

PROTOCOLO

TITULO: Reducción de la infección de herida quirúrgica con una estrategia perioperatoria individualizada de ventilación de protección pulmonar con fracción inspiratoria de oxígeno elevada. Estudio comparativo, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado.

TITULO ABREVIADO: i-PROVE O₂

N.º de identificación del protocolo: iPROVEO₂-16.

N.º EudraCT: 2016-002936-34

Versión n.º 02.0 –29 de Marzo de 2017

CONFIDENCIAL

La totalidad o parte de la información contenida en este protocolo puede ser material no publicado. En consecuencia, este protocolo debe ser tratado como confidencial y restringido al uso previsto. Si se desea utilizar alguna parte de este material con fines de publicación, debe obtenerse autorización escrita previa y no debe revelarse ni ser utilizado salvo previa autorización por escrito.

ÍNDICE

1. INFORMACIÓN GENERAL	3
2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	7
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS... ..	13
4. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO DEL MISMO.....	14
5. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES... ..	16
6. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	19
7. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.....	20
8. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS... ..	32
9. ASPECTOS ÉTICOS	35
10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	37
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
12. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS.....	39
13. BIBLIOGRAFIA.....	40

APÉNDICES

APÉNDICE I	Cuaderno de recogida de datos (CRD)
APÉNDICE II	Cuaderno de información al investigador
APÉNDICE II	Ficha técnica del Oxígeno
APÉNDICE III	Consentimiento informado. Información al paciente
APÉNDICE IV	Formulario de notificación de acontecimientos adversos
APÉNDICE V	Póliza de seguro

1. INFORMACION GENERAL

A. Identificación del estudio: Evaluar el efecto de la Fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂) elevada con respecto a una convencional dentro de un manejo ventilatorio perioperatorio individualizado protector sobre el desenlace de infección de herida quirúrgica durante los primeros 7 días del postoperatorio en pacientes programados para cirugía abdominal.

Código de protocolo: iPROVEO₂-16

Título: Reducción de la infección de herida quirúrgica con una estrategia perioperatoria individualizada de ventilación de protección pulmonar con fracción inspiratoria de oxígeno elevada. Estudio comparativo, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado.

B. Tipo de ensayo clínico: Ensayo clínico. Fase IV

C. Descripción de los productos en estudio:

Producto experimental: Oxígeno.
Fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂) 0,8%

Producto de control:
Oxígeno.
Fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂) 0,3%

D. Datos relativos al promotor: Dr. F Javier Belda
Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Clínico Universitario. Valencia

E. Investigador Coordinador: Dr. Carlos Ferrando.
Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Clínico Universitario. Valencia

F. Datos de los investigadores del ensayo y centros participantes:

Nombre del Investigador Principal	Nombre del centro
Carlos Ferrando	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Mari Carmen Unzueta	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona
Oscar Díaz	Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Javier Redondo	Hospital General Universitario de Ciudad Real
David Pestaña	Hospital Universitario Ramón y Cajal
Jaume Balust	Hospital Universitari Clínic de Barcelona
Ignacio Garutti	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Santiago García del Valle	Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Aurelio Rodríguez	Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Lucia Gallego	Hospital Universitario Miguel Servet
Manuel Granell	Hospital General Universitari de Valencia
Jaume Canet	Hospital Germans Trias I Pujol
Guido Mazzirani	Hospital de Manises
Pascual Martínez Lucas	Complejo Hospitalario de Albacete
Ana Pérez	Hospital de Elche
Sonsoles Leal	Hospital POVISA de Vigo

Enrique Alday	Hospital La Princesa, Madrid
Maite Ibáñez	Hospital Marina Baixa
Manuel de la Matta	Hospital General Universitario Virgen del Rocío
Ana Pérez	Hospital de Elche
Pablo García Pimentel	Hospital 12 de Octubre
Pablo Monedero Rodríguez	Clínica Universidad de Navarra
Jose Valdivia Martín	Hospital San Juan de Alicante
Rafael González de Castro	Hospital Universitario de León

H. Duración prevista del ensayo: 24 meses

2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN Y DEL ESTUDIO.

Más de 230 millones de pacientes son sometidos cada año a intervenciones quirúrgicas que requieren anestesia general y por tanto ventilación mecánica (VM) [1]. Un alto porcentaje de estos pacientes sufren de complicaciones postoperatorias que generan no solo un incremento de la morbi-mortalidad sino también un incremento significativo del coste sanitario [2]. Durante los últimos años han aparecido numerosas estrategias de manejo perioperatorio para disminuir las complicaciones postoperatorias tanto pulmonares como sistémicas [3-18]. Una de las complicaciones más serias y graves es la infección de herida quirúrgica, ya que puede ser la promotora de complicaciones como dehiscencia de sutura quirúrgica, reintervención, sepsis, shock séptico y muerte [14, 19]. Uno de los procesos quirúrgicos de mayor riesgo de sufrir esta complicación es la cirugía abdominal donde la prevalencia oscila entre el 10% y el 30% en la mayoría de los estudios [8-11,14,19].

La herida quirúrgica, incluso en las mejores condiciones de esterilidad puede sufrir contaminación por diferentes patógenos. El primer mecanismo de defensa ante estos patógenos es la muerte oxidativa realizada por los neutrófilos [20,21], que depende directamente de la presión tisular de oxígeno [22], que a su vez, depende de la PaO₂ [23,24]. Diversos estudios han demostrado una relación directa entre la PaO₂ durante y tras las primeras horas de la agresión quirúrgica y la infección de herida quirúrgica [22,25-27]. Algunas de las estrategias perioperatorias que han demostrado una disminución de la infección de la herida quirúrgica producida por la mejora de la perfusión tisular de oxígeno son la optimización del gasto cardíaco [15], la adecuada fluidoterapia [4], la normotermia [14] y el adecuado control del dolor [3] así como la anestesia epidural [7]. Otras estrategias no relacionadas con el aporte tisular de oxígeno pero que también han demostrado disminuir la infección de herida quirúrgica incluyen la antibioterapia profiláctica, la limpieza de la piel con soluciones estériles o el mantenimiento de la normoglucemia [28].

A nivel fisiológico el transporte de oxígeno depende del gasto cardiaco (GC) y del contenido arterial de oxígeno (CaO_2). Sin embargo, a pesar de un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos [GC en el rango normal, hemoglobina (Hb) > 10 gr/dL y SaO_2 > 96%, la única manera de incrementar la presión tisular de oxígeno en condiciones normobáricas es incrementando la PaO_2 . Por lo tanto, a nivel fisiológico, es el aumento de la FIO_2 la estrategia preventiva perioperatoria requerida para aumentar la PaO_2 y la presión tisular de oxígeno, favoreciendo el efecto bactericida de los neutrófilos.

Además, la utilización de una elevada FIO_2 durante un periodo de tiempo limitado, como es el intraoperatorio y postoperatorio inmediato, puede tener otra serie de ventajas como prevenir la hipoxemia intraoperatoria como principal factor de riesgo de aumento de la morbilidad y mortalidad intraoperatoria [29], prevenir complicaciones cardiacas relacionadas con la hipoxia y con la taquicardia al tener un efecto bradicardizante [30,31], o la disminución de las náuseas y vómitos postoperatorios [32]. Sin embargo, existe reticencia a su aplicación en la práctica clínica justificada por efectos secundarios como la toxicidad pulmonar causada por la producción de radicales libres de oxígeno, si bien se ha demostrado que se requieren exposiciones de más de 24h a FIO_2 > 0.8 [33]. También se ha postulado que la hiperoxia puede producir un incremento de la lesión miocárdica y renal por radicales libres, aunque se requieren PaO_2 > 500 mmHg que difícilmente se consiguen con la aplicación normobárica de FIO_2 elevada [34,35]. Otro de los motivos de mayor peso es la aparición de atelectasias por reabsorción. Sin embargo se requieren FIO_2 > 0.8 para que estas sean significativas, de ahí que diferentes trabajos que comparan FIO_2 elevada de hasta 0.8 con FIO_2 convencional (0.3) no hayan encontrado diferencias [32]. Además, diferentes trabajos han demostrado que la aplicación de una presión positiva al final de la espiración (PEEP) previene la aparición de dichas atelectasias [36].

En los últimos años han aparecido varios ensayos clínicos aleatorizados randomizados, fundamentalmente en cirugía abdominal,

comparando FIO₂ elevada (0.8) con FIO₂ convencional (0.3), con el objetivo de comparar el efecto de diferentes presiones tisulares de oxígeno sobre la infección de herida quirúrgica. Los resultados de estos ensayos son inconsistentes observándose desde una disminución significativa del riesgo relativo [8,19, 37-39], a no encontrar diferencias [9,40] e incluso a un aumento del riesgo de sufrir infección asociado al uso de FIO₂ elevada [10]. Una reciente revisión de la Cochrane, basándose en estos trabajos y en un sub-análisis del estudio PROXI [41] -donde se encontró una relación (sin poder estadístico) entre la FIO₂ elevada y la mortalidad de pacientes oncológicos- concluye que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de FIO₂ elevada intraoperatoria [42]. Otros meta-análisis han obtenido resultados contradictorios, en función de los estudios incluidos [43]. Sin embargo, de todos estos estudios, solo en el realizado por Greif et al. [37] en cirugía colorectal se midió la presión tisular de oxígeno y mostró un aumento relacionado directamente con el incremento de la FIO₂, demostrando una disminución de la infección de herida quirúrgica. Junto con éste, Belda et al [8] en cirugía colorectal, Bickel et al. [38] en apendicectomía aguda y Schietroma M et al. [19] en cirugía de esófago midieron los niveles de PaO₂ demostrando diferencias significativas entre los grupos de FIO₂ elevada (0.8) y convencional (0.3), y demostrado una reducción significativa de la infección. En contraposición a estos resultados únicamente en el trabajo recientemente publicado de Kurz et al. [40] no encuentran diferencias en la incidencia de infección de herida quirúrgica, a pesar de encontrar diferencias de valor significativo de PaO₂ entre el grupo de FIO₂ elevada (0.8) y convencional (0.3). Una de las posibles justificaciones de estos resultados son las diferencias metodológicas entre ellos, desde el tipo de cirugía, criterios de inclusión de pacientes, tiempos de aplicación de la FIO₂ o incluso de factores que han demostrado afectar de manera directa a la infección de herida quirúrgica como son la fluidoterapia, el control analgésico y la anestesia epidural o el control de glucemia.

La PaO₂ a una determinada FIO₂ depende directamente del grado de shunt producido por el colapso alveolar [44], que por otra parte se ha

demostrado que puede aparecer en casi el 90% de los pacientes anestesiados bajo ventilación mecánica [45]. Además, no solo la aparición, sino el grado en el que aparece afectará a la PaO₂ siendo mayor cuanto mayor sea el colapso alveolar [44]. Numerosos factores pueden condicionar tanto la aparición como la magnitud del colapso alveolar, estando entre ellos la edad, el peso, el sexo, el posicionamiento quirúrgico, la duración de la cirugía, la técnica quirúrgica empleada, etc., pero fundamentalmente la estrategia ventilatoria empleada [46]. Numerosos estudios han demostrado que la aplicación de PEEP previene la aparición de colapso alveolar y que la aplicación de maniobras de reclutamiento alveolar (MRA) revierte el colapso alveolar, con independencia de los factores condicionantes. Esto, a nivel de intercambio gaseoso, se traduce en que la aplicación de estas estrategias favorece un mejor intercambio y por lo tanto mejores niveles de PaO₂ a una determinada FIO₂ [47-53]. De hecho, es posible no encontrar diferencias en la PaO₂ incluso con grandes diferencias en la FIO₂ en función de si se ha aplicado una estrategia de pulmón abierto o no. Así, recientemente Futier et al. [17] en un estudio que comparaba dos estrategias ventilatorias con la misma FIO₂ (47%) observaron una menor incidencia de dehiscencia de sutura y sepsis en la estrategia protectora de pulmón abierto (MRA + PEEP) comparado con otra sin MRA y PEEP. Si bien no encontraron diferencias en infección de herida quirúrgica, la incidencia registrada en el grupo protector fue de las más bajas hasta ahora registrada (10%). Estos resultados son comparables a los que recientemente nuestro equipo investigador ha demostrado (datos aún no publicados) en el estudio multicéntrico iPROVE realizado en 1.012 pacientes. En el estudio se comparó una estrategia de pulmón abierto individualizada a cada paciente con una estrategia estándar, administrando la misma FiO₂ (0.8) en todos los grupos. Similar a Futier et al., hemos encontrado una incidencia de la infección de herida quirúrgica del 6,2% con la estrategia de pulmón abierto [18]. Kurz et al. [40] en el trabajo previamente mencionado donde no observaron diferencias en la infección de herida quirúrgica entre la aplicación de FIO₂ 0.8 vs. 0.3, sí que observaron una relación entre la PaO₂ y la infección de herida. Encontraron además una enorme variabilidad entre la FIO₂ y la PaO₂ justificada por las diferentes estrategias ventilatorias (MRA + PEEP) en los diferentes centros reclutadores. Este hallazgo puede justificar la no diferencia en

infección de herida entre las dos FIO₂ aplicadas.

En base a todo esto, la ausencia de medición de la presión tisular de oxígeno o en su defecto de la PaO₂, junto con la no protocolización de la estrategia ventilatoria podrían ser una limitación a la interpretación de los resultados de los trabajos que comparan diferentes FIO₂ sobre la infección de herida quirúrgica. De hecho, en ninguno de los trabajos que comparan FIO₂ elevada y convencional estuvo protocolizado el manejo ventilatorio, protector o estándar.

A día de hoy no existe ningún estudio clínico que compare la aplicación de una FIO₂ elevada con una FIO₂ convencional aplicando aquellas estrategias ventilatorias protectoras encaminadas a mantener el pulmón abierto, favoreciendo así una mayor eficiencia de la FIO₂ elevada para conseguir una mayor PaO₂ y por consiguiente una mayor presión tisular de oxígeno, factor fundamental que ha demostrado tener una relación directa con la infección de la herida quirúrgica.

En resumen,

1. Problema clínico y magnitud del problema.

La herida quirúrgica puede contaminarse incluso manteniendo las mejores condiciones de esterilidad. La literatura demuestra que la incidencia de la infección de la herida quirúrgica puede superar el 30% en cirugías de riesgo como la cirugía abdominal. La aparición de infección de herida quirúrgica promueve la aparición de otras complicaciones como dehiscencia de sutura, reintervención, sepsis, shock séptico, prolongación de la estancia hospitalaria y muerte, incrementando todo ello los costes sanitarios.

Se ha demostrado una relación directa entre la presión tisular de oxígeno y la infección de herida quirúrgica. Muchas de las medidas preventivas que han demostrado una reducción la infección de herida quirúrgica favorecen un aumento de la presión tisular de oxígeno. Entre estas, se encuentra la utilización de una FIO₂ elevada durante el intraoperatorio y postoperatorio inmediato. De hecho, los estudios que han demostrado que la elevación de la

FIO₂ produce un aumento de la PaO₂ demuestran una reducción de la infección de herida quirúrgica, o al menos una relación entre la PaO₂ y la infección de herida. Sin embargo, a día de hoy, la literatura no es concluyente.

2. Propuesta de actuación

Diferentes estrategias ventilatorias como las MRA, el ajuste de la PEEP (a un nivel que evite el recolapso alveolar) y la presurización de la vía aérea en el postoperatorio a aquellos pacientes que lo requieren, no utilizadas de manera generalizada en la práctica clínica habitual, han mostrado lograr un mejor intercambio gaseoso y por consiguiente una mejor PaO₂ a una determinada FIO₂. Por lo tanto, la aplicación de dichas estrategias encaminadas a mantener el pulmón con el mínimo colapso durante el periodo perioperatorio podría mejorar la eficiencia de la aplicación de una FIO₂ elevada con el objetivo de disminuir la infección de la herida quirúrgica.

En un estudio previo [18] en 1.012 pacientes se han evaluado las complicaciones pulmonares y sistémicas postoperatorias con la aplicación de una FIO₂ elevada perioperatoria junto a la aplicación sistemática de una estrategia individualizada que favorezca el mejor intercambio gaseoso, es decir, que mantenga al pulmón con el mínimo colapso y mínima sobredistensión alveolar durante el periodo perioperatorio. Esta incluye: 1) Bajo volumen corriente; 2) MRA; 3) Ajuste de PEEP óptima con reevaluación intraoperatoria continuada mediante la determinación de la compliancia del sistema respiratorio (Crs) y la saturación periférica de oxígeno (SpO₂ con FIO₂ de 0.21, realizando nuevos ajustes en caso de necesidad; 4) Evaluación de las condiciones pulmonares durante el postoperatorio inmediato mediante la oxigenación arterial para el ajuste del tratamiento con oxigenoterapia u oxigenoterapia + presurización.

En el estudio actual se evaluará la eficacia de la aplicación de una FIO₂ elevada (0.8) dentro de una estrategia perioperatoria de pulmón abierto. Si se demostrara que la aplicación de una FIO₂ intraoperatoria elevada dentro de un manejo individualizado perioperatorio que favorece el intercambio gaseoso reduce la infección de la herida quirúrgica así como el

resto de complicaciones sistémicas postoperatorias relacionadas sin producir un incremento de las complicaciones pulmonares asociada a la FIO₂ elevada, supondría un notable avance en el manejo clínico de estos pacientes. Además, una disminución de dichas complicaciones disminuiría la utilización de recursos sanitarios al reducir la estancia en la unidad de cuidados críticos y hospitalaria.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis.

La hipótesis conceptual del estudio es que, respecto a la utilización de FIO₂ convencional a todos los pacientes quirúrgicos en cirugía de riesgo elevado, la utilización de una FIO₂ elevada dentro de una estrategia de protección pulmonar de pulmón abierto que combina la utilización de bajo volumen corriente, maniobras de reclutamiento alveolar, ajuste individualizado del nivel de PEEP y presurización de la vía aérea individualizada en el postoperatorio inmediato, disminuirá la infección de herida quirúrgica así como como otras complicaciones sistémicas relacionadas (dehiscencia de sutura, sepsis/shock séptico y reintervención) sin aumentar las complicaciones pulmonares y con ello, el reingreso no programado en la unidad de cuidados intensivos y hospitalario, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad.

La hipótesis operativa se ha formulado como hipótesis nula de no diferencias en la aparición de infección de herida quirúrgica entre la FIO₂ elevada y convencional en pacientes intervenidos de cirugía abdominal.

3.2. Objetivos.

Objetivo primario:

Evaluar el efecto de la FIO₂ elevada con respecto a una convencional dentro de un manejo ventilatorio perioperatorio individualizado protector sobre el desenlace de infección de herida quirúrgica durante los primeros 7 días del postoperatorio en pacientes programados para cirugía abdominal.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el efecto de la FIO₂ elevada con respecto a una convencional dentro de un manejo ventilatorio perioperatorio individualizado

protector sobre el desenlace combinado de las complicaciones postoperatorias sistémicas no incluidas en la variable primaria de interés durante los primeros 7 días del postoperatorio en pacientes programados para cirugía abdominal.

- Evaluar la eficacia de la FIO₂ elevada frente a la convencional dentro de un manejo ventilatorio perioperatorio individualizado protector, para reducir los ingresos en UCI no programados, la estancia en la UCI, la estancia hospitalaria y la mortalidad durante los 7 primeros días del postoperatorio.
- Evaluar la eficacia de la FIO₂ elevada frente a la convencional, para reducir el desenlace combinado de las complicaciones postoperatorias sistémicas, los ingresos en UCI no programados, la estancia en la UCI, la estancia hospitalaria y la mortalidad durante los primeros 30 días tras la cirugía.
- Evaluar la mortalidad a los 180 días y a los 365 días.
- Evaluar la eficacia de la FIO₂ elevada frente a la convencional, para no aumentar el desenlace combinado de las complicaciones postoperatorias pulmonares durante los 7 y 30 primeros días del postoperatorio.
- Evaluar la relación entre la FIO₂, la PaO₂, el oxygenation ratio index (ORI) y la infección de herida quirúrgica con el objetivo de evaluar a el ORI como un parámetro de oxigenación que permitiría de manera no invasiva individualizar el nivel de FIO₂ adecuando los niveles mínimos que tengan un efecto protector evitando los potenciales efectos negativos de la hiperoxia.

4. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO DEL MISMO

4.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico fase IV prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia de la FIO₂ elevada dentro de un manejo

ventilatorio perioperatorio individualizado protector respecto a una FiO_2 convencional, para reducir las complicaciones postoperatorias en pacientes programados para cirugía abdominal.

Se incluirán 756 pacientes procedentes de 24 centros de investigación.

Tras la firma del consentimiento se asignarán aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento:

Grupo estudio. Grupo FiO_2 alta: Durante el periodo introoperatorio los pacientes serán oxigenados con una FiO_2 de 0.8%. Una vez extubados, se les mantendrá la misma FiO_2 a través de una mascarilla facial de no- reinhalación con reservorio, con un flujo de oxígeno de 15 litros por minuto (LPM).

Grupo control. Grupo FiO_2 convencional: Durante el periodo intraoperatorio los pacientes serán oxigenados con una FiO_2 de 0.3%. Una vez extubados, se les mantendrán la misma FiO_2 a través de una mascarilla facial tipo Venturi con un flujo de oxígeno de 15 litros por minuto (LPM).

4.2 Aleatorización y enmascaramiento.

Aleatorización:

Aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán aleatorizados (tras obtener el consentimiento informado en la consulta durante la realización del preoperatorio) a uno de los dos grupos de tratamiento: Grupo FiO_2 alta, y Grupo FiO_2 convencional

La aleatorización se realizará online a través del servidor www.iPROVE.es siguiendo el algoritmo Mersenne Twister. Además en este servidor se pondrán descargar documentos del estudio, consulta de videos formativos, consulta de los IP al centro coordinador, etc...

Enmascaramiento:

Las características del estudio no permiten el enmascaramiento de los investigadores, aunque los grupos estarán enmascarados para los

investigadores que realicen el análisis estadístico.

5 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

5.1 Población del estudio

La población del estudio serán pacientes adultos, varones y mujeres, en los cuales esté programado realizar una cirugía abdominal con una duración prevista mayor de dos horas.

5.2 Número de pacientes/Inclusión/Periodo de seguimiento

La inclusión en este estudio será de pacientes consecutivos y el reclutamiento se interrumpirá cuando se hayan incluido 756 pacientes (343 de cada grupo).

El período de inclusión está previsto a lo largo de un periodo de 12 meses que comenzará cuando se obtenga la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y del CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

5.3 Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir todos los criterios siguientes para ser incluidos en el estudio:

- 1) Edad igual o superior a 18 años.
- 2) Cirugía abdominal programada prevista de >2 horas de duración.
- 3) Firma del consentimiento informado para la participación en el estudio.

5.4 Criterios de exclusión

No pueden ser seleccionados los pacientes que cumplan alguno de los criterios siguientes:

- 1) Edad menor de 18 años.
- 2) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- 3) Índice de masa corporal (IMC) > 35 Kg/m²
- 4) Síndrome de distrés respiratorio agudo moderado o grave (PaO₂/ FIO₂ < 200mmHg).
- 5) Fallo cardiaco: IC < 2,5 L/min/m² y/o requerimientos de soporte

inotrópico previo a la cirugía. Sospecha por signos clínicos (hipotensión, oliguria, edema pulmonar) junto con NT-proBNP > 13 pg/ml)

6) Diagnóstico o sospecha de hipertensión intracraneal (> 15 mmHg).

7) Presencia de neumotórax. Presencia de bullas gigantes en la radiografía de tórax

o en la tomografía axial computarizada (TAC).

8) Participación en otro protocolo de intervención experimental en el momento de

la selección.

5.5 Criterios de retirada.

Los motivos para la retirada anticipada del estudio incluyen:

- La retirada del consentimiento, tal y como se describe en el consentimiento informado del paciente.

- El personal de los centros de investigación evaluará continuamente, a lo largo de todo el estudio, los procedimientos del estudio. Si en algún momento se considera que los pacientes se ven perjudicados, o aparece un efecto adverso inesperado el paciente puede ser retirado.

Se ha diseñado una hoja especial para documentar los efectos adversos en los

grupos de pacientes. Por efecto adverso se define a cualquier episodio médico que se produzca, esté o no relacionado con la ventilación mecánica y la administración de oxígeno, y que no esté relacionado con el estado clínico del paciente. No se estima que los pacientes presenten efectos adversos en relación con este estudio que sean diferentes de los que pueden presentar cualquier paciente ventilado mecánicamente que no participe en este estudio. Los posibles efectos

adversos que pudieran aparecer son inestabilidad hemodinámica y excepcionalmente neumotórax.

En caso de que estos aparecieran, al igual que durante el manejo clínico estándar se dará tratamiento inmediato. Dicho efecto adverso se documentará en el CRD, y serán objeto de seguimiento hasta su resolución satisfactoria o estabilización.

Los motivos para la interrupción de los productos en investigación incluyen:

Ninguno. El Oxígeno es un fármaco necesario durante la ventilación mecánica en anestesia, y posteriormente en el periodo postoperatorio inmediato.

5.6 Tamaño de la muestra

Asumiendo un nivel de confianza del 95%, un porcentaje de complicaciones a los 7 días postintervención por infección de herida quirúrgica del 10%, se requieren un total de 343 pacientes por grupo (grupo intervención y grupo control) para poder detectar como significativa, con una potencia del 80%, reducciones del 50% en el riesgo de infección. Asumiendo un 10% de posibles pérdidas, se calcula un tamaño muestral final de 756 pacientes.

5.7 Tratamiento de las pérdidas pre- aleatorización y post-aleatorización

Los pacientes que habiendo dado su consentimiento informado por escrito no lleguen a ser aleatorizados, bien porque retiren su consentimiento informado, porque surja algún problema clínico o cualquier otro motivo que justifique su retirada, serán sustituidos por un nuevo paciente con objeto de mantener el tamaño de muestra previsto.

En los pacientes que se retiren del estudio después de la aleatorización, el código de aleatorización ya utilizado no se podrá emplear para otro paciente y no se sustituirá por otro. Se registrará en el CRD la causa de la retirada del estudio.

5.8 Duración prevista del periodo de reclutamiento y de la participación de los sujetos.

En este estudio se prevé que el periodo de reclutamiento sea de unos 12 meses.

Cada paciente se seguirá durante 365 días desde el momento del inicio de la anestesia. El periodo entre el reclutamiento y la intervención quirúrgica puede ser variable en función de la dinámica de cada hospital.

6 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

6.1 Medicaciones objeto del ensayo

A efectos de este protocolo, se entenderá por "fármaco en estudio" el Oxígeno administrado a FiO_2 0,8% y por "fármaco control" el Oxígeno administrado a FiO_2 0,3%

6.2 Fármaco en investigación (*en estudio*)

El fármaco en estudio, Oxígeno (O_2) es utilizado durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, y también en el periodo postoperatorio.

En el grupo estudio, se administrará a una concentración del 0.8%

6.3 Fármaco control

El fármaco en estudio, Oxígeno (O_2) es utilizado durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, y también en el periodo postoperatorio.

En el grupo control, se administrará a una concentración del 0.3%

6.4 Características y forma de administración del Oxígeno.

Nombre del medicamento

Oxígeno Medicinal Líquido Gasmedi 99,5% gas criogénico medicinal.

Composición cualitativa y cuantitativa

Oxígeno líquido, en una concentración superior al 99,5% v/v de O_2 .

Se suministra en recipientes criogénicos de distintos volúmenes, que proporcionan el gas a 1 atm a 15°C.

Forma farmacéutica

Gas criogénico medicinal.

Forma de administración del oxígeno:

- con ventilación espontánea:

el oxígeno se administra en un flujo de entre 0,5 y 15 litros /minuto, adaptable en función del paciente y del método seleccionado (gafas nasales o mascarilla facial)

- con ventilación mecánica:

La concentración FiO_2 mínima es del 21%, pudiendo llegar hasta el 100%.

6.5 Tratamientos concomitantes y fármacos permitidos

En este EC el paciente podrá seguir tomando toda la medicación prescrita habitualmente por sus médicos.

7 DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.

7.1 PLAN DEL ESTUDIO

7.1.1 Selección de pacientes

Reclutamiento: después de recibir las aprobaciones del CEIm y de la Agencia Española del Medicamento, los pacientes serán reclutados en los centros de investigación. Se informará del protocolo al paciente, y se responderá a cualquier pregunta que formulen. Si accede a participar en el estudio, firmará el consentimiento informado escrito antes de que se realice cualquier procedimiento específico del estudio.

Selección: antes de la inclusión, se registrarán los datos demográficos, y los antecedentes personales patológicos y quirúrgicos. Los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, es decir, todos los pacientes elegibles, serán registrados. Se asignará a cada paciente elegible un número de registro por orden secuencial en cada centro por separado.

7.1.2 Asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento

Los pacientes elegibles serán asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos del estudio según se detalla en la sección 4.2.

7.1.3 Periodo de seguimiento

Cada paciente se seguirá durante 365 días desde el momento del inicio de la anestesia. El periodo entre el reclutamiento y la intervención quirúrgica puede ser variable en función de la dinámica de cada hospital.

Las evaluaciones clínicas exigidas por el protocolo serán responsabilidad del médico investigador o de la persona por él designada.

7.1.4 Implementación del estudio

I. INTERVENCIONES.

A todos los pacientes se les realizará la monitorización, tratamiento y los cuidados generales estándar orientados a mantenerlos en condiciones óptimas.

El manejo anestésico no relacionado con el manejo ventilatorio, tanto durante el intraoperatorio con el postoperatorio inmediato (3h), será a elección del médico responsable siguiendo los protocolos establecidos en cada centro. No obstante, con el objetivo de homogeneizar el manejo anestésico, se han establecido una serie de recomendaciones descritas en el "Cuaderno de Información del Investigador".

II. MONITORIZACIÓN.

- *Monitorización Intraoperatoria:*

Electrocardiograma, pulsioximetría (saturación periférica de oxígeno (SpO₂), oxygenation ratio index (Monitor ORI, Masimo), capnografía, temperatura vesical o esofágica, presión arterial invasiva, glucemia, profundidad anestésica mediante el análisis biespectral (Monitor BIS) y relajación neuromuscular con el tren de cuatro (TOF).

Monitorización hemodinámica avanzada mínimamente invasiva: Índice cardiaco (IC), Variación del volumen sistólico (VVS), Resistencias vasculares sistémicas (RVS) con el monitor ProAQT de Pulsion. Estas variables se recogerán únicamente en aquellos pacientes que tengan conectado este monitor según práctica clínica habitual de cada centro.

Monitorización no invasiva de la oxigenación cerebral mediante NIRS (Near Infrared Spectroscopy): es opcional según práctica habitual y disponibilidad en los centros.

Durante la ventilación intraoperatoria se monitorizará por medio del monitor del respirador: VT, PEEP, la FIO₂, la presión pico en vía aérea

(Paw), la presión meseta (Pplat) y la compliancia dinámica del sistema respiratorio (Crs).

- *Monitorización Postoperatoria:*

Electrocardiograma, pulsioximetría con monitorización de oxigenación y hemodinámica, presión arterial no invasiva/invasiva (Monitor general de hemodinámica. Marca según el centro).

III. MANEJO VENTILATORIO

A) Manejo ventilatorio Intraoperatorio

Antes de la inducción anestésica a todos los pacientes se les realizará una pre-oxigenación con oxígeno a una FIO_2 de 0.8 durante 5 min. Tras la intubación orotraqueal todos los pacientes del estudio serán ventilado en modo controlado por volumen con VT intraoperatorio de 8 ml/Kg de peso corporal ideal manteniendo una presión meseta (P_{plat}) \leq 25 cmH_2O . En caso de $P_{plat} > 25 cmH_2O$ se descenderá el VT en 1 ml/Kg hasta $P_{plat} \leq 25 cmH_2O$. La FR se ajustará para garantizar la normocapnia ($EtCO_2$ de entre 35-45 mmHg), flujo cuadrado, tiempo de meseta del 20% del tiempo inspiratorio con una relación inspiración: espiración (I:E) de 1:2. Durante la inducción anestésica (cuando el paciente comience con ventilación espontánea) la FIO_2 será del 0.8 en todos los pacientes. Tras la intubación, a todos los pacientes se les realizará una maniobra de reclutamiento alveolar y se ajustará un nivel individualizado de PEEP (Ver cálculo de PEEP óptima). Cada 40 minutos se evaluará la necesidad de reajustar el nivel de PEEP mediante la evaluación de la compliancia dinámica del sistema respiratorio (Crs). Ante una caída de la Crs $> 10\%$ se realizará una disminución de la FIO_2 a 0.21 - 0.25 (mínima que permita la máquina de anestesia) durante un tiempo máximo de 4 minutos. Si la $SpO_2 < 96\%$ se realizará una nueva MRA y ajuste de PEEP óptima. Durante la fase de destete intraoperatoria (hasta la extubación) se mantendrá el nivel de presión espiratoria en vía aérea que el paciente tenga pautado durante el intraoperatorio, bien con PEEP o bien con CPAP.

Está contraindicado la extubación aplicando una presión positiva por encima de la PEEP o CPAP pautada o aspiración a través del dispositivo traqueal. En caso de necesidad (por acúmulo de secreciones) la aspiración se realizará al menos 10 min antes de la extubación. Tras la aspiración se conectará de nuevo al paciente en ventilación mecánica y se realizará una nueva MRA ajustando el nivel de PEEP previamente programado.

Una vez extubado al paciente hasta la llegada a la unidad de reanimación postanestésica (URPA) se oxigenará según grupo de aleatorización con Mascarilla reservorio a 15 lpm (grupo FIO₂ elevada) o con mascarilla Venturi a 15 lpm con FIO₂ de 0.3 (grupo de FIO₂ convencional).

Maniobra de reclutamiento alveolar y ajuste de PEEP.

Previo a la realización de MRA se debe asegurar: 1) una adecuada estabilidad hemodinámica (presión arterial media (PAM) >70 mmHg y/o perfusion index (PI) >2,5, pleth variability index (PVI) < 13% (si el paciente tiene esta monitorización) durante al menos 5 min previos a la maniobra y; 2) adecuada relajación neuromuscular con 0 respuestas de 4, mediante el tren de cuatro (TOF).

Si durante la MRA aparece inestabilidad hemodinámica (disminución IC o de la PAM > 50% se abortará la maniobra, se administrarán 5-15 mg de Efedrina o 0,05-0,15 mg de Fenilefrina y se realizará de nuevo la MRA lo antes posible para no perder el efecto vasopresor del fármaco. Si de nuevo aparece inestabilidad hemodinámica, no se retirará (estudio por intención de tratar) el paciente del estudio. A los 40 min, se reevaluará de nuevo la necesidad de realizar la MRA mediante la disminución de la FIO₂ (ver más adelante), sin evaluar la Crs.

Maniobra de reclutamiento alveolar:

Para iniciar la MRA cambiaremos el modo ventilatorio a ventilación controlada por presión (PCV) con una presión control de 20 cmH₂O. Una frecuencia respiratoria (FR) de 15 rpm, relación inspiración:expiración de 1:1, FIO₂ de 0.8 y PEEP de 10 cmH₂O. Se aumentará el nivel de PEEP de 5 en 5 cmH₂O cada 10 ciclos respiratorios aumentando a 15 ciclos en el último nivel de PEEP (20 cmH₂O), consiguiendo una presión de apertura en vía aérea de 40 cmH₂O (Duración de la maniobra: 180 seg).

Cálculo de PEEP óptima:

Cambiaremos de nuevo el modo ventilatorio a ventilación controlada por volumen (VCV) con un VT de 8 ml/Kg, FR de 15 rpm y ajustaremos una PEEP de 20 cmH₂O. Descenderemos el nivel de PEEP de 2 en 2 cmH₂O cada 30 segundos hasta conseguir la PEEP con mejor Crs. Una vez conocido el nivel

de PEEP óptima (PEEP con mejor Crs), realizaremos de nuevo una MRA y ajustaremos el nivel de PEEP de mejor Crs + 2 cmH₂O.

Despresurización accidental de la vía aérea: Se realizará una nueva MRA y se ajustará el nivel de PEEP pautado previamente.

Disminución de la Crs: Si se produce una caída de la Crs > 10% con respecto a la mejor Crs obtenida con la PEEP óptima se descenderá la FIO₂ a 0.21 durante un periodo máximo de 4 minutos. Si durante esta maniobra la SpO₂ ≤ 96%, se realizará una nueva MRA y ajuste de OL-PEEP. A diferencia del primer cálculo de la PEEP óptima, en los posteriores se comenzará con un nivel de PEEP de 5 niveles superior al nivel de la PEEP óptima previo (ej: si la PEEP óptima era de 8 cmH₂O, se comenzará el cálculo en 14 cmH₂O).

Maniobras de rescate intraoperatorio:

En caso de hipoxemia arterial definida como SpO₂ ≤ 92%, tras la comprobación de la no existencia de IOT endobronquial o broncoespasmo o neumotórax.

Nueva MRA y ajuste de PEEP óptima. Si persiste la SpO₂ ≤ 92%, aumentos de FIO₂ en niveles de 0.1 hasta FIO₂ de 1.

B) Manejo Ventilatorio Postoperatorio

Manejo general postoperatorio:

Todos los pacientes del estudio permanecerán un mínimo de 3 h en la URPA/UCI. Durante los primeros 15 min los pacientes del estudio serán oxigenados según su grupo de estudio con mascarilla reservorio a 15 lpm (grupo FIO₂ elevada) o con mascarilla venturi a 15 lpm y FIO₂ 0.3 (grupo FiO₂ convencional). A los 15 min se realizará el Air-Test que consiste en la realización de una maniobra de capacidad vital forzada (inspiración profunda) después de 5 min a FIO₂ 0.21.

Se definirá Air-Test positivo si SpO₂ ≤ 96%.

Se definirá Air-Test negativo si SpO₂ ≥ 97%

La prueba de Air-Test no se realizará y se considerará positivo en aquellos pacientes con una SpO₂ ≤ 96% con la FIO₂ correspondiente según su grupo de estudio.

Para realizar el Air-Test el paciente debe cumplir una serie de requisitos:

1. Capacidad colaborativa con CGS > 13.
2. Puntuación del test de Richmond de entre -1 y +1.
3. Dolor EVA < 4.

Maniobra de capacidad vital forzada: Se le solicitará al paciente que realice una inspiración lenta y profunda tras lo cual deberá retener el aire durante aproximadamente 3 segundos previo a la espiración.

Tras realizar el Air test el manejo será el siguiente (en el caso de que el paciente requiera CPAP, la interfase será la que el clínico responsable considere adecuada según práctica clínica habitual y disponibilidad):

Si el Air-Test es negativo:

- Grupo FIO₂ elevada: Mascarilla reservorio a 15 lpm
- Grupo FIO₂ convencional: Mascarilla Venturi a 15 lpm con una FIO₂ de 0.3.

Si Air-Test +: CPAP de 5 cmH₂O o 10 cmH₂O si índice de masa corporal > 30 kg/m² manteniendo FiO₂ según grupo asignado.

Re-evaluación de Air-Test y necesidad de CPAP a los 60, 120 y 180 min.

En el caso de que el paciente llegara bajo VM a la URPA/UCI, el manejo descrito se realizará tras la extubación.

Maniobra de rescate postoperatoria.

Esta maniobra se aplicará a los pacientes diagnosticados de hipoxemia postoperatoria.

Para el diagnóstico de hipoxemia se ~~harán cuatro pruebas~~ hará una prueba a los ~~15, 60, 120 y 180~~ min de estancia en la URPA/UCI. A TODOS los pacientes durante 5 min se les oxigenará con una FIO₂ 0.21 manteniendo el nivel de presurización pautado. Se iniciaran maniobras de rescate ante el diagnóstico de hipoxemia postoperatoria: Definida como SpO₂ ≤92%, incluida durante la realización del Air-Test a FIO₂ de 0.21. La evaluación de la respuesta a cada maniobra de rescate postoperatorio como máximo se realizará cada 30 minutos.

Descripción de la maniobra:

1) Si paciente con mascarilla Venturi se iniciará CPAP de 5 cmH₂O o 10 cmH₂O si IMC > 30 kg/m². Si paciente con CPAP de 5 cmH₂O se incrementará la CPAP a 10 cmH₂O.

2) Si paciente con IMC > 30 kg/m² o persiste hipoxemia y/o hipercapnia, (PaCO₂ > 50 mmHg con pH <7.30), taquipnea (FR >25 rpm) o utilización de la musculatura respiratoria accesoria, iniciar soporte inspiratorio con ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Una vez se inicien las maniobras de rescate con VMNI o VMI, la FIO₂ ajustada en ambos grupos será la mínima necesaria para mantener una SpO₂ ≥ 92%.

Se procederá a la IOT SIN pautar VMNI si además los pacientes presentan al menos 1 de los siguientes:

- 1) Inestabilidad hemodinámica (PAS < 80 mmHg o PAS < 40% de la basal o requerimientos de fármacos vasoactivos > 2 h para mantener PAS > 80 mmHg.
- 2) Arritmias ventriculares con repercusión hemodinámica o signos ECG de isquemia miocárdica.
- 3) Coma Glasgow Scale (CGS) <9.
- 4) Requerimiento de sedación por agitación.

Manejo de la VMNI

Para el manejo de la VMNI se utilizará el respirador y la interfase que el clínico responsable considere adecuada. Se mantendrá la CPAP (una vez iniciada la VMNI será llamada EPAP. Se iniciará con un soporte de presión inspiratoria (IPAP) de 5 cmH₂O incrementando de 5 en 5 cmH₂O hasta un máximo de 15 cmH₂O de IPAP. La EPAP podrá ser incrementada hasta un máximo de 10 cmH₂O (15 cmH₂O si IMC > 30 kg/m². El manejo de IPAP y EPAP dentro de los límites establecidos será el que el clínico responsable considere según el protocolo establecido en cada centro.

Indicación de la intubación orotraqueal (IOT) en el postoperatorio.

Se procederá a la IOT tras una hora de VMNI si los pacientes presentan al menos 2 de los siguientes:

- 1) Hipoxemia severa (SpO₂ < 92%)
- 2) Acidosis respiratoria (pH < 7,30 con PaCO₂ > 50 mmHg).
- 3) Signos de distrés con utilización de musculatura accesoria, movimientos paradójicos tóraco-abdominales.

7.1.5 Evaluación del cumplimiento del protocolo

Toda desviación de los procedimientos del protocolo se registrará en los cuadernos de recogida de datos de los pacientes pertinentes, junto con cualquier otra anomalía o incidente que tenga lugar durante el estudio.

Las desviaciones del protocolo corresponden a incumplimientos del protocolo (*p. ej.: incumplimiento de los procedimientos del protocolo, la duración de la administración de los fármacos del ensayo, etc.*). Dichas desviaciones no obligan a retirar del estudio a los pacientes pertinentes, pero los datos correspondientes deben registrarse en los cuadernos de recogida de datos. El impacto de todas las desviaciones encontradas con respecto a los criterios de evaluación serán evaluados antes del cierre de la base de datos. También decidirán si es preciso definir un conjunto de datos por protocolo antes de iniciar el análisis estadístico.

7.1.6 Retiradas anticipadas del estudio

Se puede interrumpir la participación de los pacientes en el estudio en cualquier momento a discreción del investigador. Además, los pacientes son libres de interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento, tal y como se describe en su consentimiento informado.

En la Visita de final del estudio se registrará el motivo y la fecha de la retirada anticipada del estudio en los cuadernos de recogida de datos de los pacientes pertinentes (*p. ej.: retirada del consentimiento, acontecimiento adverso grave, etc.*).

7.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

Todas las complicaciones vienen definidas en el Cuaderno de Información al Investigador.

7.2.1 Variable principal de resultado (*desenlace principal*). *Desenlace de infección de herida quirúrgica (criterios CDC [55]) aparecidas a partir del momento de la intubación y durante los 7 días siguientes a la intervención quirúrgica*

7.2.2 Otras variables de resultado (desenlaces secundarios).

- Las complicaciones sistémicas no relacionadas con la infección de

herida quirúrgica incluirán cualquiera de las siguientes: 1) Dehiscencia de sutura, 2) Sepsis, 3) Shock séptico, 4) Reintervención quirúrgica, 5) Infección urinaria, 6) Fallo cardíaco, 7) Isquemia miocárdica, 8) Arritmias, 9) Fallo renal, 10) Disfunción cognitiva postoperatoria (Delirio), 11) Ileo paralítico, 12) Náuseas y vómitos postoperatorios.

- Las complicaciones pulmonares postoperatorias incluirán cualquiera de las siguientes: 1) Atelectasia, 2) Fracaso respiratorio agudo leve, 3) Fracaso respiratorio agudo grave, 4) Síndrome de distrés respiratorio agudo, 5) Neumonía, 6) Derrame pleural, 7) Edema pulmonar cardiogénico, 8) Fracaso en la extubación/reintubación precoz.

- Complicación sistémica postoperatoria definida como en el *desenlace* principal

durante los 30 días siguientes a la intervención.

- Complicaciones pulmonares postoperatorias, definidas como en el *desenlace*

secundario pero durante los 30 días siguientes a la intervención.

- Días de estancia en la unidad de cuidados críticos

- Días de estancia hospitalaria

- Reingreso hospitalario en los 30 días siguientes a la intervención.

- Mortalidad en los 30 días siguientes a la intervención.

- Mortalidad en los 180 y 365 días siguientes a la intervención.

- *Desenlace* combinado de complicación postoperatoria, sistémica o pulmonar,

reingreso hospitalario o mortalidad en los 30 días siguientes a la intervención.

- Marcadores inflamatorios plasmáticos (metodología descrita en el cuaderno de

información del investigador): Interleuquina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α) y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1).

7.2.3 Otras variables y parámetros registrados.

- Edad, sexo, altura, peso corporal, índice de masa corporal, estado de ASA, SOFA,

riesgo ARISCAT, tipo de intervención, antecedentes personales.

- Riesgo de infección evaluado con la escala NNISS (National Nosocomial

Infection Surveillance System) [56]

- Evaluación numérica de la cicatrización de la herida con la escala ASEPSIS.
- Parámetros intraoperatorios:
 - De intercambio gaseoso y estado ácido básico (gasometría arterial)
 - Parámetros de mecánica respiratoria obtenidos directamente del monitor del respirador: VM, PEEP, la FIO₂, la presión pico en vía aérea (Paw), la presión meseta (Pplat) y la compliancia estática del sistema respiratorio (Crs).
- Parámetros de oxigenación y hemodinámicos obtenidos mediante pulsioximetría con la tecnología máximo: saturación periférica de oxígeno (SpO₂), oxygenation ratio index (ORI), perfusión index (PI), pleth variability index (PVI) y hemoglobina (SpHb®)
- Fármacos anestésicos, antibióticos y coadyuvantes como dexametasona.
- Otros parámetros como tiempo quirúrgico, tiempo de ventilación mecánica, sangrado intraoperatorio, diuresis, inserción de sonda nasogástrica, temperatura y glucemia.

7.2.4 Momentos de la toma de datos.

Se realizarán en diferentes momentos intraoperatorios y postoperatorios.

1. Intraoperatoria:

- Basal: 10 min tras la intubación orotraqueal antes de aplicar la maniobra de reclutamiento alveolar
- Medio: A los 60 min de haber iniciado el manejo ventilatorio.
- Final: Al final de la cirugía previo a la salida del paciente de quirófano. En el caso de extubación del paciente en quirófano, la toma se realizará antes de la extubación.

2. Postoperatoria:

- Toma 1: A las 3 h del ingreso en la URPA.
- Toma 2: A las 24 horas del final de la cirugía.
- Toma 3: A las 48 h del final de la cirugía.
- Toma 4: A los 7 días de la cirugía.

- Toma 5: A los 30 días de la cirugía.
- Toma 6: A los 180 días de la cirugía.
- Toma 7: A los 365 días de la cirugía.

En el caso de que el paciente no fuera extubado en quirófano, las tomas de datos postoperatorias de 1 a 3 serán desde la extubación. Las tomas de datos 4, 5, 6 y 7 serán a los 7, 30, 180 y 365 días de la cirugía respectivamente.

7.3 RESUMEN DE LA PROGRAMACIÓN DE EVENTOS

	Inclusión (día___)	Intrao perato rio (Día 0)	URPA (Día 0)	Día 1	Día 2	Día 7	Día 30	Día 180	Día 365
PROCEDIMIENTOS									
Consentimiento informado	X								
Historia Clínica	X	X	X	X	X	X	X		
Demografía	X								
INTERVENCIÓN									
Tratamiento /Intervención		X	X						
MEDIDAS DE SEGURIDAD									
Diagnóstico de complicación			X	X	X	X	X		
Ingreso UCC/Hospital			X	X	X	X	X		
Mortalidad		X	X	X	X	X	X	X	X
PRUEBAS									
Gases en sangre (PaO ₂ , PaCO ₂)		X	X		X				
Hemocultivo (si procede)			X	X	X	X	X		
Radiografía de tórax (si procede)			X	X	X	X	X		
Marcadores inflamatorios		X			X				

8. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

8.1 Definición de acontecimiento adverso

A lo largo del estudio, el investigador vigilará estrechamente a cada paciente en busca de indicios clínicos o analíticos de acontecimientos adversos (AA). Un AA se define como cualquier suceso médico no deseable ocurrido a un paciente o sujeto de investigación clínica que haya recibido un producto farmacéutico o nutricional y que no tiene necesariamente que tener una relación causal con este tratamiento. Un AA puede ser un signo, un síntoma o un hallazgo de laboratorio o el resultado de una prueba anormal.

Un acontecimiento adverso puede ocurrir mientras el paciente/ sujeto esta tomando un producto medicinal en un estudio o dentro de los 30 días siguientes o cinco semividas del producto (lo que se considere más largo) después de terminar el tratamiento. En caso de que se notifique un AA fuera de estos periodos de tiempo, éste deberá ser tratado como los AA ocasionados por el tratamiento.

Los AA que ocurran desde que el paciente firma la hoja de consentimiento informado y en el transcurso de tiempo antes de la administración del producto del estudio deberán ser también notificados.

El investigador valorará y registrará todos los AA en el CRD, la historia hospitalaria del paciente y en cualquier otra documentación, de acuerdo con la legislación nacional, incluyendo la fecha y hora de aparición, la duración, el resultado, la intensidad, la etiología, la relación del AA con el fármaco en estudio, todos los tratamientos necesarios y las medidas tomadas.

Dado los objetivos del estudio, que implican el seguimiento de diversas variables de seguridad, solo las modificaciones de las mismas consideradas como clínicamente significativas por el investigador, deberán ser registradas en la hoja específica de registro de esa variable y en la hoja de AA

Todo AA debe seguirse hasta que se considere resuelto o estabilizado cuando no se espera la resolución completa.

El Investigador realizará una valoración de la intensidad del AA de acuerdo a las siguientes definiciones:

AA leve: El AA es transitorio y fácilmente tolerado por el paciente.

AA moderado: El AA causa un malestar en el paciente e interrumpe sus actividades cotidianas.

AA Severo: el AA causa una interferencia considerable en las actividades cotidianas del paciente y puede haber sido incapacitante o haber puesto en peligro la vida

El investigador utilizará las definiciones siguientes para evaluar la posible relación del acontecimiento adverso con el fármaco en estudio:

I. **Probable** – El acontecimiento adverso tiene una relación temporal estrecha con el producto de estudio o recurre al reanudar su administración, y otra etiología es improbable o notablemente menos probable.

II. **Posible** – El acontecimiento adverso tiene una relación temporal estrecha con el producto de estudio, y cualquier otra etiología es igual o menos probable que la relación potencial con el producto de estudio.

III. **Probablemente no** – El acontecimiento adverso tiene una relación temporal escasa o nula con el producto de estudio y/o existe otra etiología más probable. Debe comunicarse la etiología alternativa.

IV. **No relacionado** – El acontecimiento adverso se debe a una enfermedad subyacente o concurrente o al efecto de otro fármaco, y no está relacionado con el producto de estudio (p. ej., no presenta relación temporal con el producto de estudio o existe otra etiología mucho más probable). Debe comunicarse la etiología alternativa.

8.2 Acontecimientos adversos graves

Un acontecimiento adverso grave (AAG) se define como cualquier acontecimiento adverso que a cualquier dosis ocasiona:

- 1) Muerte: Incluye la muerte del feto por abortos espontáneos o electivos.
- 2) Amenaza la vida: El sujeto o el paciente tenía riesgo de muerte en el momento de producirse el acontecimiento. No se refiere al riesgo hipotético de muerte si el AA hubiera sido más grave o hubiera progresado.
- 3) Hospitalización del paciente (ingreso o prolongación)

- 4) Incapacidad / discapacidad persistente o significativa; AA cuyo resultado se asocia con una alteración notable de la capacidad del paciente para realizar las actividades de la vida diaria. Se incluye la incapacidad para trabajar. No se incluye la interrupción transitoria de las actividades diarias.
- 5) Anomalía congénita, Toda alteración estructural presente en la descendencia del sujeto / paciente que aparece después de la exposición intrauterina al tratamiento.
- 6) Otros acontecimientos médicamente importantes: Acontecimientos médicos importantes que no causan la muerte, no son peligrosos para la vida, ni requieren hospitalización, pero que, desde el punto de vista médico, ponen en peligro al sujeto / paciente o requieren una intervención para evitar alguno de los resultados indicados arriba.

El Investigador deberá notificar todo AAG en las primeras 24 horas desde su conocimiento. Esta primera notificación se deberá realizar al promotor y posteriormente por escrito en el plazo de tres días hábiles desde su aparición. Toda la información sobre AAG deberá consignarse de forma detallada en el impreso de acontecimientos adversos del producto (Apéndice IV). Los datos que deben ser notificados en las primeras 24 horas desde el conocimiento del AAG incluyen:

- Nombre del Investigador.
- Número del paciente, iniciales, edad y sexo.
- Descripción del acontecimiento.
- Nombre y dosificación del fármaco/ producto o del protocolo.
- Historia médica relevante.
- Evolución y severidad del acontecimiento
- Si se conoce, fecha de la última administración del fármaco.
- Medicación concomitante

Según la ICH, todos los acontecimientos adversos graves inesperados y posible o probablemente relacionados deben comunicarse a los comités éticos, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED) y a las Comunidades Autónomas de todos los centros incluidos.

El centro notificará los AAG al promotor:

- Dr. Francisco Javier Belda Nácher

Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación

Hospital Clínico Universitario

Avda. Blasco Ibañez 17

46010 Valencia

Teléfono: 963862353

Móvil: 659583815

9. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente estudio se respetarán los principios fundamentales establecidos en las directrices de Buena Práctica Clínica (BPC), en el Convenio del Consejo Europeo relativo a derechos humanos y la biomedicina en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como se cumplirán los requisitos establecidos por la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

9.1 Comité Ético de Investigación Clínica

El investigador enviará el protocolo del estudio y el consentimiento informado escrito al Comité Ético de Investigación (CEIM) del Hospital Clínico Universitario de Valencia. El estudio no comenzará hasta obtener la aprobación por escrito de ambos documentos.

9.2 Consentimiento informado

Antes de realizar ninguno de los procedimientos de selección deberá obtenerse el consentimiento informado por escrito.

Durante la visita de selección el investigador explicará al paciente la naturaleza del estudio. Antes de la realización de ningún procedimiento específico del estudio, el paciente recibirá un documento de información que deberá leer cuidadosamente antes de otorgar su consentimiento para participar en el estudio. La declaración de consentimiento informado será revisada, firmada y fechada por el paciente, y por el investigador. Se dará

una copia al paciente y el original, será conservado por el investigador en el archivo del investigador en el centro (AIC).

9.3 Confidencialidad del paciente

En todos los informes y comunicaciones relativos a los pacientes del estudio sólo se identificará a cada paciente por su número en el estudio. La lista de identidad de los pacientes incluirá los datos siguientes: nombre del paciente, números en el estudio, número de historia hospitalaria, y será conservada por el investigador en el AIC.

9.4 Seguro del Ensayo

El promotor del estudio cuenta con una póliza de seguros de responsabilidad civil que cubrirá los daños y perjuicios que como consecuencia del estudio pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse. Este seguro cubrirá las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.

9.5 Monitorización, auditoría e inspección del estudio.

El estudio será monitorizado regularmente (*visitas y monitorización por teléfono*) por un monitor externo contratado específicamente para este estudio. Durante la monitorización se verificará la congruencia de los datos registrados en los CRD con los documentos fuente (*archivo médico del paciente, historial de enfermería, etc.*). También se verificará la presencia e integridad del archivo del investigador y el cumplimiento de las directrices de Buena Práctica Clínica del estudio en general.

También podría solicitarse y realizarse una auditoría en el centro por parte del promotor o del personal designado en cualquier momento.

10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

10.1. Cuaderno de recogida de datos

El Investigador puede utilizar los registros hospitalarios y/o las hojas de trabajo para registrar los datos originales específicos del estudio. Los datos de los registros hospitalarios o de las hojas de trabajo se transcribirán a los CRD para la recopilación de datos.

Las anotaciones en los CRD se consignarán claramente con tinta negra (bolígrafo) o a máquina. Las anotaciones sólo deben ser realizadas por el personal del centro asignado al estudio cuyos nombres, cualificaciones, firmas e iniciales están registrados en el archivo del investigador en el centro (AIC).

Las correcciones sólo pueden llevarse a cabo mediante una línea única que cruce la anotación incorrecta y escribiendo la revisión, especificando la causa de la corrección si no fuera obvia.

Todas las correcciones deberán llevar las iniciales y estar fechadas por la persona que realice la corrección, el investigador u otro miembro autorizado del equipo local del estudio, según se ha especificado anteriormente, quien comprobará que los CRD se han rellenado de forma completa y exacta. Se pedirá al investigador que firme/feche la página de resumen de datos de todos los pacientes, indicando que los datos contenidos en el CRD son "exactos y completos".

Los monitores clínicos revisarán periódicamente los CRD en el centro de estudio y comprobarán que están completos, son claros y aceptables. Las partes de los registros médicos y/o hospitalarios de los pacientes relacionadas con el estudio así como los CRD serán revisados por el promotor o sus representantes y, si fuera necesario, por las agencias gubernamentales para garantizar su exactitud.

El investigador conservará sus copias de los CRD en el archivo del centro del investigador. El IP de cada centro mantendrá por un periodo de 25 años la lista de identificación de pacientes y el archivo del investigador.

10.2 Desviaciones del protocolo

Sólo cuando se produzca una emergencia que requiera una desviación del protocolo en un sujeto determinado se realizará dicha desviación, y sólo para ese sujeto.

El investigador o el médico responsable en esas circunstancias se pondrá inmediatamente en contacto telefónico con el Dr. FJ Belda (promotor del estudio), a lo que seguirá una descripción escrita lo más pronto posible. En el CRD se registrará la desviación del protocolo y el motivo de la misma.

10.3. Suministro y Etiquetado del fármaco.

El fármaco a estudio en este ensayo clínico es oxígeno medicinal, utilizado en dos concentraciones: 80 % (grupo estudio) y 30 % (grupo control). Su administración se realiza vía inhalatoria por medio de una máquina de anestesia que recibe el oxígeno en forma gaseosa por medio de una red de distribución de gases del hospital. Esta red tiene su origen en los tanques de almacenamiento centralizado del hospital, que a su vez se suministran por medio de camiones cisternas criogénicas directamente desde el fabricante. La gestión de los gases medicinales (materiales, diseño, distribución y seguridad) es responsabilidad del propio hospital.

No existe por lo tanto posibilidad de control de suministro ni etiquetado del oxígeno utilizado durante el ensayo.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y TAMAÑO MUESTRAL.

11.1. Tamaño muestral.

Asumiendo un nivel de confianza del 95%, un porcentaje de complicaciones a los 7 días postintervención por infección de herida quirúrgica del 10%, se requieren un total de 343 pacientes por grupo (grupo intervención y grupo control) para poder detectar como significativa, con una potencia del 80%, reducciones del 50% en el riesgo de infección. Asumiendo un 10% de posibles pérdidas, se calcula un tamaño muestral final de 756 pacientes.

11.2 Análisis estadístico de los datos.

En primer lugar se describirán las características basales de los pacientes y valorará la homogeneidad de los grupos usando las pruebas estadísticas adecuadas al tipo de variable analizada (diferencias de medias, de proporciones, Chi cuadrado, ANOVA, incluyendo en su caso los correspondientes IC 95%). A continuación se analizarán las asociaciones bivariantes entre las características de los pacientes, el desenlace principal y los desenlaces secundarios, mediante el cálculo de las respectivas odds ratio o, en el caso de los desenlace cuantitativos, el ANOVA.

Seguidamente se analizará la asociación entre los grupos de intervención y el desenlace principal y, también, con los desenlace secundarios, calculando las correspondientes Odds Ratio o, en el caso de los desenlace cuantitativos, el ANOVA. En todos los casos se estimarán también las respectivas medias o proporciones con sus respectivos IC95%. Tanto para el desenlace principal como para los desenlaces de secundarios, estos análisis se repetirán usando modelos de regresión logística multivariable y ajustados por las características del paciente que hubieran mostrado relevancia clínica en el análisis bivariante previo. Igualmente, se realizará un análisis multinivel que incorpore los diferentes hospitales como efectos aleatorios, para valorar si el centro de reclutamiento ha tenido influencia en los resultados.

Los investigadores participantes del estudio cuya función sea el reclutamiento y manejo de los pacientes no conocerán los resultados de este análisis si no se decide parar el estudio.

12 DIVULGACIÓN PÚBLICA

Los resultados de este estudio serán divulgados públicamente de acuerdo con la política de divulgación del promotor y los requisitos reguladores aplicables (p. ej., en ClinicalTrials.gov). Los resultados del estudio clínico tras su finalización se publicarán y podrán ser consultados en el REec (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>).

Los resultados (o partes de los mismos) de este estudio se publicarán en forma de publicación (p. ej., en una revista), o en un congreso (p. ej., en forma de póster o presentación). El promotor se reserva el derecho de revisar

cualquier publicación, póster o presentación propuesta de los resultados de este estudio por parte del investigador coordinador antes de que éstos sean enviados para su publicación o divulgación pública.

Ni el promotor ni el investigador coordinador tienen derecho a prohibir la publicación o la divulgación pública a menos que se demuestre que eso pueda afectar a los derechos de posibles patentes.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Weiser TG, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372: 139-44.

2. Khuri SF, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005;242:326-41.

3. Akça O, Melischek M, Scheck T, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 1999; 354: 41–2

4. Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N, et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 2003; 133: 49–55

5. Fleischmann E, Herbst F, Kugener A, et al. Mild hypercapnia increases subcutaneous and colonic oxygen tension in patients given 80% inspired oxygen during abdominal surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 944–9

6. Akça O, Liem E, Suleman M-I, Doufas A, Galandiuk S, Sessler D. The effect of intraoperative end-tidal carbon dioxide partial pressure on tissue oxygenation. *Anaesthesia* 2003; 58: 536–42

7. Treschan TA, Taguchi A, Ali SZ, et al. The effects of epidural and general anesthesia on tissue oxygenation. *AnesthAnalg* 2003; 96: 1553–7

8. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2035–42

9. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary

complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302: 1543–50

10. Pryor KO, Fahey TJ 3rd, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 79–87

11. Thibon P, Borgey F, Boutreux S, Hanouz JL, Le Coutour X, Parienti JJ. Effect of perioperative oxygen supplementation on 30-day surgical site infection rate in abdominal, gynecologic, and breast surgery: the ISO2 randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2012; 117: 504–11

12. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441–51

13. Pearse RM, Harrison DA, McDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MP, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K; OPTIMISE Study Group. Effects of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014; 311:2181-90

14. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1209– 1215.

15. Akça O, Doufas A, Morioka N, Iscoe S, Fisher J, Sessler D. Hypercapnia improves tissue oxygenation. *Anesthesiology* 2002; 97: 801–6

16. Buggy DJ, Doherty WL, Hart EM, Pallett EJ. Postoperative wound oxygen tension with epidural or intravenous analgesia: a prospective, randomized, single blind clinical trial. *Anesthesiology* 2002; 97:952–958.

17. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al; IMPROVE Study Group. A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428–37.

18. Ferrando C, Soro M, Canet J, et al. On behalf of the iPROVE investigators. Rationale and study design for an individualized perioperative open lung ventilatory strategy (iPROVE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16:193

19. Schietroma M, Cecilia E, Carlei F, et al. Prevention of anastomotic

leakage after total gastrectomy with perioperative supplemental oxygen administration: a prospective randomized, double-blind, controlled, single-center trial. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1584-90.

20. Qadan M, Battista C, Gardner SA, Anderson G, Akca O, Polk HC Jr. Oxygen and surgical site infection: a study of underlying immunologic mechanisms. *Anesthesiology* 2010; 113: 369–77

21. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *ArchSurg* 1997; 132: 991–6

22. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997; 132: 997– 1004

23. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (second of two parts). *N Engl J Med* 1978; 298: 721–5

24. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *N Engl J Med* 1978; 298: 659–68

25. Chang N, Goodson WH 3rd, Gottrup F, Hunt TK. Direct measurement of wound and tissue oxygen tension in postoperative patients. *Ann Surg* 1983; 197: 470–8

26. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *ArchSurg* 1984; 119: 199–204

27. Govinda R, Kasuya Y, Bala E, et al. Early postoperative subcutaneous tissue oxygen predicts surgical site infection. *AnesthAnalg* 2010; 111: 946–52

28. Boreland L, Scott-Hudson M, Hetherington K, Frussinetty A, Slyer JT. The effectiveness of tight glycemic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: a systematic review. *Heart-Lung* 2015; 44: 430-40.

29. Pedersen T, Nicholson A, Hovhannisyan K, Moller AM, Smith AF, Lewis SR. Pulse oximetry for perioperative monitoring. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD002013

30. Stausholm K, Kehlet H, Rosenberg J. Oxygen therapy reduces postoperative tachycardia. *Anaesthesia* 1995; 50: 737–739.

31. Rosenberg-Adamsen S, Lie C, Bernhard A, et al. Effect of oxygen treatment on heart rate after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:380–384.
32. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramer M. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119:303-16.
33. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Inter Med* 2013; 274:505-28.
34. Kaneda T, Ku K, Inoue T, et al. Postischemic reperfusion injury can be attenuated by oxygen tension control. *JpnCirc J* 2001; 65:213–218.
35. Zwemer CF, Shoemaker JL Jr. Hazard SW 3rd, et al. Hyperoxic reperfusion exacerbates postischemic renal dysfunction. *Surgery* 2000; 128:815–821.
36. Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn D, Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *AnesthAnalg* 2003; 97:1835-9.
37. Greif R, AkCa O, Horn E, Kurz A, Sessler D. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 2000; 342:161-7.
38. Bickel A, Gurevits M, Vamos R, Ivry S, Eitaan A. Perioperative hyperoxygenation and wound site infection following surgery for acute appendicitis. *ArchSurg* 2011; 146:464-70.
39. Myles P, Leslie K, Epi M, Chan M, Forbes A, Paech M, Peyton P, Silbert B, Pascoe E and the ENIGMA trial group. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery. *Anesthesiology* 2007; 107:221-31
40. Kurz A, Fleischmann E, Sessler D, Buggy D, Apfel C, Akca O. Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomised trial. *Br J Anaesth* 2015; 1-10.
41. Meyhoff C, Jorgensen L, Wetterslev J, Christensen K, Rasmussen L and the PROXI Trial Group. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *AnesthAnalg* 2012; 115:849-54.

42. Wetterslev J, Meyhoff CS, Jørgensen LN, Gluud C, Lindschou J, Rasmussen LS. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD008884.
43. Canet J, Belda FJ. Perioperative hyperoxia: the debate is only getting started. *Anesthesiology* 2011; 114:1271-3.
44. Karbing D, Kjaergaard S, Smith B, Espersen K, Allerød C, Andreassen S, Rees S: Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *CritCare* 2007, 11:R118.
45. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedestierna G. Atelectasis during anesthesia and in the postoperative period. *Acta AnaesthesiolScand* 1986; 30:154–158
46. Tusman G, Bohm SH, Warner DO, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high risk patients. *CurrOpinAnaesthesiol* 2012; 25:1-10.
47. Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999; 82:8-13.
48. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Dynamics of re-expansion of atelectasies during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:551-6.
49. De Jong MA, Ladha KS, Melo MF, Staehr-Rye AK, Bittner EA, Kurth T, Eikermann M. Differential effects of intraoperative positive end-expiratory pressure (PEEP) on respiratory outcome in major abdominal surgery versus craniotomy. *Ann Surg* 2015 [Epubahead of print].
50. Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, Carbonell JA, García M, Soro M, Tusman G, Belda FJ. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *AnesthAnalg* 2014; 118:657 – 665.

51. Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Maisch S. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. *AnesthAnalg* 2004; 98:1604–9.
52. Almarakbi W, Fawzi H, Alhashemi J. Effects of four intraoperative strategies on respiratory compliance and gas exchange during laparoscopic gastric banding in obese patients. *Br J Anaesth* 2009; 6:862-8.
53. Futier E, Constantin J, Pelosi P, Chanques G, Kwiatkoski F, Jaber S, Bazin J. Intraoperative Recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effects in healthy weight and obese patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 2010; 113:1310-9.
54. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al; ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338–1350.
55. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical site infections. *Infect Control HospEpidemiol* 1992; 13:606-8.
56. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med* 1991; 1:S152-7.