elegible Datos del paciente y basales de diabetes Seguimiento de fallo de tamizaje Score SORT
Día 0	Tamizaje de paciente de emergencia y consentimiento* Datos del paciente y basales de diabetes si no están listos Parámetros quirúrgicos Score SORT Parámetros anestéticos y Unidad de recuperación post anestésica
Día 1 Post-Op	QoR-15 Parámetros de glucosa e insulina sobre 24h desde la cirugía
Día de Alta	Morbilidad/complicaciones postoperatorias Score CCI
Día 30 Post-Op	DAH-30 (resultado primario) Mortalidad Complicaciones/morbilidad postoperatoria Score CCI Duración de estancia Parámetros de diabetes post quirúrgicos

* El consentimiento puede ser tomado para los pacientes sometidos a cirugía de emergencia hasta el día del alta hospitalaria.

4.4 Tamizaje y Reclutamiento

El IP o designado realizará la revisión de la programación quirúrgica para los pacientes elegibles. Esto puede incluir el tamizaje de pacientes que asisten a la consulta preoperatoria si la cirugía es planeada dentro de los 3 siguientes meses. Debido a la mínima interferencia al cuidado clínico normal que propone este estudio, los pacientes pueden ser invitados a participar en el día de la cirugía, si han recibido esta solicitud en la planta previo al ingreso al quirófano.

Esto está justificado porque hay incluso menos conocimientos actuales acerca del manejo y resultados de pacientes diabéticos sometidos a cirugía de emergencia, y se conoce que son un grupo particularmente de alto riesgo, en comparación con los pacientes diabéticos sometidos a cirugía electiva. Por lo tanto, incluir una cohorte de pacientes diabéticos de cirugía de emergencia es particularmente importante para evaluar los factores de riesgo para resultados adversos que podrían ser mitigados. Existe también evidencia escasa de que el manejo de estos pacientes varía ampliamente entre naciones y centros individuales. La herramienta para riesgo de resultado quirúrgico (SORT) podría ser utilizada para indicar riesgo quirúrgico (17).

4.5 Métodos de minimizar bias

En cada centro, todos los pacientes diabéticos que se sometan a cirugía, (excepto donde los existe sedación consciente, con o sin anestesia local o tópica del ojo) serán elegibles. Los centros están invitados a reclutar su número objetivo de pacientes (dependiente del número de investigadores de su equipo) desde la fecha de registro del centro con ESAIC y todas las aprobaciones se encuentren

en orden, hasta 12 meses. No se aplican otros criterios de exclusión, incluso los pacientes de cirugía de emergencia son elegibles. Por lo tanto, no consideramos que exista un riesgo de bias significativo.

5. POBLACIÓN DEL PROYECTO

5.1 Criterios de inclusión

- Paciente diabéticos 18 años o más (todas las clases excepto la diabetes gestacional) que se sometan a cirugía (definida como el requerimiento de anestesia general o cualquier otra técnica específica regional o una combinación). Cirugía ambulatoria, electiva o de emergencia y pacientes que reciban cuidados postoperatorios en cuidados críticos o unidades de alta dependencia serán incluidos. Los subgrupos pre-definidos de pacientes diabéticos serán señalados para análisis posterior.

5.2 criterios de exclusión

- paciente no diabéticos
- pacientes con diabetes gestacional
- paciente sometidos a cirugía sin técnica anestésica específica, ej cirugía bajo infiltración de anestesia local o anestesia tópica sola con o sin sedación motiroizada o cirugía no definida como crteior de incluso previamente.

Ej: pacientes diabéticos en cirugía de cataratas. Si la técnica anestésica será solo anestesia tópica, el paciente es excluido, aunque existe sedación monitorizada.

Si el paciente diabético se encuentra programado para una cirugía de catarata con bloqueo peribulbar o subtenoniano, estos pacientes pueden incluirse.

5.3 Criterios para abstención/discontinuación de participantes

Debido a la naturaleza observacional del estudio, el protocolo no define criterios de abstinencia/discontinuación. Los pacientes que decidan retirarse del estudio pueden hacerlo en cualquier momento. En este caso, no se recolectarán más datos, mientras que los datos ya recolectados, codificados serán analizados bajo seudónimo hasta el punto de la recolección de datos. Los participantes que se retiren no serán reemplazados, dado que su número no supere el 5% del tamaño muestral proyectado a un mes previo de la finalización del período de reclutamiento programado. Bajo esas circunstancias poco probables, el comité directivo decidirá sobre reemplazo potencial con extensión del período de reclutamiento, considerando (entre otros) el número de eventos ya registrados en la base de datos y en el período relevante.

6. EVALUACIONES DEL PROYECTO

6.1 Tabla de procedimientos y evaluaciones del proyecto: Figura 1

Los IPs o designados revisarán la programación de cirugía electiva para identificar pacientes elegibles. Esto puede incluir tamizaje de pacientes que asisten a la consulta preoperatoria si la cirugía es planificada dentro de los siguientes tres meses. El tiempo de ventana entre responder el consentimiento y la cirugía no puede exceder 90 días. Debido a la mínima interferencia al cuidado clínico normal que propone este estudio, los pacientes pueden ser invitados a participar el día de la cirugía, dado que reciban la propuesta en la planta antes de ingresar al quirófano.

Como será particularmente importante incluir a los pacientes diabéticos sometidos a cirugías de emergencia, estos pacientes pueden necesitar ser tamizados y dar el consentimiento informado el día de la cirugía o hasta el alta hospitalaria.

Las técnicas de manejo intraoperatorio y postoperatorio del tratamiento de diabetes serán documentadas, incluyendo niveles de glicemia capilar previo, durante y <2h después de la cirugía. También: Tiempo de reinicio del tratamiento normal de diabetes (insulina o hipoglicemiantes orales

y dieta); incidencia de cetoacidosis diabética (definida como la presencia de la tríada de: glucosa >12mmol.L; cetonemia > 3mmol.L y lactacidemia > 2mmol.L; Incidencia y duración de la utilización de infusión iv de insulina.

6.2 Evaluación de variables principales

Variable principal es:

Días en el domicilio a los 30 días (DAH-30) (12,13)

Variabes secundarias:

Índice de complicaciones integrales (14,15)

Los investigadores principales locales determinarán el índice de complicaciones integrales (CCI), basado en la escala de Clavien-Dindo basada en la revisión de los registros hospitalarios, otros documentos relevantes e interrogar al paciente. El apéndice 11 da las definiciones de morbilidad específica. (18)

Cómo calcular el CCI score para un paciente se encuentra en el Apéndice 14 “cómo calcular el CCI score”

Cómo realizar la escala QoR-15 en el Día 1: (16). Esto es explicado en el Apéndice 13 “encuesta al paciente QoR-15”

Los investigadores deben realizar el cuestionario de 15 puntos de bienestar de los pacientes, al paciente, si permanecen en el hospital en el Día 1. Esto debe ser posible de realizarse en 5 minutos.

Las 15 secciones para responder son graduadas de 0 (peor recuperación) hasta 10 (mejor resultado posible). Por lo tanto, respondidos las 15 secciones, el rango de score de QoR-15 es de 0 – 150. Usualmente, los valores son sesgados hacia el resultado superior, las medianas típicas de score QoR son 100 – 120.

6.3 Evaluaciones de resultados de variables secundarias

Las definiciones de morbilidad se encuentran en el Apéndice 11, aplicadas al score Clavien-Dindo y score CCI (ver Apéndice 11 “definiciones de resultados” y Apéndice 14 “cómo calcular el CCI score”).

6.4 Otros comentarios de variables:

Los siguientes datos serán extraídos de los registros clínicos: edad, género, peso, talla, variables para CCI, variables para calcular SORT (ver apéndice 12 “herramienta de riesgo de resultado quirúrgico” (SORT)), clasificación ASA, historia médica relevante, medicación preoperatoria de diabetes (solo clases de sustancia), tipo de anestesia, fecha, tipo y locación de la cirugía, duración de procedimiento, tipo y fecha de ingreso a UCI, fecha de alta de UCI y del hospital. Para los detalles, por favor revisar el cCRF.

Los pacientes reclutados, cuya cirugía se demora inesperadamente más de 90 días después de la visita preoperatoria, deben ser interrogados para dar el consentimiento informado nuevamente.

Al final del período del estudio cada centro debe proveer un “Formulario de Reporte de finalización del estudio” (ver Apéndice 17) para reportar el número de pacientes que cumplen los criterios de inclusión durante el período del estudio y el número total de pacientes que fallan el tamizaje.

Además, cada centro debe proveer un “formulario de seguimiento de falla de tamizaje” (Apéndice 6) dando las razones de las fallas de tamizaje al final del período de estudio. Utilizando este formulario, debe ser posible analizar las razones para la exclusión del estudio (ej el sujeto rechaza firmar el consentimiento informado, idioma del sujeto, dificultades cognitivas, etc).

6.5 Evaluación de seguridad y reporte

El único procedimiento relacionado al estudio en MOPED es la llamada de seguimiento a los 30 días (10 minutos) y para aquellos en el hospital en el Día 1 postoperatoriamente, el QoR-15 cuestionario (3-5min). Así como el potencial de eventos serios parece demasiado lejano como para requerir definición, evaluación o documentación.

6.5.1 Definición de Eventos Adversos serios (SAEs)

SAEs no son aplicables, porque este es un estudio observacional y no se realiza intervención.

6.5.2 Evaluación y Documentación de SAEs

La evaluación y documentación de SAEs no son requeridas, porque este es un estudio observacional y no se realiza intervención.

6.5.3 Reportaje de SAEs, medidas de seguridad y protección.

No aplicable.

7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

7.1 Estimación del tamaño muestral

Se propone evaluar una muestra pragmática de 5000 pacientes diabéticos europeos a través de mínimo 50 centros en un mínimo de 15 países. Se espera que sea suficiente para los aspectos epidemiológicos principales del estudio. Se espera que este número objetivo debe ser reclutado sobre un período de 2 años desde el despliegue inicial, con un período de hasta 12 meses adicionales necesarios para la adquisición de datos, depuración de datos y análisis. Un tamaño muestral de 5000 debe ser suficiente para evitar un sobreajuste e inflación de la varianza para 50 a 70 factores e interacciones basadas en la raíz cuadrada convencional o 100 valores por variable respectivamente. Además, una muestra de 5000 tendría al menos un poder de 90% para encontrar una diferencia standard pequeña de 0.15 significativa con $p < 0.05$ (Bonferroni corregido a $p < 0.0007$) hasta 70 hipótesis independientes y en comparación subconjuntos de interés.

7.2 Procesamiento de datos

Los datos serán colectados en cada centro, asignados pseudónimos, e ingresados en un formulario de reporte de caso electrónico (eCRF). Los formularios completos serán enviados al auspiciador, red de ensayos clínicos de ESAIC (ESAIC CTN), en Bruselas, Bélgica.

7.3 Planeamiento del análisis

7.3.1 Análisis principal

El objetivo de esta investigación es describir y cuantificar la epidemiología del manejo perioperatorio de los pacientes diabéticos en Europa. Se presentarán estadísticas descriptivas como media (SD), mediana (intercuartiles, rango) y frecuencias (%) como apropiadas. La precisión de los estimados será reportada con un intervalo de confianza de 95% para mostrar la prevalencia e incidencia de fenotipos diabéticos, eventos adversos mayores y complicaciones.

La medida de la variable principal es Días en Domicilio a los 30 días (DAH-30).

Las variables secundarias incluyen: índice de complicaciones integrales (CCI), basado en la escala de Clavien-Dindo y el instrumento de QoR-15 midiendo la calidad de recuperación, tomada solo en los pacientes que permanecen en el hospital para el Día 1 postoperatorio.

Las variables secundarias incluyen mortalidad a lo 30 días, duración de estancia hospitalaria, incidencia de eventos adversos mayores específicos (MI, MINS, AKI, PPC, CVA, PE, DVT e infección de herida quirúrgica (SSI))

Los análisis univariados serán utilizados para ayudar a identificar las potenciales variables de interés para los análisis multivariados, además de selecciones escalonadas. Regresiones multivariadas sólidas utilizando estimación máxima de probabilidad (MLE), incluyendo Poisson y binomio negativo, serán utilizados para identificar asociaciones significativas. Factores específicos, o subgrupos de interés, serán investigados utilizando modelos mixtos lineales con MLE. Las variables binarias o categóricas, como la ocurrencia de complicaciones pulmonares postoperatorias (PPC) serán analizadas utilizando regresión logística multivariable, análisis de supervivencia y regresión de riesgo proporcional de Cox según sea apropiado.

7.3.2 Conjuntos de datos a ser analizados

Los datos de todos los participantes serán analizados según la integridad del registro de datos para todas las variables en un formato bajo pseudónimo. Los pacientes serán jerarquizados dentro del centro y estratificados por país para propósitos epidemiológicos relevantes.

7.3.3 manejo de datos faltantes

Los análisis se realizarán sobre los datos observados. Los datos faltantes de forma aleatoria que excedan el 10% pueden ser imputados y los modelos serán reanalizados como análisis de sensibilidad. Los modelos lineales mixtos con MLE serán utilizados ya que son relativamente robustos con datos faltantes longitudinales comparados con métodos de mínimos cuadrados como el análisis de medidas repetidas de varianza (ANOVA). La regresión logística multivariable exacta con Firth penalizada MLE será utilizada para datos escasos o faltantes de forma práctica.

7.3.4 Análisis auxiliares

En adición a los análisis de sensibilidad descritos, los efectos de subgrupos predefinidos serán investigados. Estos subgrupos incluirán: DM1, DM2, DM3, MODY, LADA; Estratos de control glicémico, HbA1c <53, HbA1c 53-69 y HbA1c > 69 mmol/mmol; técnicas anestésicas, inhalatoria (IA) versus intravenosa total (TIVA), regional (RA) versus general (GA), GA combinada y RA versus GA sola.

7.3.5 desviaciones del plan estadístico original

Cualquier desviación del plan de análisis estadístico inicial será identificado y explicado en todos los reportes. Se espera que los análisis adicionales sean reportados en la Discusión como post hoc y no en resultados.

8, GPR, DATOS Y MANEJO DE CALIDAD

8.1 Calidad de datos

El auspiciador es responsable de implementar y asegurar la calidad y los sistemas de control de calidad con SOP (procedimientos operacionales standard) para asegurar que el estudio sea conducido y los datos sean generados, documentados (registrados), y reportados en cumplimiento con el protocolo, ICH-GCP, y los requerimientos regulatorios aplicables.

Las medidas de control de calidad serán aplicadas en cada etapa del manejo de datos para asegurar que todos los datos son fiables y que se han procesado correctamente, incluyendo los SOP escritos (en Inglés para todos los países) para la colecta de datos y su registro, chequeos automáticos de consistencia, y entrenamiento del Investigador coordinador nacional e IP locales. Será responsabilidad del investigador coordinador nacional, con apoyo de la oficina de coordinación del estudio, entrenar a los IP locales. Los IP locales deberán asegurar que los datos en el eCRF sean ingresado cuidadosamente y verificados con regularidad. Será la responsabilidad del IP local conducir chequeos periódicos y aleatorios para asegurar la calidad de los datos en su centro. El auspiciador hará evaluaciones aleatorias de los centros para confirmar que no existe datos incorrectos registrados en el eCRF. No se planean visitar de monitorización en cada sitio por el auspiciador.

El auspiciador es responsable de asegurar el consentimiento de todas las partes involucradas para asegurar el acceso directo a todos los sitios relacionados con el ensayo, fuentes de datos/documentos y reportes con el propósito de monitorizar y auditar, e inspección por parte de autoridades reguladoras locales y extranjeras. Cualquier acuerdo, hecho por el auspiciador con el investigador/institución y cualquier otra parte involucrada con el estudio, debe estar por escrito, como parte del protocolo o en un acuerdo separado. No se dará compensación financiera al IP y/o institución participante por el reclutamiento de pacientes.

8.2 Manejo de datos y registro/archivo

Los datos serán ingresados en una base de datos segura en línea protegida por usuarios y contraseñas personales y confidenciales y documentando la hora y el ingreso individual de datos. El lenguaje de la base de datos en línea, eCRF, y los SOPs relativos es el Inglés y no serán traducidas en lenguajes nacionales. Los datos serán colectados directamente desde la fuente de documentos al CRF de papel codificado (Apéndice 7 y Apéndice 8 “guías de cumplimentación de CRF”), e ingresado secundariamente al eCRF. Una copia de la fuente original de documentos será almacenada dentro de una oficina accesible al personal autorizado solo en acuerdo con las regulaciones locales y nacionales.

Una página de identificación de datos de pacientes reportando los códigos de identificación asignados a pacientes serán almacenados por separado también en una oficina asegurada (accesible a personal autorizado solamente) en orden de registrar las variables intrahospitalarias, proveer los puntos de datos faltantes, y potencialmente permitir las visitas de monitorización por investigadores de coordinación nacional, auspiciador, IRB o autoridades reguladoras. Formularios de consentimiento firmados para documentar el consentimiento informado por escrito obtenido previo al reclutamiento será almacenado como se describe anteriormente. Todos los documentos del estudio serán archivados según sean requeridos por la legislación local. El auspiciador y los centros mantendrán y actualizarán sus archivos maestros del ensayo de acuerdo a la recomendación de las guías de ICH-GCP (R2).

8,3 confidencialidad, protección de datos.

Para salvaguardar la confidencialidad de los pacientes, se asignará un código de identificación del paciente para codificar los datos. La matriz confidencial de nexo entre código de identificación del paciente y los datos identificables del paciente serán almacenados por separado en gabinetes asegurados accesibles solo a personal autorizado y los archivos electrónicos correspondientes serán protegidos por usuarios y contraseñas personalizadas y confidenciales. El eCRF se identifica a través del código de identificación del paciente y no incluirá nombres, iniciales, fecha de nacimiento o números de pacientes del hospital local; por lo tanto, ningún dato identificable del paciente será

accesible directamente desde el eCRF. La protección de datos será garantizada a través de la codificación y el uso de bases de datos seguras con acceso restringido por claves de acceso individuales y derechos de usuarios gradados. Además, sólo los datos encriptados serán almacenados centralmente. Las bases de datos serán alojadas en servidores físicamente alojados en la unión europea y los datos pueden sólo ser transferidos a servidores locales en estados miembros de la unión europea o en otro países donde el nivel de protección de datos personales se hará determinado como adecuada en base a la comisión europea de regulación de protección general de datos (GDPR, artículo 45).

El acceso abierto directo a toda la información relevante del estudio así como a la fuente de datos/documentos serán permitidas con motivos de monitorización, auditoría e inspecciones del auspiciador, coordinador nacional, IRB o autoridades reguladoras. Todo manejo de datos personales será adaptado con las guías GCP y seguirá estrictamente los requerimientos legales y nacionales de GDPR. Para alguna pregunta adicional por favor contactar con el Oficial de protección de Datos ESAIC a privay@esaic.org o 24, Rue des comédiens 1000 Brussels, Belgium.

Por favor ver apéndice 15 – una visión general de Protección de datos está destinada a cualquier persona involucrada en el estudio para tener un mejor entendimiento del flujo de datos y el almacenamiento de datos del estudio.

Por favor ver el Apéndice 16 – legalidad del procesamiento de datos – GDPR puede ser utilizado para dar una visión general a los pacientes del procesamiento de los datos de pacientes. La primera parte del documento detalla la información que puede ser dada al paciente mientras la segunda parte explica la situación del investigador local.

9. PUBLICACIÓN Y POLÍTICA DE DIVULGACIÓN

9.1 Publicación de resultados

Los resultados principales de MOPED y sus sub-estudios serán publicados en journals médicos internacionales en peer-reviewed y presentados en Euroanaesthesia y en reuniones nacionales e internacionales. Según recomendación por el Comité Internacional de Editores de Journal Médicos (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>; acceso Agosto 30, 2016), la autoría será considerada basada en la contribución al reclutamiento de pacientes, la adquisición de datos y depuración, análisis e interpretación de datos, escritura de manuscrito, y presentación a subvenciones nacionales/locales y aprobación final de la versión a ser publicada y consentimiento en ser responsable para todos los aspectos del trabajo asegurando que las preguntas relacionadas a la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo sean investigadas de forma apropiada y resueltas. El Comité Directivo (SC) será también el Comité de escritura (WC).

Todos los documentos derivados desde la base de datos de MOPED serán publicados bajo el acrónimo “The MOPED investigators”. Todos los autores serán específicamente nombrados, en orden de dar a cada investigador el mismo crédito y las mismas responsabilidades para desarrollar de forma exitosa este estudio. Todos los autores serán mencionados con su nombre y afiliación en la lista de colaboradores que será publicada en un apéndice del manuscrito. Los miembros del Comité directivo y de escritura será específicamente identificado como es requerido por la mayoría de las revistas. Los nombres de colaboradores serán listados en PubMed.

Es la responsabilidad de los IP locales determinar quién debe ser considerado investigador. El IP local será solicitado de proveer los nombres del staff activamente involucrado para su institución en el

“formulario de reporte de fin de estudio” (apéndice 17). Si el número de pacientes reclutamiento desde un centro es muy bajo para justificar la participación activa suficiente. El Comité directivo puede decidir en la legitimidad de la colaboración basado en otras contribuciones. La decisión final será dejada al comité directivo en consulta con la ESAIC.

El número de investigadores permitido por cada centro debe ser determinado por el número de pacientes reclutados por el centro. Esto se describe en la tabla 2 debajo.

Nótese que no más del 25% de los pacientes reclutados por un centro deberían ser casos de día (anestesia ambulatoria).

Tabla 2: Número de investigadores nombrados de acuerdo con el número de pacientes reclutados y seguidos para cumplimiento a los 30 días.

Número de pacientes completados	Número de investigadores en cada centro
45	1
85	2
120	3
150	4

Si se reclutan más de 150 pacientes en un centro, el IP local puede nominar hasta seis investigadores como co-autores si cumplen con los criterios para autoría. El máximo de pacientes de un centro sería 200. Esto es para evitar que un centro tenga una gran influencia en el set de datos total. Nótese que no más del 25% de los pacientes reclutados por un centro deberían ser casos de día (anestesia ambulatoria).

La presentación en las reuniones internacionales será restringida a miembros del comité directivo o sus delegados. Los coordinadores nacionales pueden calificar para la presentación en reuniones nacionales después de la aprobación por el comité directivo y el auspiciador. La red de ensayo clínicos de la ESAIC deberá ser reconocida en todas las publicaciones y presentaciones.

9.2 Análisis secundarios, sub estudios, intercambio de datos

Después de la publicación de los resultados agrupados, los centros serán permitidos de utilizar sus propios datos codificados para presentaciones locales y publicación. La publicación de datos duplicados no está permitida.

El conjunto de datos agrupados codificados podrá estar disponibles para análisis secundarios según requerimientos específicos en forma de una propuesta de estudio detallada (incluyendo reglas de autoría) al comité directivo. La aprobación final de estos análisis secundarios potenciales dependerá del comité directivo. Previo al envío a una revista, cualquier publicación originada de los datos reunidos serán revisados por el comité directivo. La autoría de cualquier publicación secundaria derivada de los datos reunidos debe incluir el nombre del grupo “MOPED investigators” y los nombres del comité directivo que hayan trabajado en el manuscrito en particular, con una línea estableciendo claramente que los nombres individuales se encuentran en el documento. Para la transparencia, el documento original debe ser referido en todos los artículos de análisis secundarios.

Las cohortes anidadas locales o nacionales que abordan preguntas adicionales, por ej una pregunta no abordada en MOPED, y que colecten datos adicionales, compartiendo parte de las variables

colectadas por MOPED, están permitidas bajo las siguientes condiciones: nominación de un auspiciador separado (ej otro a parte de ESAIC), aprobación ética separada, consentimiento informado separado, manejo de datos independiente, y aprobación de una propuesta de estudio detallada por el comité directivo.

El auspiciador y el comité directivo tiene el derecho de vetar el incluir un estudio dentro de MOPED. La publicación de cualquier estudio incluido dentro de MOPED deberá ocurrir después de la publicación de los resultados principales de MOPED (objetivos principales 1 y 2). Por transparencia, el documento original debe ser referido en todos los artículos de los análisis alojados. Las reglas de autoría para publicaciones potenciales derivadas desde estudios de cohortes anidadas deben ser enviadas al auspiciador y comité directivo junto con la propuesta de estudio.

Los requerimientos para compartir datos para meta-análisis de nivel individual deben ser referidas al auspiciador y comité directivo.

El auspiciador del estudio (ESAIC CTN) puede usar los datos almacenados codificados para análisis internos y propósitos educacionales.

10. FINANCIACIÓN Y APOYO

MOPED es auspiciado por una beca de ESAIC CTN. La presentación para becas peer-reviewed nacionales o locales para financiar la implementación del estudio nacional o local está permitida condicional con autorización escrita previa del auspiciador y el comité directivo. Los miembros del comité directivo declaran no tener ningún conflicto de interés (una declaración de conflicto de intereses debe ser firmada por cada miembro del comité directivo y ser guardada por el auspiciador).

11. SEGURO

MOPED es un estudio observacional, riesgo insignificante. El seguro puede ser requerido según acuerdo individual entre el investigador principal local y el departamento de la institución legal relevante. El ESAIC tiene seguro de responsabilidad pública en orden de cubrir la responsabilidad legal de ESAIC como auspiciador en la eventualidad de daño a un participante de la investigación producido por el manejo de la investigación por la ESAIC. Esto no afecta en ninguna forma la responsabilidad de un centro por alguna negligencia clínica de parte de su personal.

12. REFERENCIAS

1. International diabetes federation, Cho NH, Kirigia J, Claude J et al. IDF diabetes atlas 8th ed. 2019: Visit: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. [accessed 22 Jan 2020]
2. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycaemia in the perioperative period in non-cardiac surgery. *Diabetes Care* 2010;33:1783-88.
3. Hulst A, Hermanides J, Hollmann MW, DeVries JH, Preckel B. Lack of Consensus on Peri-Operative Management of Patients with Diabetes Mellitus. *Eur J Anaesthesiol* 2019 Feb;36(2):168-169.
4. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med*. 2014 Jul;40(7):973-80. doi: 10.1007/s00134-014-3287-7. Epub 2014 Apr 24.
5. Umpierrez G, Smiley D, Jacobs S et al. Randomised study of basal-bolus insulin therapy in the management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-61.
6. Emily T Martin 1, Keith S Kaye 2, Caitlin Knott. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016 Jan;37(1):88-99. doi: 10.1017/ice.2015.249. Epub 2015 Oct 27.

7. Vascular events in non-cardiac surgery patients cohort evaluation (VISION investigators). Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ* 2019;191:E830-37.
8. Kuzulugil D, Papeix G, Luu J, Kerridge R. Recent advances in diabetes treatments and their perioperative implications. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2019;32:398-404.
9. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Highs and Lows, London, 2018. Visit: https://www.ncepod.org.uk/2018pd/Highs%and%20Lows_Summary%20Report.pdf. Accessed 22 January 2020
10. Garg R, Schuman B, Bader A et al. Effect of preoperative diabetes management on glycaemic control and clinical outcomes after elective surgery. *Ann Surg* 2018;267:858- 62.
11. Giuseppe Gatti 1, Andrea Perrotti, Daniel Reichart. Glycated Hemoglobin and Risk of Sternal Wound Infection After Isolated Coronary Surgery. *Circ J* 2016 Dec 22;81(1):36-43.doi: 10.1253/circj.CJ-16-0778.
12. Bell M, Erikson L, Svensson T et al. Days at home after surgery: an integrated and efficient outcome measure for clinical trials and quality assurance. *E-Clinical Medicine* 2019;11:18-26.
13. Myles PS, Shulman M, Heritier S et al. Validation of days at home as an outcome measure after surgery: A prospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:E015828
14. Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, et al. The comprehensive complications index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014; 260(5):757-62; discussion 762-3.
15. Clavien PA, Vetter D, Staiger RD, et al. The Comprehensive Complication Index (CCI(R)): Added Value and Clinical Perspectives 3 Years "Down the Line". *Ann Surg* 2017; 265(6):1045-1050.
16. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and Psychometric Evaluation of a Postoperative Quality of Recovery Score. *The QoR-15. Anesthesiology* 2013;118(6):1332-40.
17. Protopappa KL, Simpson JC, Smith N, Moonesinghe R. Development and validation of the surgical outcome risk tool (SORT). *Br J Surg* 2014;101:1774-83.
18. Jammer I et al. European Perioperative Clinical Outcomes (EPCO) Definitions. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:88-105

13. LISTA DE APÉNDICES

1. Sinopsis de Protocolo
2. Hoja de Información de paciente
3. Formulario de consentimiento del paciente
4. Portada de Documentación de Aprobación
5. Seguimiento de paciente
6. Formulario de falla de tamizaje o seguimiento
7. Formulario reporte de casos
8. Guía de cumplimiento de formulario de reporte de casos
9. Hipótesis a priori
10. Definición de cirugía de urgencias: NCEPOD clasificación
11. Definición de variables
12. Herramienta de riesgo de resultados quirúrgicos (SORT)
13. Entrevista al paciente QoR-15
14. Cómo calcular el score de índice integral de complicaciones (CCI)
15. Legalidad del procesamiento de datos – GDPR
16. Visión general de protección de datos
17. Formulario de reporte de finalización de estudio