

ANEXO 1

PLAN ESTADÍSTICO

Investigador Principal: Javier Ripollés-Melchor

Título del proyecto: Spanish Postoperative Outcomes Within an Enhanced Recovery After
Surgery Protocol (POWER Audit

Estudio avalado por Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM); Enhanced Recovery
After Surgery Society (ERAS), y Evidence anesthesia Review Group (EAR)



1.0 Objetivos

El objetivo primario del estudio es medir la incidencia de complicaciones postoperatorias 30 días después de la cirugía gastrointestinal baja (colorectal) dentro protocolo ERAS (con cualquier nivel de cumplimiento) en los 30 días después de la cirugía, incluyendo las complicaciones que se produzcan antes del alta hospitalaria y los que ocurren después del alta y requieren tratamiento ambulatorio o en el hospital. Las complicaciones que serán analizadas en este estudio son: infecciosas, complicaciones cardiovasculares y otras complicaciones como el sangrado y la lesión renal aguda (por favor refiérase a las definiciones EPCO (10)). Los objetivos secundarios de este estudio incluyen la medición de la mortalidad a 30 días y estancia hospitalaria asociada a estas complicaciones y describir la incidencia de complicaciones de distinta adherencia al protocolo ERAS. POWER abordará la necesidad de describir la frecuencia, gravedad y naturaleza de las complicaciones después de la cirugía y la mortalidad asociadas a corto plazo.

2 Participantes

A todos los hospitales participantes se les pedirá que lleven un registro de los datos que se recogen. Los datos incluidos en el estudio, los datos y la integridad del seguimiento faltante se ilustrará mediante un diagrama de flujo CONSORT. Los criterios de inclusión son todos los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva gastrointestinal baja (coorrectal) dentro protocolo ERAS en un hospital participante durante el período de estudio de 60 días. Se excluyen los pacientes sometidos a cirugía de emergencia Sólo los hospitales que regresen datos válidos que describan 10 o más pacientes se incluirán en el estudio. Los hospitales que regresen menos participantes serán evaluados individualmente de acuerdo a sus características para su inclusión. Todos los datos de los pacientes elegibles deben ser subidos en línea e-CRD. Un procedimiento de limpieza de datos completa se llevará a cabo como sigue:

- Un e-CDF estará diseñado para asegurar los errores de entrada de datos. El e-CRD proporcionará un mensaje de advertencia y le pedirá al usuario que confirme el valor de los datos introducidos. (Por ejemplo valor de hemoglobina de 2g)
- Comprobación de los valores atípicos. Si hay valores extremos, los puntos de datos se excluirán del análisis. Se realizará un análisis secundario con todos los datos incluidos para medir la diferencia en los resultados.
- Los duplicados se buscarán y se retirarán usando el paquete de software SPSS Statistics 22.
- El manejo de los datos faltantes se describe en la sección 6.0.

3.2 Características basales

Para dar una mayor comprensión de los pacientes incluidos en el estudio, las características basales de todos los pacientes se presentarán como se indica en la Tabla 1. Los números (%) o medias (SD) y medianas se dan para cada grupo según el caso.

- Demografía: La edad, el sexo, el IMC, el tabaquismo y la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) de grado de estado físico.
- Cirugía/ relacionados: Procedimiento quirúrgico, la cirugía laparoscópica, cirugía de cáncer, , la duración de la cirugía, y presencia de ostomía.
- Los co-morbilidades: Presencia de hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, cirrosis, cáncer de metástasis, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, EPOC / Asma.
- Los resultados de los análisis de sangre pre-operatorias: hemoglobina, albúmina y creatinina.

2.3 Análisis primario

La medida de resultado primario de este estudio es el porcentaje de pacientes con complicaciones postoperatorias censurados a los 30 días después de la cirugía. Se informará de estancia hospitalaria, el número de muertes y el conjunto general de complicaciones dentro de los 30 días siguientes al inicio de la cirugía. La estimación del efecto principal será la razón de probabilidad de 30 días, el porcentaje de pacientes con complicaciones postoperatorias, se describirá con intervalos de confianza del 95% y p-valor. El nivel de significación se fija en $p < 0,05$.

Un análisis de regresión logística multivariable se utilizará para desarrollar un modelo genérico en el que se introducen todas las variables predictoras biológicamente plausibles. Con el gran tamaño de la muestra esperado, un gran número de predictores se puede incluir en el modelo, por lo tanto serán seleccionados en base a los predictores idoneidad clínica y la evaluación de variables correlacionadas. El modelo se ajustará a las siguientes covariables: edad, sexo, tabaquismo, categoría procedimiento quirúrgico, grado ASA, presencia de co-morbilidades, técnica anestésica, cirugía laparoscópica, cirugía de cáncer y los resultados de los análisis de sangre de referencia (es decir, hemoglobina, albúmina y creatinina). A los efectos de este análisis se agruparán con cirugía laparoscópica y cirugía con abordaje abierto; la presencia o no de protocolo ERAS predefinido en el centro, así como grupos de cirugía de colon y amputación de Miles . Todos los predictores se introducirán en el modelo mediante la entrada simultánea forzada. Para evaluar la fiabilidad de nuestros modelos, se llevará a cabo de programa previo. Para dar cuenta de las variaciones dentro de las comunidades, los hospitales

y los grupos de pacientes y su influencia en el resultado, se utilizará un modelo mixto lineal generalizado de tres niveles jerárquicos. Este modelo tendrá en cuenta las diferencias entre comunidades y hospitales en relación con las diferencias dentro de esos niveles (por ejemplo, entre los pacientes en los hospitales). Si este modelo no converge, un modelo jerárquico de dos niveles se construirá con los pacientes en el primer nivel y las comunidades en el segundo nivel. Los resultados de los modelos de regresión serán reportados con odds ratios ajustadas, los intervalos de confianza del 95% y los valores p asociados. Los odds ratios crudos también se presentarán para su comparación. Para caracterizar las diferencias entre los hospitales, también se describirán probabilidades mediana proporción durante 30 días complicaciones y mortalidad.

Los residuos serán examinados para asegurar que se cumplen los supuestos para los análisis de regresión. El ajuste de los modelos se realizará mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Para el análisis de regresión multivariable, se espera que multicolinealidad (correlaciones entre las variables predictoras). La Multicolinealidad se evaluará utilizando el factor de inflación de varianza (VIF). Esto mide el grado en que se infla la varianza del coeficiente de modelo (debido a la correlación de la variable con las otras variables de predicción) si esa variable se incluye en el modelo. A $VIF > 10$ se considera que es colineal y se excluirá del análisis.

El cumplimiento global se calcula como el promedio de todos ítems ERAS predefinidos los pre e intraoperatoria, para fines de exploración, el cumplimiento de ítems ERAS pacientes se clasificarán en quintiles: Cumplimiento $< 45\%$ (cumplimiento 1), el cumplimiento de $45-55\%$ (cumplimiento 2), $55-65\%$ de cumplimiento (compliance 3), $65-75\%$ de cumplimiento (compliance 4) y el cumplimiento de $> 75\%$ (5 cumplimiento).

El conjunto de datos se analizarán utilizando el porcentaje de pacientes con complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria. La influencia de los siguientes factores se evaluará: sexo, edad, estado ASA, índice de masa corporal, hemoglobina preoperatoria, comorbilidad, incluyendo la hipertensión, la diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica; abordaje quirúrgico (abierto, laparoscópico), la duración de la cirugía, la administración de fluidos intra y primeras 24 horas de balance de fluido; y los componentes individuales del protocolo ERAS se llevará a cabo inicialmente el análisis univariado para evaluar la relación entre cada factor y las variables de resultado. Las comparaciones se harán mediante la prueba de χ^2 para todas las variables categóricas y la prueba t y prueba de Kruskal-Wallis serán utilizados para evaluar las diferencias entre continua normalmente y no distribuido normalmente las variables, respectivamente. Debido a su distribución no normal; la estancia hospitalaria se analizará por la transformación logarítmica normal y pruebas t independientes con exponenciación. El

análisis multivariante, mediante regresión logística binaria para el desarrollo de complicaciones y la regresión lineal de log transformado de estancia hospitalaria, se llevará a cabo a continuación, para todas las variables en el análisis univariado con una diferencia significativa o casi significativa ($p < 0,1$). $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Las diferencias en la LOS entre los grupos ERAS pre-ERAS y serán también analizados mediante curvas de Kaplan-Meier y las pruebas de log-rank como estancia hospitalaria será censurada si el paciente fallece.

Análisis secundarios

Mortalidad

El número y el porcentaje de muertes dentro de los 30 días de la cirugía serán reportados para cada categoría quirúrgica. Se desarrollará un modelo de regresión logística con la mortalidad como un resultado. El procedimiento de selección de variables se sigue la condición del análisis primario. Los resultados se presentan como odds ratios con intervalos de confianza del 95% y los valores p asociados.

Complicaciones predefinidas

Las complicaciones intrahospitalarias a 30 días de seguimiento que se registrarán en el e-CRD son: complicaciones infecciosas, complicaciones cardiovasculares y otros tipos de complicaciones. Cada complicación será calificada como leve, moderada o grave. La incidencia global de cada tipo y gravedad de la complicación y la tasa de mortalidad asociada serán reportadas. La asociación entre la mortalidad hospitalaria, las complicaciones y la mortalidad después de complicaciones mayores se analizará de acuerdo con el método descrito previamente por Ghaferi y colegas. Para este análisis, los hospitales se clasificarán de forma anónima en función de su tasa de mortalidad ajustada al riesgo y se dividirán en cinco quintiles. Para los hospitales en cada quintil, la incidencia de complicaciones en general y de las principales y la tasa de mortalidad entre los pacientes con complicaciones mayores serán comparados y reportados.

Estancia hospitalaria

La duración media de la estancia hospitalaria tras el inicio de la cirugía, Estancia hospitalaria se define como la duración en días desde la fecha del final de la cirugía a la fecha de alta del hospital.

Manejo de datos perdidos

Datos perdidos de la base de datos

Un enfoque completo se llevará a cabo por los investigadores para asegurar la finalización de la recogida de datos y carga de datos. Sin embargo, si los datos siguen desaparecidos, entonces se usará la siguiente técnica de manipulación de datos. Si los datos están perdidos completamente al azar (MCAR), a continuación, la eliminación de casos y sabia será utilizado para excluir a los sujetos del análisis. La prueba de poco será utilizada para investigar los patrones de los desaparecidos. Verifica si los datos son MCAR o perdidos al azar (MAR). Si $\leq 5\%$ de los datos faltan al azar, a continuación, un completo análisis de casos se llevará a cabo mediante la exclusión de los pacientes con datos faltantes. Si $\geq 5\%$ de los datos faltan al azar, entonces se usará la imputación múltiple. La imputación múltiple sustituye un valor predicho sobre la base de otras variables que están disponibles para cada sujeto. Si los datos para cualquier sitio en particular están completamente ausentes, entonces el sitio será excluido del análisis

Análisis de sensibilidad

Un enfoque de sensibilidad se realizará si algunos datos parecen poco realistas. El análisis primario se repetirá la exclusión de estos pacientes. Si los datos de resultado relevantes faltan, como las complicaciones, el análisis primario se repetirá una vez, en el supuesto de que todos los pacientes con datos de resultado faltantes no tuvieron complicaciones. El análisis se repetirá de nuevo con el resultado opuesto. Esto proporcionará una comprensión de cómo los resultados pueden verse afectados si los datos eran completos.