



Estudio Latinoamericano de Resultados Quirúrgicos en Pacientes  
Pediátricos  
LASOS-Peds

Protocolo de estudio clínico

Versión 1.0

Abril de 2023

**Investigador principal:**

Vinícius Caldeira Quintão, MD, PhD

Disciplina de Anestesiología

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

Av. Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 8º andar, Prédio dos Ambulatórios. CEP  
05403-000. São Paulo, Brasil

Teléfono: +55 11 2661-5795

E-correo: [vinicius.quintao@hc.fm.usp.br](mailto:vinicius.quintao@hc.fm.usp.br)

São Paulo

2023

## **Comité Directivo:**

Ludhmila Abrahão Hajjar, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Maria José Carvalho Carmona, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Nivaldo Alonso, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Ricardo Vieira Carlos, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Gabriel Soares de Sousa, MD

- Hospital Municipal Infantil Menino Jesus, São Paulo, Brasil

Marcella Marino Malavazzi Clemente, MD

- Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brasil

Mariana Fontes Lima Neville, MD, PhD

- Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil

Fernanda Leite, MD, PhD

- Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil

Cristiano Tonello, MD, PhD

- Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil

Faye Evans, MD

- Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EEUU

Bruce Biccard, MBChB, FCA (AS), FFARCI, MMedSci, PhD

- Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Alexandra Torborg, MBChB FCA (SA)

- Nelson R. Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, Sudáfrica

Annery Garcia-Marcinkiewicz, MD, MSCE

- Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, EEUU

Rodrigo J. Daly Guris, MBBS, MSc, FAAP

- Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, EEUU

Jose Sosa-Herrera, MD

- Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, EEUU



### **Oficina del Estudio:**

Academic Research Organization - ARO

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

São Paulo, Brasil

### **Comité Administrativo del Estudio:**

Alexandra Patricia Zilli Vieira, PharmD, MSc

Guilherme Wesley Peixoto da Fonseca, PhD

Marina Alvarenga Dannias

### **Patrocinador:**

Smile Train, Inc

Nueva York, EEUU

## Índice

<b>Resumen .....</b>	<b>6</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>7</b>
<b>Objetivos del estudio .....</b>	<b>9</b>
Objetivo principal .....	9
Objetivos secundarios .....	9
<b>Métodos.....</b>	<b>10</b>
Diseño del estudio .....	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión .....	10
Hospitales .....	11
Ética en la investigación y consentimiento informado .....	11
Reclutamiento y selección.....	12
Recopilación y agrupación de datos .....	13
Conjunto de datos.....	14
Formulario de registro de casos .....	15
Cálculo del tamaño de la muestra .....	15
Análisis estadístico.....	16
Resultado primario .....	17
Resultados secundarios.....	17
<b>Organización y gestión del estudio .....</b>	<b>18</b>
Comité directivo del estudio .....	18
Coodinadores nacionales .....	18
Coordinadores locales.....	19
Capacitación del investigador.....	20
<b>Gestión y propiedad de los datos.....</b>	<b>21</b>
<b>Plan de publicación .....</b>	<b>22</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>23</b>

## Resumen

Título corto	LASOS-Peds
Métodos	Estudio prospectivo, internacional, multicéntrico observacional.
Centros	Hospitales que realizan cirugía pediátrica en los países latinoamericanos participantes.
Objetivos	Evaluar la incidencia de complicaciones postoperatorias hospitalarias en pacientes quirúrgicos pediátricos <18 años en América Latina.
Participantes	10,000.
Criterios de inclusión	Todos los pacientes pediátricos consecutivos menores de 18 años ingresados en los hospitales participantes y sometidos a cirugía electiva y no electiva.
Criterios de exclusión	Obstetricia.
Resultado primario	El resultado principal es las complicaciones postoperatorias en el hospital hasta 30 días después de la operación.
Seguimiento	Hasta el alta hospitalaria, o un máximo de 30 días.

## Antecedentes

La cirugía es una intervención de salud pública rentable. Sin embargo, existen disparidades significativas en el acceso y la seguridad de los servicios quirúrgicos y de anestesia en los países de ingresos bajos y medios en comparación con los países de ingresos altos. (1) Además, existe una carga significativa de enfermedad quirúrgica en la población quirúrgica pediátrica con una necesidad insatisfecha significativa. (2,3) En África, los niños representan una proporción significativa de la población, con aproximadamente el 50% de la población de <19 años; además, esta proporción es muy similar en América Latina. (4)

Las complicaciones postoperatorias son un determinante importante de la morbilidad y mortalidad quirúrgica. Los datos limitados de África y América Latina sugieren que los factores de riesgo, la incidencia y los resultados asociados con las complicaciones quirúrgicas pediátricas difieren en los países de altos ingresos. En el Estudio de Resultados Quirúrgicos Pediátricos de Sudáfrica (SAPSOS), los pacientes en este país de ingresos medios (5) tuvieron el doble de incidencia de complicaciones (6-8), y los tipos de complicaciones difirieron de los países de altos ingresos, con un predominio de complicaciones infecciosas. Además, los factores de riesgo de complicaciones (incluido el estado físico de ASA, la cirugía urgente, la gravedad de la cirugía y la indicación infecciosa para la cirugía) fueron diferentes de los de los países de altos ingresos, en los que los factores de riesgo incluyen la edad posconcepcional, el

estado físico de ASA >3, los antecedentes de enfermedad cardiovascular y los procedimientos quirúrgicos cardiovasculares, neurológicos u ortopédicos. (9) La mortalidad postoperatoria fue observada que en Sudáfrica es diez veces mayor que en un estudio prospectivo en países de altos ingresos. (10) Además, un estudio prospectivo de la mortalidad perioperatoria pediátrica en 24 hospitales keniatas demostró una mortalidad postoperatoria a los 7 días del 1,7% (11), que es 17 veces superior a la registrada en países de ingresos altos.

El Estudio de Resultados Quirúrgicos Africanos (ASOS) describió los resultados quirúrgicos en pacientes adultos africanos. (12) Específicamente, los pacientes tenían un perfil de riesgo más bajo y menos complicaciones que los de los países de altos ingresos. Sin embargo, la mortalidad postoperatoria fue el doble de la media mundial. Un estudio similar se está realizando en América Latina (LASOS), que también incluye adultos.

Es necesario determinar la importancia de las complicaciones en pacientes quirúrgicos pediátricos en América Latina, así como los factores de riesgo y tipos de complicaciones que experimentan estos pacientes, debido a que los datos sobre esta población son escasos. En consecuencia, podremos dirigir intervenciones y fondos apropiados para mejorar los resultados quirúrgicos para los niños en América Latina.



## Objetivos del estudio

### Objetivo principal

Determinar la incidencia de complicaciones postoperatorias hospitalarias hasta 30 días después de la cirugía en pacientes quirúrgicos pediátricos latinoamericanos (menores de 18 años).

### Objetivos secundarios

En pacientes quirúrgicos pediátricos menores de 18 años en América Latina, nuestro objetivo es:

1. determinar la tasa de mortalidad hospitalaria perioperatoria hasta 30 días después de la cirugía;
2. determinar la incidencia de eventos críticos intraoperatorios graves;
3. determinar la asociación entre el preoperatorio, el intraoperatorio, y los factores infraestructurales y las complicaciones postoperatorias y la muerte.

## Métodos

### Diseño del estudio

Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico internacional latinoamericano de 14 días de duración de pacientes pediátricos (<18 años) sometidos a cirugía.

### Criterios de inclusión

Todos los pacientes consecutivos menores de 18 años que fueron admitidos en los hospitales participantes durante el periodo del estudio y que se sometieron a cirugías electivas y no electivas se incluirán en el estudio. Este análisis incluirá cirugías ambulatorias y procedimientos quirúrgicos fuera de los quirófanos que requieran anestesia local o general. El reclutamiento se realizará durante catorce días, a partir de la fecha elegida por cada hospital participante dentro del período de cohorte del estudio (por determinar).

### Criterios de exclusión

1. pacientes sometidos a procedimientos radiológicos o de otro tipo que no requieren anestesia general o en los que se realiza anestesia general pero no se realiza ningún procedimiento (por ejemplo, anestesia general durante la resonancia magnética);

2. pacientes sometidos a cirugía obstétrica.

## Hospitales

Nuestro objetivo es reclutar el mayor número posible de hospitales latinoamericanos. Cada hospital recibirá un informe individual que compara su conjunto de datos con el de la cohorte nacional general.

## Ética en la investigación y consentimiento informado

La ética de la investigación y las aprobaciones regulatorias se buscarán antes del inicio del estudio en cada lugar utilizando la legislación/pautas de investigación nacionales para ese país.

Los líderes nacionales se asegurarán de que se obtengan las aprobaciones éticas y reglamentarias necesarias para los hospitales participantes en su país. Los hospitales solo pueden registrar datos si hay aprobación ética o una exención equivalente.

Este estudio es una auditoría clínica a gran escala; por lo tanto, no representa un riesgo significativo para la población del estudio. En la mayoría de los países, si no en todos, no será necesario el consentimiento individual del paciente, ya que todos los datos serán anónimos y se espera que se registren como parte de la práctica clínica habitual.

Ya se ha sentado un precedente desde una perspectiva internacional. En el estudio original de EuSOS, se proporcionó el consentimiento en 27 de los 28 países europeos participantes. (13) En el estudio ASOS (12) y el ensayo ASOS-2, se proporcionó el consentimiento en la mayoría de los hospitales. En los estudios perioperatorios pediátricos africanos, seis de los ocho comités de ética del SAPSOS (5) proporcionaron el consentimiento informado por escrito. Además, en un estudio realizado en Kenia, se proporcionó el consentimiento informado por escrito en los 24 hospitales participantes. (11) El estudio LASOS también obtuvo una dispensa del formulario de consentimiento del centro coordinador (Hospital das Clínicas HCFMUSP).

En los centros participantes se utilizarán documentos de señalización informativa para garantizar que todos los pacientes y padres/tutores sepan que el hospital participa en el estudio. Estos documentos de entrega se colocarán en las zonas críticas de los hospitales participantes, con explicaciones sobre las fechas y la naturaleza del estudio.

### Reclutamiento y selección

Esperamos incluir en el estudio a todos los pacientes pediátricos consecutivos menores de 18 años sometidos a cirugías electivas y no electivas. Cada hospital debe registrar y presentar un registro de triaje de todos los pacientes elegibles. Se informará a los pacientes, a sus padres/tutores y al público en general de que

el hospital participa en el estudio a través de los avisos y carteles correspondientes del hospital.

#### Recopilación y agrupación de datos

Cada hospital recopilará y registrará individualmente los datos en un formulario de registro de casos (CRF) electrónico o en papel para cada paciente reclutado. Los CRF en papel se guardarán en un despacho cerrado con llave en cada hospital, ya que incluirán datos identificables de los pacientes para permitir el seguimiento de los resultados clínicos.

Los datos serán pseudoanonimizados mediante la generación de un código numérico único y transcritos por investigadores locales a un CRF electrónico seguro y protegido por contraseña en la plataforma REDCap. Cada paciente será identificado únicamente en el CRF electrónico por su código numérico; de este modo, el equipo coordinador del estudio sólo podrá rastrear los datos hasta un paciente individual con el contacto del equipo local. En cada hospital se utilizará una lista de participantes (pacientes) para cotejar los códigos de identificación de la base de datos con los pacientes individuales, registrar los resultados clínicos y aportar los datos que falten. El acceso al sistema de introducción de datos estará protegido por el nombre de usuario y la contraseña facilitados durante el proceso de registro a cada investigador local. Todas las transferencias electrónicas de datos entre los hospitales participantes y el centro

coordinador se cifrarán utilizando un protocolo seguro (HTTPS/SSL 3,0 o superior).

Cuando los hospitales no puedan acceder al formulario de registro a través de Internet, los datos codificados seudoanónimos también pueden enviarse por fax, correo certificado, correo electrónico o mensaje de WhatsApp al centro coordinador (si es necesario).

Cada hospital mantendrá un archivo seguro del ensayo, que incluirá el protocolo, el registro de delegación del investigador local, la documentación de aprobación ética, la lista de participantes y otra documentación (como las definiciones del ensayo).

Deberá imprimirse para cada hospital un resumen final de los pacientes incluidos con las variables esenciales, junto con el envío de los datos finales para comprobar su integridad y exactitud.

#### Conjunto de datos

Un conjunto de datos realista será fundamental para el éxito de la investigación, y este requisito se confirmó en los estudios EuSOS (13), SASOS (14) y SAPSOS (5), en los que se disponía de datos casi completos sobre los pacientes. Basándonos en el estudio SAPSOS y ASOS-PaedS, tenemos previsto adoptar este conjunto de datos con pequeños cambios para eliminar los datos que se consideren redundantes con el fin de desarrollar un conjunto de datos sencillo,

ágil y pragmático. Creemos que este simple conjunto de datos alentará a los hospitales a participar.

Los datos específicos del hospital se recopilarán una vez, incluyendo el nivel de atención del hospital (primaria, secundaria y terciaria), el número de quirófanos, el número de especialistas, el número y nivel de camas de cuidados intensivos, el equipamiento adecuado para cirugía pediátrica y anestesia, la disponibilidad de fármacos y hemoderivados, los detalles del estado de reembolso del hospital y los días festivos u otros factores locales que afecten al flujo de pacientes durante el periodo de estudio.

#### Formulario de registro de casos

Se cumplimentará un CRF LASOS-Peds para cada paciente elegible que se someta a cirugía durante el periodo de la cohorte. Se hará un seguimiento de los pacientes hasta el alta hospitalaria. Se censurará en treinta días; en concreto, se hará un seguimiento de los pacientes hasta el alta o durante treinta días después de la intervención quirúrgica si siguen hospitalizados.

#### Cálculo del tamaño de la muestra

Tenemos previsto reclutar el mayor número posible de hospitales de cada país participante y pedirles que incluyan en el estudio a todos los pacientes elegibles.

No tenemos un tamaño de muestra específico, y los modelos estadísticos se

adaptarán a la tasa de eventos proporcionada por la muestra reclutada para evitar el uso inadecuado de cualquier modelo de regresión logística.

## Análisis estadístico

Los datos que se recopilarán se recopilan como parte de la atención clínica de rutina. Las variables categóricas se describirán como proporciones y se compararán mediante pruebas de chi-cuadrado. Las variables continuas se describirán como la media y la desviación estándar si se distribuyen normalmente o como la mediana y el rango intercuartílico si no se distribuyen normalmente. El análisis univariado evaluará los factores asociados con las complicaciones posoperatorias, el ingreso en cuidados intensivos y la muerte hospitalaria.

Se construirán modelos jerárquicos de regresión logística multinivel para identificar los factores que se asocian de forma independiente con estos resultados y para ajustar las diferencias en los factores de confusión. Los factores se introducirán en los modelos en función de su relación univariante con el resultado ( $p < 0,05$ ), su plausibilidad biológica y la baja tasa de datos perdidos. Los resultados de la regresión logística se informarán como odds ratios (OR) ajustados con intervalos de confianza del 95%. Además, los modelos se evaluarán mediante el uso de análisis de sensibilidad para explorar posibles factores que interactúan y examinar cualquier efecto sobre los resultados. Se elaborará un plan de análisis estadístico antes del análisis.



## Resultado primario

Complicaciones postoperatorias en el hospital hasta 30 días después de la cirugía.

## Resultados secundarios

1. Mortalidad el día de la cirugía;
2. Mortalidad hospitalaria hasta 30 días después de la cirugía;
3. Factores de riesgo asociados a complicaciones intrahospitalarias;
4. Incidentes críticos intraoperatorios graves;
5. Nivel de cualificación de los proveedores de anestesia y cirugía, así como número de especialistas por población pediátrica;
6. Admisión a cuidados intensivos.

## Organización y gestión del estudio

### Comité directivo del estudio

El Comité Directivo estará presidido por el investigador principal. El equipo de gestión del estudio será designado por el Comité Directivo y dirigido por el investigador principal. Los deberes de este equipo incluirán lo siguiente:

- administración de todas las tareas del proyecto;
- comunicación entre los socios del proyecto (incluidos los financiadores, los miembros del Comité Directivo y los coordinadores nacionales y locales);
- recopilación y gestión de datos;
- preparación de informes a los sitios del proyecto;
- estudio individual.

El Comité Directivo es responsable de la conducta científica y la consistencia del proyecto. El Comité Directivo garantizará la comunicación entre el (los) financiador(es), el equipo de gestión del ensayo y los coordinadores, según sea necesario.

### Coodinadores nacionales

El Comité Directivo nombrará coordinadores nacionales para dirigir el proyecto en cada país y:

- identificar a los coordinadores locales en los hospitales participantes;
- ayudar en la traducción de documentos de estudio, según sea necesario;
- garantizar la distribución de manuales de investigación y otros materiales de investigación;
- garantizar que se cuente con las aprobaciones reglamentarias y éticas necesarias antes de la contratación;
- asegurar una buena comunicación con los sitios participantes en su país.

#### Coordinadores locales

Los coordinadores locales de cada institución tendrán las siguientes responsabilidades:

- proporcionar liderazgo para el estudio en su institución;
- asegurarse de que todas las aprobaciones regulatorias y éticas relevantes estén en su lugar para su institución;
- garantizar una formación adecuada de todo el personal pertinente antes de la recogida de datos;
- supervisar la recopilación diaria de datos y el reclutamiento en el sitio, así como el seguimiento de la gestión;
- actuar como garante de la integridad y calidad de los datos recopilados;
- garantizar la cumplimentación puntual de los CRF electrónicos;
- comuníquese con el coordinador nacional.

## Capacitación del investigador

La capacitación se realizará mediante el uso de videos de instrucción publicados en el sitio web del estudio. Cada sitio debe completar un cuestionario en línea como parte de la línea de base antes de comenzar la recopilación de datos.

## **Gestión y propiedad de los datos**

En representación del Comité Directivo, la Organización de Investigación Académica del Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo será el custodio de los datos. El Comité Directivo se reservará el derecho de utilizar todos los datos agrupados para fines científicos y de otro tipo. Los miembros del grupo de estudio LASOS-Peds tendrán derecho a acceder a los datos agrupados con fines de investigación, siempre que la propuesta de investigación haya sido revisada y considerada apropiada por el Comité Directivo. La consideración principal para tales decisiones será la calidad y validez de cualquier análisis propuesto. Solo se presentarán públicamente datos resumidos y todas las instituciones serán anonimizadas (excepto en el informe individualizado que se entrega a cada institución al final del estudio). Los datos de pacientes individuales proporcionados por los centros participantes siguen siendo propiedad de las respectivas instituciones.

## Plan de publicación

Los datos se editarán y publicarán de inmediato. El Comité Directivo nombrará un Comité de Redacción para redactar el (los) informe(s) científico (s) de esta investigación. El grupo será conocido como 'Los investigadores de LASOS-Peds'. Se prevé que se realizarán varios análisis secundarios. Los investigadores de LASOS-Peds tendrán prioridad para realizar dichos análisis y se les alentará a hacerlo. Las oportunidades de participación y autoría se basarán en las contribuciones al estudio primario. Previa solicitud, los hospitales recibirán un informe individual que permite la comparación de los datos resumidos de su hospital particular con el de su cohorte nacional. En conjunción con los principios de conservación y puesta en común de datos, el Comité Directivo estudiará todas las solicitudes razonables para poner a disposición el conjunto de datos, en su totalidad o en parte, para análisis secundarios y publicaciones científicas tras la publicación del conjunto de datos general. El Comité Directivo considerará la validez científica y el posible efecto sobre el anonimato de los hospitales participantes antes de otorgar dichas solicitudes. Cuando corresponda, un acuerdo previo por escrito establecerá los términos de dichas colaboraciones. El Comité Directivo examinará las propuestas de revisiones secundarias basadas en la calidad científica de la propuesta. Además, el Comité Directivo debe aprobar la versión final de todos los manuscritos antes de su presentación, ya sea que se relacionen con parte o la totalidad del conjunto de datos LASOS-Peds.

## Bibliografía

1. Bainbridge D, Martin J, Arango M, et al. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;380(9847):1075-81.
2. Bickler SW, Rode H. Surgical services for children in developing countries. *Bull World Health Organ* 2002;80(10):829-35.
3. Butler EK, Tran TM, Nagarajan N, et al. Epidemiology of pediatric surgical needs in low-income countries. *PLoS One* 2017;12(3):e0170968.
4. 2014 World Population Data Sheet, 2014.
5. Torborg A, Cronje L, Thomas J, et al. South African Paediatric Surgical Outcomes Study: a 14-day prospective, observational cohort study of paediatric surgical patients. *Br J Anaesth* 2019;122(2):224-32.
6. GlobalSurg C. Determinants of morbidity and mortality following emergency abdominal surgery in children in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health* 2016;1(4):e000091.
7. Weinberg AC, Huang L, Jiang H, et al. Perioperative risk factors for major complications in pediatric surgery: a study in surgical risk assessment for children. *J Am Coll Surg* 2011;212(5):768-78.
8. Saito JM, Chen LE, Hall BL, et al. Risk-adjusted hospital outcomes for children's surgery. *Pediatrics* 2013;132(3):e677-88.
9. Wood G, Barayan G, Sanchez DC, et al. Validation of the pediatric surgical risk assessment scoring system. *J Pediatr Surg* 2013;48(10):2017-21.

10. Habre W, Disma N, Virag K, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med* 2017;5(5):412-25.
11. Newton MW, Hurt SE, McEvoy MD, et al. Pediatric Perioperative Mortality in Kenya: A Prospective Cohort Study from 24 Hospitals. *Anesthesiology* 2019
12. Biccard BM, Madiba TE, Kluyts HL, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *Lancet* 2018;391(10130):1589-98.
13. Pearse RM, Rhodes A, Moreno R, et al. EuSOS: European surgical outcomes study. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(6):454-6.
14. Biccard BM, Madiba TE. The South African Surgical Outcomes Study: A 7-day prospective observational cohort study. *South African Medical Journal* 2015;105(6):465-75.