Protocolo de estudio confidencial

El Efecto de una Dosis Alta de Proteína en Pacientes Críticos:

Un Estudio Aleatorizado Multicéntrico Basado en Registros.

"El Estudio EFFORT" y Sub-estudio EFFORT US

Clinical trials.gov ID #NCT03160547

Investigador Principal

Dr. Daren Heyland
Queen's University
Kingston General Hospital
Clinical Evaluation Research Unit
Watkins 5C, Room 4-5-308-0
76 Stuart Street
Kingston, ON K7L 2V7
Email: dkh2@queensu.ca

INDICE

1.0 LA NECESIDAD DE UN ESTUDIO 4

1.1 UNA DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA QUE SE ABORDARA 4

1.2 ¿Cuáles son las principales preguntas de investigación que abordará el estudio EFFORT? 5

1.3 Justificación de Antecedentes y Revisión Sistemática de la Literatura 6

1.4 ¿CÓMO SE USARÁN LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO? 11

2.0 LA PROPUESTA DE ESTUDIO 12

2.1 ¿CUÁL ES EL DISEÑO DEL ESTUDIO PROPUESTO? 12

2.2 ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES DEL ESTUDIO PLANEADAS? 12

2.3 ¿CUÁLES SON LOS PLANES PROPUESTOS PARA ASIGNAR A LOS PARTICIPANTES A LOS GRUPOS DE ESTUDIO? 13

2.4 ¿CUÁLES SON LOS MÉTODOS PROPUESTOS PARA PROTEGER CONTRA FUENTES DE SESGO? 14

2.5 ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN PLANIFICADOS? 14

2.6 ¿CUÁL ES LA DURACIÓN PROPUESTA DEL PERÍODO DE TRATAMIENTO? 16

2.7 RECOLECCIÓN DE DATOS 16

2.8 ¿CUÁL ES LA DURACIÓN PROPUESTA DEL SEGUIMIENTO? ..... 17~~16~~

2.9 ¿CUÁLES SON LAS MEDIDAS DE RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS PROPUESTOS? 17

2.10 ¿CUÁL ES EL TAMAÑO DE MUESTRA PROPUESTO Y CUÁL ES LA JUSTIFICACIÓN DE LAS SUPOSICIONES SUBYACENTES AL PODER CALCULADO? 18~~17~~

2.11 ¿CUÁL ES LA TASA DE RECLUTAMIENTO PLANIFICADA? ..... 20~~18~~

2.12 ¿ES PROBABLE QUE HAYA ALGÚN PROBLEMA CON EL CUMPLIMIENTO? Y 2.14 ¿CUÁL ES LA TASA PROBABLE DE PÉRDIDA DURANTE EL SEGUIMIENTO? ..... 20~~19~~

2.13 ¿CUÁNTOS CENTROS PARTICIPARÁN? ..... 20~~19~~

2.14 ¿CUÁL ES EL TIPO DE ANÁLISIS PROPUESTO? ..... 21~~20~~

2.15 ¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DEL ANÁLISIS? ..... 22~~21~~

2.16 ¿HAY ALGÚN ANÁLISIS DE SUBGRUPOS PLANEADO? ..... 23~~21~~

2.17 ÉTICA ..... 23~~21~~

3.0 GESTIÓN DEL ESTUDIO ..... 27~~25~~

3.1.1 Gestión diaria del estudio: ..... 27~~25~~

3.2 ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO Y COMITÉS ..... 28~~26~~

3.3 FINANCIAMIENTO ..... 28~~26~~

4.0 SIGNIFICANCIA ..... 28~~26~~

APÉNDICE 1: ECA DE ALTA VS BAJA CANTIDAD DE PROTEÍNA Y AMINO ÁCIDOS ..... **29~~27~~**

Alta proteína Baja proteína ..... 29~~27~~

Parámetros de nutrición ..... 31~~29~~

APÉNDICE 2: JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA ..... 33~~31~~

APÉNDICE 3: FORMATO DE LA HOJA DE INFORMACIÓN ..... 34~~32~~

APÉNDICE 4: PLANTILLA DE FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ..... 36~~34~~

APÉNDICE 5: ESTRUCTURA DEL COMITÉ DE ESFUERZO ..... 43~~41~~

APÉNDICE 6: THE CLINICAL EVALUATION RESEARCH UNIT (CERU) ..... 44~~42~~

REFERENCIAS ..... **46~~44~~**

1.0 LA NECESIDAD DE UN ESTUDIO

1.1 Una descripción del problema que se abordara

Nuestro trabajo anterior ha demostrado que la mayor provisión de proteínas y calorías a pacientes críticamente enfermos se asocia con una reducción de complicaciones infecciosas, más días libres de ventilación mecánica, una mejor recuperación física a largo plazo y disminución de la mortalidad. Hay un argumento que debe hacerse, desde principios fisiológicos básicos, estudios en animales y observaciones clínicas, es que probablemente es más importante proporcionar proteína adecuadamente que calorías. Después de una revisión cuidadosa de la evidencia publicada (aunque débil), los expertos concluyeron que los pacientes críticamente enfermos deberían recibir 2.0-2.5 g / kg / día de proteína[1]. Recibir al menos el 80% de lo prescrito se asocia con resultados más óptimos.[2]

Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, una revisión reciente de la Encuesta Internacional de Nutrición (INS, un registro con datos recolectados realizado por voluntarios en todo el mundo) sugiere que la proteína en pacientes críticamente enfermos es mínimamente prescrita y administrada. En 2014, en promedio, a los pacientes se les prescribieron 94 gramos de proteína por día o aproximadamente 1.3 g / kg / día (rango intercuartílico, 1.0-1.5 gramos / kg / día, rango general, 0.5-3.8 g / kg / día)[3]. En general, los pacientes tratados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)~~'s~~ participantes recibieron aproximadamente el 55% de los requerimientos de proteína prescritos con promedios del sitio que van del 15-101%. Creemos que una de las razones por la que los pacientes tienen una dosificación y administración de proteínas insuficiente es la falta de pruebas sólidas que respalden esta recomendación de tratamiento. Creemos además que responder a esta pregunta con respecto a la dosis óptima de proteína o el efecto de altas cantidades de proteínas proporcionadas a pacientes críticamente enfermos representa una de las preguntas de investigación más importantes para nuestro campo de actual. El desarrollo de una vía para obtener evidencia de mayor calidad para respaldar los resultados de dosis más altas de proteínas (debería) representa tanto una prioridad como un desafío para nuestra comunidad científica.

Un estudio controlado aleatorizado basado en el registro (RRCT, por sus siglas en inglés), que saca provecho de los datos recopilados rutinariamente por otras razones, puede ofrecer a nuestra comunidad un camino hacia adelante para responder a esta importante pregunta[4]. Con este enfoque, los pacientes que ingresan en un registro existente y cumplen con los criterios de inscripción previamente especificados pueden asignarse al azar a un tratamiento; las medidas de detección, captura de datos y resultados ya están recopiladas por el

registro existente. Esta estrategia permite a los investigadores controlar los costos, centrarse en el reclutamiento de pacientes y beneficiarse del poder de la aleatorización para extraer las mejores conclusiones posibles sobre la causalidad. Un ejemplo notable del método RRCT es el estudio TASTE que examina la Trombo Aspiración Durante Infarto al Miocardio con Elevación del Segmento-ST[5]. Este estudio se benefició los ahorros de costos masivos (en relación con ECA tradicional) y reclutamiento rápido, con investigadores que inscribieron a más de 7000 pacientes de 29 sitios, alrededor del 60% de los elegibles, en menos de tres años. Por el contrario, el ECA TOTAL realizado convencionalmente y con la misma pregunta requirió tres veces más sitios de estudio y un año adicional para inscribir a unos 10,700 pacientes[6]. De manera alentadora, tanto TASTE como TOTAL llegaron a la misma conclusión, a saber, que la aspiración del trombo no confiere un beneficio significativo.

Planeamos combinar la Encuesta Internacional de Nutrición con el poder de la aleatorización para lograr este objetivo. El propósito de la propuesta actual es proporcionar la justificación de un gran estudio clínico en el que 4000 pacientes de alto riesgo nutricional se asignan al azar a 2 dosis diferentes de proteína que muestran el valor de una alta suplementación de proteína en este tipo de pacientes, utilizando el INS como tipo de RRCT: El efecto de una dosis mayor de proteína en pacientes críticos o el estudio EFFORT. Además, planeamos un sub-estudio donde los pacientes inscritos en el estudio parental EFFORT también serán incluidos en el sub-estudio que usa el ultrasonido (US) en los cuádriceps para evaluar el efecto de estas prácticas nutricionales sobre la masa muscular.

1.2 ¿Cuáles son las principales preguntas de investigación que abordará el estudio EFFORT?

Principal Pregunta de ~~i~~Investigación ~~principal~~:

En pacientes críticamente enfermos con "factores de riesgo" nutricionales, ¿cuál es el efecto de prescribir la administración de altas dosis (≥2.2 gramos/kg/día) de proteína/aminoácidos en comparación con un grupo de menor prescripción ≤1.2 gramos / kg / día en la mortalidad a 60 días?

Preguntas de investigación secundaria:

En pacientes críticamente enfermos con "factores de riesgo" nutricionales, ¿cuál es el efecto de prescribir la administración de altas dosis (≥2.2 gramos/kg/día) de proteína/aminoácidos en comparación a pacientes que se les prescribió ≤1.2 gramos/kg/día sobre el tiempo de ser dado de alta vivo del hospital?

En pacientes críticamente enfermos con 'factores de riesgo' nutricionales, ¿Cuál es el efecto de prescribir una dosis alta (≥2.2 gramos/kg/día) de proteína/aminoácidos en comparación a pacientes que se les prescribió ≤1.2 gramos/kg/día sobre la condición muscular medida por US en cuádriceps?

Hipótesis general: en comparación a recibir una dosis ~~menor~~ usual de proteína/aminoácidos, la administración de una dosis alta de proteína/aminoácidos (una consecuencia de tener una prescripción más alta) a pacientes críticamente enfermos de alto riesgo nutricional, se asociará con una mayor masa muscular, mejor supervivencia y una tasa de recuperación más rápida.

1.3 Justificación de Antecedentes y Revisión Sistemática de la Literatura

Los pacientes críticamente enfermos que reciben ventilación mecánica tienen un alto riesgo de morir o desarrollar complicaciones que retrasen su recuperación. Los pacientes que desarrollan sepsis, insuficiencia multiorgánica o requieren ventilación mecánica prolongada o inmovilidad corren un riesgo particular de desarrollar debilidad y otras anomalías neuromusculares. Estas alteraciones se asocian con una independencia retardada de la ventilación mecánica, UTI prolongada y hospitalización, aumento en costos hospitalarios relacionados con la atención médica, mayor riesgo de muerte y deterioro del funcionamiento físico y la calidad de vida en los meses posteriores a la admisión en la UCI. [7,8] Estas observaciones hablan de la importancia de desarrollar nuevas estrategias para ayudar en la recuperación física de pacientes críticamente enfermos. La evidencia emergente sugiere que la suplementación exógena de proteína/aminoácidos tiene el potencial de impactar favorablemente en el balance de proteínas y mejorar la recuperación de pacientes críticamente enfermos. Después de una cuidadosa revisión de la evidencia publicada, expertos concluyen que los pacientes críticos deben recibir hasta 2.0-2.5 gramos/kg/día de proteína y recibir al menos el 80% de la proteína prescrita que está asociada con resultados óptimos.[1,2]

Practica actual

¿Cuánta cantidad realmente están recibiendo? En 2014, llevamos a cabo una Encuesta Internacional de Nutrición (INS, por sus siglas en ingles) de la práctica clínica real en 187 UCI en todo el mundo con casi 4000 pacientes (ver Tabla 1). La metodología de esta encuesta se ha publicado.[10] En el 2014, estos datos de la encuesta demostraron claramente que los pacientes de la UCI en todo el mundo no reciben recomendaciones actuales de proteínas. En promedio, a los pacientes se les prescribieron 94 gramos de proteína por día o aproximadamente 1.3 gramos/kg/día (rango intercuartílico, 1.0-1.5 gramos / kg / día, rango general, 0.5-3.8 gramos / kg / día). Incluso dentro de un sitio, observamos una gran variabilidad en la prescripción de proteínas. La prescripción mediana de un sitio fue de 1.2 gramos/kg/día, pero el rango pasó de 0.86 a 2.6. En general, los pacientes de estas

UCI participantes recibieron aproximadamente el 55% de los requerimientos de proteína prescritos con promedios del sitio que van del 15-101%. Al revisar sitios individualmente, 11 sitios (5.9%) en promedio proporcionaron más del 80% de las cantidades de proteína prescritas en todos los pacientes incluidos y 13 sitios (7.3%) de los 179 sitios con pacientes con alto riesgo nutricional según lo determinado por NUTrition Risk in the Critically Ill score (NUTRIC, explicado a continuación) lograron proporcionar más del 80% de las cantidades prescritas de proteína a estos pacientes de alto riesgo. A nivel de paciente, 634 (16.1%) de los pacientes recibieron más del 80% de las cantidades de proteína prescritas y solo 296 (16.3%) de los pacientes con alto Puntaje NUTRIC recibieron más del 80% de la cantidad prescrita. Tenga en cuenta que el porcentaje de pacientes que reciben el 80% de la proteína prescrita es el mismo en todos los pacientes y en pacientes nutricionalmente de alto riesgo, lo que sugiere que el personal de salud no discrimina entre pacientes de bajo y alto riesgo.

En general, el aporte proteico fue, la mayoría de las proteínas administradas fueron de fórmulas de nutrición enteral (EN) (82.5%), un 11.5% adicional proveniente de fuentes parenterales de aminoácidos y muy poco proveniente de suplementos de proteínas enterales (5.9%) o ácidos solos IV sin glucosa y / o lípidos IV (13 pacientes, 0.1%). Es de destacar que se utilizó nutrición parenteral (PN) en solo el 14.2% de los pacientes incluidos, se utilizaron suplementos de proteína enteral en solo el 21.0% de los pacientes y solo 7 sitios usaron un protocolo de alimentación que optimizó la administración de EN (protocolo PEP-uP) ¿La práctica actual proporciona cantidades adecuadas de proteína a pacientes críticamente enfermos?

El análisis estadístico de la misma base de datos del INS, así como de otras bases de datos nutricionales existentes, reveló una relación entre el aumento de la ingesta nutricional (ya sea 30 gramos/día más de proteína y/o más de 1000 calorías al día) y mejores resultados clínicos. Por ejemplo, hemos demostrado que para 30 gramos adicionales de proteína por día o 1000 calorías por día, los pacientes críticos tienen complicaciones infecciosas reducidas, una ventilación mecánica más corta y menor mortalidad.[2,11,12] Es cierto que la inferencia clínica que podemos hacer a partir de estos datos de observación es débil. Pero a falta de pruebas más sólidas de estudios aleatorizados, esto es suficiente para informar la práctica clínica.

Algunos de los desarrollos recientes más emocionantes en el mundo de la nutrición de cuidados críticos son las evidencias emergentes de que nuestras prácticas nutricionales en realidad pueden afectar la recuperación física de pacientes críticamente enfermos. Un estudio reciente encontró que los aminoácidos intravenosos (IV) en pacientes de la UCI mejoraron el balance de proteínas y estimularon una respuesta anabólica.[13] Esto sugiere que nuestras estrategias nutricionales pueden usarse para preservar la masa muscular y la función muscular, aunque los datos que respaldan esta afirmación simplemente se están acumulando. Dichos datos incluyen un pequeño ECA que demuestra que una mayor ingesta de proteínas se asocia con una mejor

función pulmonar en pacientes de UCI con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).[14] Además, Heyland y sus colegas llevaron a cabo un estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes inscritos en un estudio aleatorizado y documentaron su función física utilizando la medida de estado de salud version-corta 36 a los 3 y 6 meses.[15] Demostraron que por cada 25% de aumento en la ingesta nutricional, los pacientes que sobrevivieron tuvieron una función física más alta o una mejor recuperación física que fue estadísticamente significativa a los 3 meses. A los 6 meses, las mejoras con una excelente ingesta nutricional aún estaban presentes y eran clínicamente importantes, pero perdieron significación estadística.

En otro análisis reciente que utilizó los mismos datos del SIN, demostramos que cumplir con los requisitos de proteínas parece ser más importante que cumplir con los requisitos calóricos. Cuando controlamos por ingesta calórica, aún vemos una reducción significativa en la mortalidad asociada cuando se entregan más del 80% de las necesidades de proteínas en comparación con menos del 80% (Odds Ratio [OR] para 60 días de mortalidad, 0.68 y 95% Intervalos de confianza [CI]: 0.50, 0.91). Por el contrario, cuando controlamos por proteína administrada, no hay un efecto incremental del aumento de la administración calórica (OR 0.89, IC 95% 0.71, 1.12). Si bien la inferencia es débil a partir de este modelo estadístico, es consistente con otros estudios observacionales que muestran una asociación entre la optimización de proteína y la supervivencia, pero un efecto negativo o ausente con la ingesta calórica.[16,17]

En contraste con datos predominantes, algunos estudios observacionales han informado que resultados adversos en paciente se asociaron con una mayor ingesta de proteínas. En un elegante estudio de cohorte que examinó cuidadosamente los resultados de los músculos mediante técnicas de imagen, Puthucheary y sus colegas concluyeron que el aumento en el aporte de proteínas se asoció con una mayor pérdida de masa muscular.[18] En un análisis post-hoc del estudio Early vs. Late PN[19], los investigadores mostraron una asociación con el aumento de la ingesta de proteínas y una menor probabilidad de alta temprana de la UCI.[20] Estos investigadores continúan postulando el mecanismo del daño, que la proteína exógena inhibe la autofagia, una estrategia clave de supervivencia celular y recomiendan la subalimentación sistemática durante los primeros 7 días de enfermedad crítica[21], incluida la publicación de tales declaraciones en revistas de alto perfil, como el New England Journal of Medicine.[22]

Finalmente, otros han publicado un análisis adicional post-hoc de un pequeño estudio aleatorizado de intervenciones nutricionales agresivas en comparación con la atención habitual y demostraron que la cantidad de proteína recibida en la primera semana se asoció con un aumento significativo del riesgo de muerte. [23] Si bien

estas observaciones son generadores de análisis de hipótesis, son significativas en el sentido de que sugieren un daño significativo asociado con el aumento de proteína y contribuyen aún más a la incertidumbre sobre el papel de la proteína en la enfermedad crítica.

¿Qué demuestran los ECA?

Como parte de nuestro esfuerzo continuo de guías de práctica clínica, revisamos sistemáticamente la literatura desde 1980 en busca de todos los ECA relacionados con temas de nutrición de cuidados críticos. Hasta la fecha, el conjunto de datos es escaso. Solo hay 5 ECA de pacientes de la UCI asignados al azar a una ingesta proteica alta versus una ~~menor~~usual. Estos estudios se resumen en la Tabla 1 del Apéndice 1. Los estudios varían en tamaño de la muestra (20-470), calidad metodológica (7-10), año de publicación (1985-2016) y en los resultados evaluados. Debido a la heterogeneidad en la evaluación de resultado y los conjuntos de datos incompletos, solo pudimos agregar el efecto de una mayor dosis de proteína sobre la mortalidad (Relación de riesgo 0.89, IC 95% 0.66-1.19, P = 0.42, ver Figura 1 en el Apéndice 1). Por lo tanto, los ECA en el campo, que son pocos y de diferente calidad e importancia, no resuelven la controversia sobre el papel óptimo de la administración de proteínas.

Resumen de los estudios de antecedentes hasta la fecha

A pesar de los resultados provocativos de estos análisis observacionales y de la naturaleza intuitiva de la hipótesis relacionada con el apoyo del metabolismo con sustratos nutricionales adecuados, los estudios aleatorizados a gran escala que examinaron el efecto del aumento de la ingesta de nutrición enteral (EN) no han proporcionado evidencia de apoyo. ¿Por qué podría ser eso? En primer lugar, estos estudios se han centrado en una mayor cantidad de calorías, no de proteínas. La dosis de proteína se mantuvo igual [24] o no se informó,[25] pero independientemente, las cantidades prescritas estuvieron muy por debajo de las cantidades recomendadas indicadas anteriormente. En segundo lugar, no se informaron todos los resultados clínicamente importantes. La mortalidad a corto plazo puede no ser el mejor resultado utilizado para evaluar el efecto del aumento de la administración de proteínas. De hecho, postulamos que las medidas de la masa muscular o la función o las medidas de rendimiento basadas en el paciente (como la prueba de caminata de 6 minutos) pueden ser más sensibles a las cantidades diferenciales de ingesta de proteína. Es de destacar que el estudio EDEN comparó la

alimentación adecuada con una alimentación trófica y no mostró diferencias en los resultados a corto plazo; sin embargo, los pacientes mejor alimentados tenían una tendencia hacia mejoras en el rendimiento funcional físico a largo plazo (prueba de caminata de 6 minutos) al año.[26] Una prueba a gran escala de nutrición parenteral suplementaria en el contexto de una contraindicación relativa a la nutrición enteral también mostró una mejora significativa en la calidad de vida de 60 días.[27] Sin embargo, una prueba a gran escala de aminoácidos IV que infundio hasta 2.0 gramos / kg / día en más de 400 pacientes en la UCI no tuvo ningún impacto en los resultados informados por los pacientes (mortalidad o calidad de vida).[28] ¿Cómo conciliamos estas observaciones conflictivas?

Evaluación del riesgo nutricional en los enfermos críticos

Proponemos que el conflicto entre los estudios observacionales y de intervención puede, en parte, resolverse utilizando nuestra comprensión incipiente de la evaluación del riesgo nutricional en los pacientes críticos. Los ECA a gran escala pueden haber fallado en demostrar un impacto de diferentes cantidades de ingesta nutricional porque se inscriben en poblaciones heterogéneas de pacientes con diversos riesgos nutricionales, y no todas responderán a la ingesta nutricional óptima. Postulamos que no todos los pacientes críticos son iguales en términos de riesgo nutricional. La evidencia de esta afirmación proviene de estudios que demuestran un efecto de tratamiento diferencial de la nutrición artificial en diferentes subgrupos de pacientes de la UCI.[29,30,31]

Entonces, ¿cómo comenzamos a enfocarnos en determinar el "riesgo nutricional" en el entorno de cuidados críticos? Conceptualmente, el estado nutricional en los pacientes de la UCI será una función tanto de la desnutrición como de la inflamación, que se producen en el entorno agudo y crónico. Utilizando este modelo conceptual, desarrollamos y validamos el puntaje NUTRIC que fue diseñado para identificar pacientes críticamente enfermos que tendrían el mayor beneficio de optimizar la ingesta nutricional.[32] El puntaje NUTRIC considera la edad del paciente, la Calificación de Fisiología Aguda y Evaluación de Salud Crónica (APACHE) II, la Evaluación Secuencial de Fallas de Órganos (SOFA), el número de comorbilidades, el tiempo en el hospital antes de la admisión a la UCI y los niveles de interleucina 6 en el desarrollo de un entendimiento de los cuales los pacientes se beneficiarán más de la terapia de nutrición artificial (ver Tabla 2). El puntaje NUTRIC ahora también se valida sin IL-6 sérica.[33] En tres análisis distintos de tres bases de datos separadas, hemos demostrado que los pacientes con puntuaciones NUTRIC altas tienen menor probabilidad de morir si reciben calorías o proteínas más cercanas al objetivo, en comparación con los pacientes con puntuación NUTRIC baja donde no hay relación entre la ingesta nutricional y resultados.[32,33,34] Además, el puntaje NUTRIC ha sido validado por investigadores independientes en poblaciones asiáticas, brasileñas y portuguesas.[35,36,37] Por el contrario, Arabi y sus colegas publicaron recientemente un análisis post-hoc del estudio PERMIT, donde los pacientes se asignaron al azar a

diferentes niveles de ingesta calórica y analizaron el efecto con grupos de pacientes con NUTRIC alto versus bajo.[38] De acuerdo con los resultados globales del estudio PERMIT,[39] no demostraron ningún efecto diferencial de la ingesta calórica en pacientes con NUTRIC alto versus bajo. Si bien el análisis fue poco potente (como lo demuestran los intervalos de confianza muy amplios en torno a las estimaciones puntuales), señalamos que la ingesta de proteínas fue la misma en todos los grupos de pacientes y, como se señaló anteriormente, la ingesta de proteínas es probablemente más importante que la ingesta calórica.

Claramente falta una prueba definitiva proveniente de ECA prospectivos que evalúen diferentes niveles de ingesta proteica en pacientes de alto riesgo nutricional. Además, en base a los argumentos a favor y en contra de la administración de una dosis más alta de proteína, existe incertidumbre y no hay equilibrio sobre la dosis óptima de proteína en pacientes de la UCI. Por lo tanto, creemos que un estudio, como el estudio EFFORT, que evalúa el efecto de una ingesta alta de proteína en pacientes críticamente enfermos con alto riesgo nutricional es justificado.

US en Cuádriceps

La ultrasonografía es una herramienta accesible, no invasiva, portable, y amigable que está abarcando popularidad en la UCI y puede ser utilizada en la cuantificación estructural y características físicas del musculo esquelético junto a la cama. Diversos protocolos de ultrasonidos han sido desarrollados y aplicados en la UCI [ara cuantificar el grosor y el área de la sección transversal (AST) del recto femoral, así como otras medidas de la condición muscular (ecogenicidad, ángulo de rotación, longitud de la fibra).[40] Estas medidas han sido ampliamente demostradas ser confiables en poblaciones de pacientes críticos y cuentan con un cierto grado de validación ya que predicen la masa muscular corporal total y más resultados funcionales distales. [41,42,43] En este estudio, usaremos un protocolo de US que hemos desarrollado y que está siendo utilizado en proyectos de investigación que pueden ser encontrados en nuestro sitio web www.criticalcarenutrition.com/EFFORT. Estas medidas se tomaran localmente y basalmente (entre 24 de haber sido aleatorizado), 10 días post aleatorización y justo antes de la alta hospitalaria y serán enviadas bajo estricta seguridad vía internet a instalaciones para su almacenamiento central donde serán revisadas por expertos.

1.4 ¿Cómo se usarán los resultados de este estudio?

Positivo, neutral o negativo, los resultados del estudio EFFORT informarán a la práctica clínica en áreas de cuidados críticos ~~(UCI)~~ de todo el mundo. Si son positivos, debido a la naturaleza pragmática y multicéntrica de esta prueba, los resultados serán ampliamente aplicables a todos los pacientes críticamente

enfermos en todo el mundo. Si los resultados son negativos, debemos asegurar que los pacientes ya no reciban altas dosis de proteínas / aminoácidos. Si los resultados son neutrales o no muestran un efecto general sobre la mortalidad o el tiempo de alta vivo, esto inducirá a nuestra comunidad de investigación clínica a explorar el efecto de la proteína alta en subpoblaciones específicas o en otros resultados (como los resultados funcionales).

En lo que se refiere a la práctica nutricional general de cuidados intensivos, tenemos una larga historia de iniciativas que cambian la práctica. Tenemos un proceso de sintetización (en forma de guías de práctica clínica basadas en la evidencia[44~~49~~]) y la diseminación de mejores ideas prácticas (en forma de repositorio de herramientas e información basado en la web [consulte www.criticalcarenutrition.com]). Además, hemos llevado a cabo varios ECA de gran tamaño,[~~41,42,43~~45,46,47] para introducir prácticas de sistema de cambio en Unidades de Cuidados Críticos de América del Norte y varias auditorías a gran escala de alta de calidad para definir la práctica actual.[~~44,45~~48,49]

En los últimos años, hemos discutido este programa de investigación con líderes de la Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) y este protocolo específico en la Semana de Nutrición Clínica anual con líderes de la sociedad, investigadores y la comunidad de nutrición clínica en general. Nos hemos asociado formalmente con ASPEN para facilitar aún más nuestras iniciativas de reclutamiento y lo que es más importante, nuestra iniciativa de traducción de conocimiento. Estos esfuerzos aumentarán la probabilidad de la aceptación de los resultados del estudio EFFORT en todo el mundo.

2.0 LA PROPUESTA DE ESTUDIO

2.1 ¿Cuál es el diseño del estudio propuesto?

Proponemos un estudio clínico, multicéntrico, pragmático, aleatorizado, basado en el registro, de 4000 pacientes críticamente enfermos de alto riesgo nutricional, impulsado por voluntarios. Dado el gran tamaño de la muestra en numerosas unidades participantes, hemos adoptado una filosofía pragmática en el desarrollo de este protocolo de estudio.

2.2 ¿Cuáles son las intervenciones del estudio planeadas?

Actualmente, las prescripciones de proteína para pacientes críticamente enfermos varían de 0.5 a 3.8 g/kg/día y a nivel de sitio, de 0.8 a 2.6 g/kg/día. No existe una base lo suficientemente probatoria para establecer qué nivel de administración de proteínas es adecuado para cada población de pacientes. Tomaremos las prácticas habituales y crearemos 2 grupos de pacientes aleatorizados que recibirán ya sea una prescripción

~~menor~~ usual de (≤1.2 g/kg/d) Ó a una ingesta mayor de proteína/aminoácidos (≥2.2 g/kg/d). En ambos grupos, los objetivos se establecerán utilizando el peso seco real previo a la UCI. Para pacientes con IMC >30, se utilizará un peso corporal ideal basado en un IMC de 25.

Además, aunque este estudio no es sobre la dosis de calorías, queremos alentar a los médicos participantes a ser conservadores en el cumplimiento de los objetivos energéticos y evitar la sobrealimentación. Los objetivos calóricos deberían ser los mismos en ambos grupos. Respaldaremos las pautas para los objetivos energéticos establecidas por ASPEN/SCCM, especialmente en lo que respecta al paciente obeso.[~~46~~ 50] Para pacientes no obesos, sugerimos que su prescripción calórica sea de alrededor de 20-25 kcal/kg/día usando una fórmula simple basada en el peso. Está permitido, que el sitio elige usar ecuaciones más sofisticadas o calorimetría indirecta. Para pacientes obesos, si se usa calorimetría indirecta, el objetivo de la prescripción nutricional debe ser proporcionar energía que no exceda el 65% -70% de los requisitos medidos. Si la calorimetría indirecta no está disponible o no se utiliza, de acuerdo con las pautas estadounidenses, sugerimos utilizar la ecuación basada en el peso 11-14 kcal/kg de peso actual por día para pacientes con IMC con rango de 30-50 y 22-25 kcal/kg de peso ideal por día para pacientes con IMC> 50.

En ambos grupos, los objetivos se alcanzaran a través de cualquier combinación de nutrición enteral (alto contenido de proteína en el grupo de alta dosis, si está disponible), suplementos de proteína, y nutrición parenteral o solo aminoácidos (clínicamente disponible). La única diferencia entre los 2 grupos son los objetivos de proteína que se establecen. Se deben utilizar esfuerzos similares en ambos grupos para lograr al menos el 80% de estos objetivos. El resto de la atención brindada a los pacientes elegibles quedará a discreción de los proveedores de la UCI.

2.3 ¿Cuáles son los planes propuestos para asignar a los participantes a los grupos de estudio?

Los pacientes serán tamizados/cribados, evaluados y aleatorizados en este estudio dentro de las 96 horas de su ingreso a la UCI. Solicitaremos una omisión del consentimiento (ver a continuación) o en aquellas UCI donde se requiere consentimiento informado, este se obtendrá dentro de las 96 horas posteriores a la admisión y antes de la aleatorización. El representante[1] del sitio se conectará al sistema de aleatorización web en la Unidad de Investigación de Evaluación Clínica (http://www.ceru.ca/) en Kingston General Hospital para aleatorizar a los pacientes. El sistema confirmará la elegibilidad antes de permitir la aleatorización. Luego, el sistema proporcionará al representante del sitio la asignación del tratamiento (ya sea un grupo de dosis bajas de proteína

o un grupo de dosis altas de proteína) junto con un recordatorio de los objetivos calóricos que se utilizarán en este estudio. El sistema de aleatorización, que ha demostrado ser confiable en varios ECA anteriores, cuenta con una auditoria solida de seguimiento y mantendrá la ocultación de asignaciones futuras.

El sistema de aleatorización utilizará un cronograma de aleatorización generado por computadora que asignará a los pacientes 1:1 a recibir una dosis baja o a una dosis alta de proteína mediante el método de bloques permutados de tamaño aleatorio no divulgado dentro de los estratos. La aleatorización se estratificará por sitio. Dada la gran naturaleza pragmática del estudio, no estratificaremos por factores adicionales.

---

[1]Utilizamos este término "*representante del sitio*" para representar al clínico que asume la responsabilidad de incluir a este paciente y realizar su evaluación y prescripción nutricional. En la mayoría de los entornos, este será un dietista, pero en algunos casos esto podría ser un médico o una enfermera.

2.4 ¿Cuáles son los métodos propuestos para proteger contra fuentes de sesgo?

Dada la naturaleza de este estudio pragmático, no será posible cegar a los clínicos con la excepción de que las asignaciones futuras serán ocultadas, como se explicó anteriormente. Sin embargo, esperamos que los pacientes desconozcan su tratamiento asignado. De acuerdo con la postura pragmática de este protocolo y en un esfuerzo por maximizar la generalización de los hallazgos del estudio, no haremos esfuerzos para estandarizar otras cointervenciones clave, además de proporcionar una guía sobre la dosificación calórica. Sin embargo, capturaremos problemas clave en el proceso de la atención nutricional mediante nuestras estrategias de recopilación de datos minimalistas (consulte la Sección 2.7)

2.5 ¿Cuáles son los criterios de Inclusión / Exclusión planificados?

Planeamos incluir a 4000 pacientes adultos críticamente enfermos con ventilación mecánica (≥18 años) esperando que permanezcan mecánicamente ventilados durante 48 horas adicionales a partir del cribado y tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo que los cataloga en alto riesgo nutricional:

1. Bajo (≤25) o alto IMC (≥35)

2. Desnutrición moderada a severa (como se define en las evaluaciones locales). Documentaremos los medios por los cuales los sitios están haciendo esta determinación y capturaremos los elementos de la evaluación (historial de pérdida de peso, historial de ingesta oral reducida, etc.).

3. Fragilidad (puntaje de fragilidad clínica de 5 o más según representante (familiar, o conocido)

4. Sarcopenia- (puntaje SARC-F de 4 o más según representante (familiar, o conocido)

5. Desde el punto de tamizaje, una duración esperada de la ventilación mecánica > 4 días

Consideramos usar el puntaje NUTRIC como un criterio de ingreso, pero es difícil de usar 'en tiempo real' y sería una barrera para el reclutamiento. Por lo tanto, recopilaremos los datos para calcular un puntaje NUTRIC retrospectivamente y realizar un análisis de subgrupos a priori en pacientes con NUTRIC alto vs. bajo. Los valores extremos del IMC[4517], la desnutrición moderada-grave (definida por las variables del historial nutricional[5248], la Evaluación Global Subjetiva[5349] u otras herramientas aceptadas de forma estándar) y la prolongación de la estancia en la UCI[5540] son características clínicas adicionales bien conocidas que colocan al paciente en un riesgo nutricional "más alto". Además, existe literatura emergente de pacientes con baja masa muscular o sarcopenia, que pueden ser una población adicional de pacientes de alto riesgo.[5005] Sin embargo, actualmente no es práctico hacer un análisis de la composición corporal de los pacientes críticamente enfermos mecánicamente ventilados y las técnicas de imagen no pueden tener suficiente fiabilidad o validez[52]. Sin embargo, hay un cuestionario que se puede usar para definir sarcopenia[5663] y otro cuestionario utilizado para identificar la fragilidad (la Escala de Fragilidad Clínica)[5458], que se correlaciona con disminución muscular o sarcopenia. Ambos cuestionarios se pueden responder mediante responsables “familiares o conocidos” en solo unos minutos. Capturaremos la presencia o ausencia de todas estas variables de riesgo nutricional, pero para ser elegibles, los pacientes deben de presentar al menos uno basalmente.

Consideramos ya sea incluir o excluir varios subgrupos de pacientes que podrían tener requerimientos de proteína mayores (por ejemplo; insuficiencia renal, quemaduras, trauma, obesidad) o requerimientos más bajos (por ejemplo; enfermedad hepática, pacientes de mayor edad), pero dado que la evidencia para dosificar estas subpoblaciones son inciertas y las creencias de los clínicos sobre qué es mejor son inconstantes, razonamos

para no excluirlas, pero permitir a los clínicos participantes excluir a cualquier paciente que consideren que podría ser perjudicado si fueran aleatorizados a una dosis alta o ~~baja~~ usual de proteína (en otras palabras , donde el equilibrio clínico no existe). Los criterios de exclusión adicionales y la razón para ellos se describen en la Tabla siguiente. Los médicos de los sitios participantes revisarán estos criterios de elegibilidad antes de inscribir a los pacientes en el estudio.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la entrada al estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Justificación de la exclusión
1. 1. ≥18 años de edad 2. Nutricionalmente de "alto riesgo" (que cumple con uno de los criterios anteriores) 3. Requiere ventilación mecánica con una duración total real o esperada de la ventilación mecánica > 48 horas	1. > 96 horas continuas de ventilación mecánica antes del cribado	La intervención es más efectiva cuando se entrega temprano
	2. Muerte esperada o retiro de los tratamientos para mantener la vida dentro de los 7 días del cribado	Es poco probable que los pacientes reciban beneficio
	3. Embarazo	Efectos desconocidos en el feto
	4. El médico responsable considera que el paciente necesita proteína baja o alta.	La incertidumbre no existe; problemas de seguridad del paciente
	5. El paciente solo necesita nutrición parenteral y el sitio no tiene productos para llegar al grupo con dosis altas de proteínas.	El sitio no podrá alcanzar la prescripción de dosis altas de proteínas.

2.6 ¿Cuál es la duración propuesta del período de tratamiento?

Los pacientes permanecerán en la intervención del estudio asignada durante toda la duración de su estancia en la UCI. Si los pacientes incluidos al estudio abandonan la UCI y regresan más tarde durante esa misma hospitalización, el mismo grupo de tratamiento se aplicara.

2.7 Recolección de datos

De acuerdo con nuestras prácticas habituales para el INS, utilizaremos una segura herramienta-web para la recopilación de datos, que capturara todos los datos relevantes no-identificados. Se les pedirá a los representantes del sitio que ingresen las características de su hospital e ICU más los aspectos generales de la práctica nutricional (por ejemplo, el uso de protocolos de alimentación o algoritmos). Para los pacientes

asignados al azar, se les pedirá que extraigan de la historia clínica los datos sobre las características personales y el estado clínico de los pacientes. Estos puntos de datos incluyen: categoría de ingreso (quirúrgico vs. médico), diagnóstico, comorbilidades, sexo, edad, altura, peso, puntaje APACHE II basal, puntaje SOFA basal. Además, extraeremos datos sobre la atención nutricional brindada, como: prescripción nutricional (proteínas y calorías), pérdida de peso reciente o cambios en la ingesta de alimentos, tipo de nutrición recibida, cantidad de nutrición recibida (proteínas y calorías), niveles de azúcar en la sangre, unidades totales de insuline/dia, nivel más bajo de fosfato, triglicéridos altos, urea y creatinina, uso de agentes de motilidad y uso de suplementos. Esta información diaria será de 12 días, excepto la ingesta de proteína, que continuará durante la duración de la estancia en la UCI (máximo de 28 días) o hasta la muerte o la transición a vía oral (lo que ocurra primero). Finalmente, se registrará la duración de la ventilación mecánica, UCI y la estancia hospitalaria, las readmisiones en la UCI y la mortalidad hospitalaria.

2.8 ¿Cuál es la duración del seguimiento propuesta?

Según las rutinas clínicas habituales, el estado clínico del paciente se controlará diariamente durante la estancia en la UCI. Una vez que sean dados de alta de la UCI, no se dará seguimiento diario, pero los resultados del hospital se obtendrán de su historia clínica. La duración máxima del seguimiento de los pacientes en este estudio es de 60 días o al alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para los pacientes que permanecen en el hospital a los 60 días, los resultados serán censurados en ese momento.

2.9 ¿Cuáles son las medidas de resultados primarios y secundarios propuestos?

El **resultado primario** para este estudio es la mortalidad a los 60 días. Justificamos este punto final como el resultado primario por las siguientes razones: **1)** La mortalidad es un punto final clínicamente significativo; **2)** nuestros estudios previos han demostrado que la mortalidad a los 60 días está influenciada por la cantidad ingerida de proteína[2,11,34;] y **3)** los resultados a largo plazo y los resultados relacionados con la recuperación funcional, por importantes que sean, no son prácticos dada la naturaleza de este protocolo pragmático impulsado por voluntarios.

El **resultado secundario** es el tiempo en ser dado de alta del hospital. El tiempo de ser dado de alta vivo es un resultado secundario importante que esta compuesto de mortalidad y duración de la estancia. Este

compuesto es similar a los "días libre de ventilador", que es un resultado ampliamente aceptado y comúnmente utilizado en la investigación de cuidados intensivos.[55,56]59,60 Como se establece en el contexto de este estudio , esperamos mayores cantidades de proteína para reducir infecciones, la mortalidad y la duración de la estancia. Todos estos efectos de tratamiento se capturarán en un punto final "tiempo de haber sido dado de alta vivo".

Los resultados terciarios incluyen la adecuación nutricional, la mortalidad hospitalaria, el reingreso hospitalaria y a la UCI, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria.

Resultados del Sub estudio

El resultado primario del sub estudio de ultrasonido es el evaluar el efecto de las dosis de proteína del estudio EFFORT parental sobre la masa y calidad muscular por ultrasonido del cuádriceps.

Para evaluar esto, los pacientes serán medidos por US basalmente (entre 24hrs post aleatorización), 10 dias post aleatorización (si un continua en el hospital) y justo antes de ser dado de alta del hospital. En el evento donde el alta hospitalaria sea antes del día 10, la medición del día 10 no será realizada. Para asegurar estandarización y calidad en las mediciones, hemos creado materiales de entrenamiento de alta calidad y se enviara las grabaciones serán enviadas centralmente para resumir las medidas. En los 10 primeros pacientes inscritos en el sub-estudio US, sitios participantes realizaran un fase de prueba donde someterán sus datos a evaluación de calidad y confiablidad (inter y entre) para asegurar medidas subsecuentes de alta calidad. Datos nutricionales y clínicos para estos pacientes serán incluidos en el estudio EFFORT parental pero los datos de US podrán omitirse si son de baja calidad.

2.10 ¿Cuál es el tamaño de muestra propuesto y cuál es la justificación de las suposiciones subyacentes al poder calculado?

Nuestro objetivo es inscribir a 4000 pacientes en este estudio que examina el impacto de las diferentes estrategias de dosificación de proteína en la mortalidad a los 60 días. Desde 2007-2014, la mortalidad promedio de 60 días para todos los pacientes incluidos en el INS (> 20,000 sujetos) fue del 25%. Esperamos una tasa más alta dado que estamos seleccionando pacientes con factores de riesgo nutricional, que también pueden aumentar su mortalidad. Entonces, para el cálculo del tamaño de la muestra, suponemos una mortalidad del 30% a los 60 días en el grupo con baja ~~dosis~~usual. Dada la naturaleza pragmática de este ECA, creemos que debemos reconocer que la señal, en relación al ruido, se reducirá. Por lo tanto, debemos tener un tamaño de muestra lo

suficientemente grande como para detectar estos efectos de tratamiento más pequeños. Por otro lado, dada la naturaleza voluntaria del estudio y de que no hay fondos de estudio para apoyar las actividades de este estudio, debemos ser realistas en cuanto a nuestras expectativas respecto de nuestros colaboradores. **Planeamos inscribir a 2000 pacientes por grupo que alcanzarán un 80% de potencia para detectar una reducción del 4% del riesgo absoluto (13.3% de reducción del riesgo relativo) de 30% a 26% usando la prueba de Pearson Chi-Cuadrada con un alfa = 0.05**. La tabla en el Apéndice 2 muestra la 'n' por brazo bajo varias suposiciones y demuestra que el tamaño de la muestra será adecuado para mantener >80% de potencia para detectar un RRR del 15% sobre un rango plausible de tasas de referencia. Con una muestra global de 4,000 pacientes, tendríamos un 90% de poder para detectar una mejora en el tiempo de alta condicional si las probabilidades de que una persona aleatoria en el grupo de tratamiento con un tiempo de alta anterior fuera 1.13 veces mayor que una persona en el grupo control. Para poner este tamaño de muestra en perspectiva, todos los años recibimos el INS, obtenemos más de 200 UCI en todo el mundo que contribuyen con alrededor de 4000 pacientes por ciclo. Creemos que este tamaño de muestra es realista, dada la naturaleza multinacional y pragmática del estudio y, a la vez, se basa en principios científicos y estadísticos adecuados. Según nuestra experiencia previa con la Encuesta Internacional de Nutrición, esperamos que las pérdidas durante el seguimiento para el resultado primario y secundario sean triviales.

Es difícil estimar un tamaño de muestra requerido para el sub estudio US ya que carecemos de un entendimiento solido de una diferencia mínima clínicamente importante. Sin embargo, basado en el estudio de Puthucheary, [61] el AST del recto femoral (RF) disminuyó un 17.72% (95% CI -21.15 a -14.29) al día 10 en la UCI sin ninguna intervención. Postulamos que nuestra intervención pueda posiblemente prevenir 25% de esta reducción del área seccional del RF al día 10 (17.72/4=4.43%). Con una desviación estándar de 7.63, el tamaño de efecto, d=4.43/6.63=0.58, el tamaño de muestra con prueba t de dos colas para muestras independientes con un 90% de poder y un alfa de 0.05 resulta en 64 por grupo, más la perdida de pacientes donde no exista US de seguimiento (30-40%), planeamos incluir un mínimo de 100 por grupo. Sin embargo, dada la naturalidad voluntaria del estudio, incluiremos pacientes en este sub estudio si es posible. Planeamos crear una gran base de datos con medidas de US que pueda ser utilizada para correlacionar medidas de US a más resultados distales clínicamente importantes.

2.11 ¿Cuál es la tasa de reclutamiento planificada?

En INS anteriores, los sitios participantes necesitaron entre 5 y 8 meses para reclutar un mínimo de 20 pacientes elegibles. Sin embargo, esos pacientes fueron identificados retrospectivamente (aquellos pacientes adultos con asistencia respiratoria mecánica que permanecieron en la UCI durante más de 72 horas). En estudio EFFORT, los representantes del sitio deberán identificar pacientes potencialmente elegibles prospectivamente. Además, hemos modificado los criterios de inclusión/exclusión para que solo un número selecto de pacientes previamente elegibles pueda ser elegible. Esperamos que tome mucho tiempo para que los sitios identifiquen pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica y con alto riesgo nutricional. Por lo tanto, estimamos que un sitio que reclute de 0.5-1.0 pacientes por mes o 6-12 pacientes por año. Con un mínimo de 30 pacientes requeridos por sitio, permitiremos 3 años de reclutamiento. Planearemos 12 meses de actividades de puesta en marcha y 12 meses de actividades de clausura, que incluyen algunos meses adicionales para acomodar las demoras, la limpieza de datos y la preparación del manuscrito. Por lo tanto, la duración total de este estudio es de 5 años.

2.12 ¿Es probable que haya algún problema con el apego? y 2.14 ¿Cuál es la tasa probable de pérdida durante el seguimiento?

En los últimos años, hemos llevado a cabo varios INS en más de 700 UCI distintas en todo el mundo. Hemos establecido manuales de procedimientos de estudio, muy buen cumplimiento con la recopilación de datos y casi no faltan datos sobre nuestro resultado primario, la mortalidad a los 60 días (suponiendo que los pacientes fueron dados de alta del hospital vivos y fueron contados como vivos a los 60 días). Dado que el resto de nuestros resultados secundarios son resultados relacionados con el hospital, esperamos que prácticamente no falten datos sobre estos puntos finales secundarios clave.

2.13 ¿Cuántos centros participarán?

Consistente a nuestras prácticas de reclutamiento en el INS, las ICU de todo el mundo serán invitadas a participar a través de nuestro sitio web (www.criticalcarenutrition.com) y mediante canales de comunicación

establecidos con ASPEN y sus socios internacionales. Cualquier ICU puede inscribirse para participar, pero se evaluará su idoneidad. En el momento de la inscripción, los participantes deben estar bien informados sobre la nutrición para cuidados críticos (presente su CV u otra documentación); tener una buena práctica clínica (o similar) (presentar su certificado de entrenamiento o similar); confirmar que su sitio tiene equilibrio general y está dispuesto a cumplir con el esquema de aleatorización; confirmar que usan algún tipo de protocolo de alimentación estandarizado (la naturaleza específica del protocolo no es importante, solo que han protocolizado su manera de manejar al soporte nutricional); confirman que tienen acceso a una variedad de productos comerciales (nutrición enteral con alto contenido de proteína, suplementos de proteína y nutrición parenteral o aminoácidos); haber obtenido la aprobación de ética local (someter la documentación) y proporcionar una firma electrónica que se comprometerá a inscribir un mínimo de 30 pacientes elegibles en 2-3 años. En general, esperamos que entre 100-150 sitios en todo el mundo se unan a esta colaboración con una menor proporción participando en el sub estudio US.~~.~~

2.14 ¿Cuál es el tipo de análisis propuesto?

El análisis **primario** de la mortalidad a los 60 días se comparará entre los brazos usando la prueba de chi-cuadrado de Pearson para dos proporciones independientes. Un análisis secundario empleará el modelo de efectos mixtos generalizado con un efecto de sitio aleatorio. Esto proporcionará una interpretación del efecto dentro del sitio, nos permitirá explorar entre la heterogeneidad del sitio y cumplirá con la orientación regulatoria que sugiere que si no se utiliza para el análisis primario el sitio se incorpore en un análisis de sensibilidad ~~57,58,59~~ 62,63,64.

El resultado **secundario** de este estudio es el tiempo de ser dado de alta vivo del hospital donde la muerte se considera un riesgo competitivo que impide el alta vivo. Reportaremos la función de incidencia acumulada por brazo y evaluaremos formalmente las diferencias entre brazos usando la prueba de Gray como se

implementa en SAS / STAT 14.1 (o posterior).[60-65] Esperamos una pérdida mínima durante el seguimiento antes del alta hospitalaria, pero si la pérdida durante el seguimiento ocurre debido a una transferencia del hospital u otras razones, los pacientes serán censurados en la última vez que se sabe están en el hospital.

Un análisis secundario utilizará un modelo de fragilidad compartido para incorporar el sitio como un efecto aleatorio.[61-66] Los métodos utilizados para los resultados primarios (excluidos los análisis provisionales) y secundarios se aplicarán a los resultados binarios y de tiempo hasta la ocurrencia del evento **terciarios**, respectivamente. De acuerdo con el principio de intención a tratar, el análisis primario incluirá a todos los pacientes que fueron asignados a un grupo aleatoriamente independientemente de su apego al protocolo. Sin embargo, a priori, planificamos un análisis de eficacia en el que solo incluiremos pacientes tratados según el protocolo. Es decir, permanecieron en soporte nutricional durante al menos 4 días y lograron al menos 80% de su prescripción en el grupo de dosis alta, no recibieron más de 122 gramos/kg/día en el grupo de dosis baja y no recibieron más de 110 % de requerimiento de energía. En base a nuestra experiencia previa en esta población, esperamos mínima falta de datos. Sin embargo, se proporcionarán detalles de los datos faltantes y si nos falta más del 1% realizaremos un análisis de sensibilidad utilizando un enfoque gráfico de punto de inflexión de patrones que demuestre el efecto del tratamiento sobre el posible rango de resultados faltantes.[62,63,67,68]

Medición de la masa muscular se realizara centralmente por un analista cegado a las características clínicas y aleatorización. La sección transversal del músculo recto femoral (STRF) será medida fuera de línea por un solo investigador utilizando ImageJ (National Institute of Health, USA). El STRF derivado será tomado como el promedio a partir de tres mediciones consecutivas dentro del 10% una de la otra. La profundidad linear muscular será tomada a partir del promedio de tres mediciones consecutivas dentro del 10% una de la otra. La ecogenicidad muscular será determinada por el mismo investigador mediante un análisis de histograma en escala de grises por ImageJ.

2.15 ¿Cuál es la frecuencia del análisis?

Planeamos llevar a cabo un análisis interino formal con una guía de pausa temprana al conocer el estado de mortalidad a 60 días en 2000 pacientes. Proponemos aplicar la función de gasto alfa de Lan y DeMets con límites de tipo O'Brien-Fleming al resultado primario.[69,70] Este análisis interino sugeriría detener el estudio temprano si existe un valor de p= 0.003 bilateral. Para mantener la tasa general de error tipo 1 de 0.05 en el estudio, realizaremos el análisis final a una alfa nominal de 0.049. Este análisis interino tiene un efecto trivial (menos del 1%) sobre el poder general del estudio. Utilizando esta regla y suponiendo una tasa de mortalidad del

30% en el grupo de baja dosis, el estudio se interrumpiría en el interino si se observara una diferencia en la mortalidad del 6% absoluta entre los brazos.

2.16 ¿Hay algún análisis de subgrupos planeado?

Realizaremos un análisis de subgrupos pre especificado basado en la puntuación NUTRIC basal, como se explicó anteriormente. Además, planeamos evaluar el efecto del tratamiento entre las subpoblaciones de nuestros pacientes incluidos; edad (basada en la mediana), sepsis, quemaduras, trauma, lesión renal aguda o uso de TSR, gravedad de la enfermedad [APACHE mediana] e IMC >30), dependiendo del número de pacientes en cada uno de estos subgrupos. Finalmente, consideraremos el efecto de cada uno de los múltiples factores de riesgo nutricional, tanto individualmente como en combinación, sobre la magnitud del efecto del tratamiento. La significancia estadística de la modificación del aparente efecto se evaluará mediante probando el tratamiento por con interacción de covariables usando la regresión logística para la mortalidad y el modelo de Cox PH que da cuenta del riesgo comparando el evento muerte contra el tiempo de ser dado de alta con vida.[~~66~~ 71] Debido al mayor riesgo de errores tipo I y tipo II, las inferencias específicas de subgrupos se considerarán exploratorias y generadoras de hipótesis. Los efectos específicos del subgrupo se presentarán en diagrama de efectos.

2.17 Ética

Este ECA basado en el registro evaluará dos prácticas entre el rango de atención habitual o estándar. Actualmente, las prescripciones de proteína para pacientes críticamente enfermos varían de 0.5 a 3.8 g/kg/día y de 0.8 a 2.6 g/kg/día (mediana de 1.2 g/kg/día) a nivel de sitio. No existe evidencia suficiente que establezca que cantidad administrada de proteína es adecuada para que población de pacientes. Algunos han argumentado que hasta que se compruebe que cantidad de proteína administrada es benéfica, la aleatorización es la forma más ética que proporcionará la respuesta correcta más rápido en comparación a la práctica actual, con una tremenda variabilidad e incertidumbres, que continuaran. Tomaremos las prácticas habituales y crearemos 2 grupos de pacientes elegibles que serán aleatorizados a una prescripción ~~menor~~ usual (≤1.2 g/kg/d) o a una prescripción mayor de proteína (≥2.2 g/kg/d). El resto de la atención brindada a los pacientes elegibles quedará a discreción de los clínicos en la UCI.

Para garantizar una adecuada seguridad a los participantes del estudio, el estudio EFFORT tiene las siguientes características:

• No se modificara la atención habitual en la UCI, más que ajustar la dosis de ingesta proteica (por aleatorización), del amplio variablidad de dosis existentes en la práctica actual.

• Para pacientes individuales, debido a sus características individuales, si un médico cree que los pacientes deben recibir una cantidad alta o baja de proteína, serán excluidos del estudio. No se probarán productos experimentales.

• El personal clínico acreditado con experiencia en dirigir la alimentación a pacientes críticamente enfermos controlarán y proporcionarán atención nutricional habitual.

• No se recogerán muestras de tejido o sangre para este ECA.

• Si bien la recopilación de datos para fines de registros médicos será prospectiva, para fines de este estudio, la recopilación de datos será retrospectiva y se extraerá de la historia clínica (no se requerirá contacto con el paciente o la familia para los fines de este estudio). Tenga en cuenta que los Dietistas/Nutricionistas/Licenciados en Nutrición, como parte de su cuidado estándar, tratarán de ponerse en contacto con las familias para obtener información sobre los factores de riesgo nutricional de la persona representante.

• Los médicos de la UCI entrenados, voluntarios para participar en la recopilación de datos, ingresarán los datos no identificados en un sitio web seguro y protegido con contraseña utilizando un código de identificación del estudio.

• Los sitios participantes no recibirán pagos o incentivos de ningún tipo más allá de un informe de evaluación comparativo al final del estudio que detalla la cantidad en promedio administrada del objetivo de ingesta proteica del sitio contra la media de la muestra completa.

• Se asignará un número único de identificación (ID) a los pacientes. No se divulgarán identificadores directos del paciente en el sitio registrado ni en ninguna publicación o presentación.

Consideramos que ~~este~~ el estudio parental es de bajo riesgo y poco práctico para que los médicos obtengan un consentimiento plenamente informado y, por lo tanto, cuando esté permitido, se solicitará a los Comité de Ética Institucionales locales una exoneración del consentimiento informado. Esta solicitud es

coherente con la evolución de la medicina moderna donde la investigación clínica está integrada en el "*aprendizaje de sistemas de atención médica*", un sistema diseñado para mejorar la efectividad y la seguridad de la atención médica mediante la creación de un sistema de " *continuamente aprendiendo a ser mejor*". El aprendizaje viene a través de la investigación. Esto crea una tensión entre los imperativos morales. Algunos autores han desarrollado un marco ético para evaluar la ética de las actividades de investigación integradas en los sistemas de atención médica[72~~67~~] y concluyeron, junto con otros[73~~68~~], que, en algunos ECA pragmáticos de efectividad comparativa, no es necesario divulgar el hecho de la asignación al azar a los pacientes y no se requiere consentimiento informado.[74,75~~69,70~~] Estos investigadores argumentaron que este enfoque es innecesariamente prohibitivo y, en algunas situaciones, expone a los pacientes vulnerables a riesgos innecesarios. Al mantener el status quo, las intervenciones no probadas y potencialmente inferiores se continúan entregando debido a la falta de una alternativa mejor. Otros contradicen a esta idea de modelo del "no consentimiento" y ofrecen un modelo de "Consentimiento integrado".[~~77~~61] Se oponen al modelo de "no consentimiento" porque elude los derechos de los pacientes a la información, la participación y en considerar las decisiones sensibles. Sin embargo, para pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica a menudo sedados e inconscientes, estos problemas no son relevantes ni dependen de las preferencias del paciente. Su solución, utilizar un "modelo de consentimiento integrado", depende en gran medida de las conversaciones verbales en el momento de la toma de decisiones, donde un clínico discutiría las opciones, riesgos, beneficios y resultados asociados con diferentes opciones de tratamiento y obtendría el consentimiento verbal del proceso de aleatorización. De nuevo, este proceso clínico no es relevante para la decisión en cuanto a qué dosis se debe prescribir a un paciente que está en estado crítico. Estas decisiones clínicas no se toman en discusión con los pacientes ni con sus sustitutos. En el estudio EFFORT, simplemente intentamos reemplazar la variabilidad en la práctica clínica con un esquema de aleatorización.

Dadas las características de seguridad de este estudio descritas anteriormente, este estudio no presenta mayor riesgo que el manejo típico actual de la alimentación en pacientes de la UCI. Los rangos de proteína prescritos se encuentran dentro de la atención estándar, la suplementación con proteína utilizada está aprobada y se usa en la práctica actual, y existe un equilibrio considerable entre los médicos en cuanto a la mejor práctica. Si para un

dado paciente, el equilibrio no existe, el paciente será excluido del estudio. Es importante señalar que los datos recopilados para este estudio reflejarán los datos recopilados para la Encuesta Internacional de Nutrición, una colaboración multicéntrica multinacional para la mejora de la calidad, que ha recibido una exoneración del consentimiento durante más de una década para > 250 UCI en los EE. UU. y> 500 ICU en todo el mundo. Todos los datos se recopilan de los registros hospitalarios estándar y no hay procedimientos específicos del estudio, EXCEPTO la función de asignación aleatoria explicada anteriormente. Simplemente el agregar una función de aleatorización a estos pacientes en los que el equilibrio existe no incrementa el riesgo y es consistente con "menor riesgo"[~~72,73,74~~77,78,79]. Ciertamente, existe un precedente en la literatura sobre cuidados críticos que otros estudios de registro, realizados en pacientes críticamente enfermos que usan conjuntos de datos existentes y ECA grupales de otras intervenciones nutricionales[41,42,43], han obtenido una exención del consentimiento informado.

Otra razón para justificar una exoneración del consentimiento informado es que la administración de proteína es de tiempo sensible. Para que sea más efectiva, la administración de proteínas debe ocurrir tan pronto como sea posible después del inicio de la ventilación mecánica. Para ser coherente con las guías de práctica clínica, no deben existir retrasos desde el momento en que se evalúa al paciente hasta que se inicia la terapia nutricional. Retrasos en iniciar una terapia con proteína óptima puede resultar en consecuencias no óptimas para el paciente. Además, no hay fondos ni recursos de investigación disponibles para este ECA. Será dirigido por dietistas (u otros profesionales de la salud) que ofrezcan voluntariamente su tiempo para aleatorizar a sus pacientes durante su estancia inicial en la UCI y recopilar los datos retrospectivamente cuando el paciente haya sido dado de alta o fallezca durante esa hospitalización. Sin fondos para acceder a recursos de investigación, la realización de este estudio seria impráctica. Requerir consentimiento informado significa que el estudio será impráctico en varios sentidos y si algunos médicos están motivados y pueden obtener un consentimiento informado, seguramente será en una población selecta de pacientes reclutados al estudio, ya que no todos los pacientes tendrán familiares disponibles para discutir dicho asunto dentro de la ventana de tiempo para su inclusión (dentro de las 96 horas de ser admitido a la UCI). La falta de familia disponible y la capacidad clínica para dedicar tiempo a esta tarea dará lugar a una población de pacientes muy selectiva y sesgada, lo que limitará severamente la generalización de lo que se pretende que sea una "práctica real y un estudio pragmático". Con todos los pacientes incluidos, nuestro objetivo es contactar a los miembros de la familia, donde y cuando sea posible, para informarles del hecho que su familiar ha sido incluido a un estudio clínico y proporcionarles una hoja de información (consulte el Apéndice 3). Si en ese momento, se niegan a tener a su familiar involucrado en el estudio, el paciente incluido previamente será retirado del estudio.

En otras jurisdicciones de atención a la salud donde esta práctica no está permitida o necesaria (como en algunos países de Europa donde pueden usar profesionales de atención médica de terceros para dar su consentimiento, estos enfoques se usarán de acuerdo con las reglamentaciones locales de atención médica. Hemos incluido un formato del Consentimiento Informado en el Apéndice 4 para tales situaciones. En el evento de que un paciente incluido en el sub estudio US, hemos anticipado, debido al procedimiento clínico extra, que requeriremos consentimiento subrogado del tomador de decisiones y hemos incluido una versión de este consentimiento que incluye los procedimientos de US, para ser usados donde aplique (revisa el Apéndice 4).

Dada la naturaleza de este estudio con 2 diferentes estrategias de dosis de proteína con la práctica de atención habitual en pacientes críticamente enfermos y que no se está estudiando ningún dispositivo farmacéutico o de investigación, y no estamos informando eventos clínicos adversos o graves. Como se esperan muchas muertes en esta población de estudio y dado que estamos capturando las muertes como nuestro punto final primario, no informaremos estos eventos. La pérdida de confidencialidad representa un riesgo de este estudio e informaremos de cualquier evento de pérdida de confidencialidad a los Comités de Ética locales. Esperamos que algunos Comités de Ética locales cuenten con diferentes requisitos de informes para sus sitios locales y les indiquen a los sitios que sigan las políticas de informes locales a su Comité de Ética local cuando sea necesario. Hemos constituido un Comité de Monitoreo de Datos que proporcionará un tercer evaluador de los análisis interinos y de la evaluación científica a medida de la evolución de este estudio (Vea el Apéndice 5).

3.0 GESTIÓN DEL ESTUDIO

3.1.~~1~~ Gestión diaria del estudio:

The Clinical Evaluation Research Unit (CERU, www.ceru.ca), bajo la dirección del Dr. Daren Heyland, será El Centro coordinador de este estudio (ver la descripción de CERU en el Apéndice 6). Esta unidad de investigación tiene una experiencia considerable en la realización de estudios multinacionales a gran escala, multicéntricos, incluidos 2 estudios publicados en el New England Journal of Medicine[~~75,76~~80,81]. Como Centro de Métodos, CERU será responsable de la coordinación de todos los aspectos del estudio, incluidas las actividades relacionadas con el comienzo, implementación, gestión de datos, control de datos, análisis de datos y la fase de cierre del estudio. El Sr. Andrew Día, Bioestadístico experimentado de CERU, será responsable del análisis estadístico de este estudio.

3.2 Organización del estudio y comités

Todo el personal de CERU será supervisado por el Dr. Daren Heyland y ellos formarán el Comité Ejecutivo que será responsable de la administración diaria del estudio. En asociación con la Dra. Charlene Compher y otros miembros de la Junta de ASPEN, hemos reclutado a un grupo multidisciplinario de expertos en nutrición para cuidados críticos para brindar orientación, asesoramiento y supervisión. En conjunto con el Comité Ejecutivo, formarán el Comité Directivo que proporcionará información científica y operativa específica de forma regular (ver el Apéndice 5 la lista de miembros del Comité Ejecutivo y del Comité Directivo). Según sea necesario, también planeamos constituir un Comité de partes interesadas para obtener aportes de un grupo más amplio de partes interesadas (como sociedades de nutrición regionales o nacionales, científicos de áreas básicas, líderes de opinión, enlaces de la industria, etc.).

3.3 Financiamiento

No hay fondos específicos asociados con este estudio. No habrá transferencia de fondos entre los sitios, el centro coordinador (CERU) o ASPEN. En CERU, el Dr. Heyland utilizará los recursos existentes para respaldar la recopilación/gestión de la infraestructura y el análisis. Se espera que los sitios ofrezcan voluntariamente su tiempo y utilicen los recursos locales para realizar el estudio. Al igual que en proyectos pasados del SIN, los sitios que inscriban a 30 o más pacientes en el RRCT también recibirán un informe de referencia que destacará su desempeño nutricional en comparación con el rendimiento de otros sitios en la base de datos.

4.0 Significancia

Este estudio tiene el potencial de responder a una pregunta clínica de prioridad alta y también transforma la forma en que investigación en nutrición clínica. Representa además una colaboración única entre ASPEN, sus socios globales, y The Clinical Evaluation Research Unit (CERU), un centro de soporte metodológico con sede en Kingston, Ontario, Canadá y dirigido por el Dr. Daren Heyland. Sin la necesidad de fondos adicionales, CERU puede coordinar esta prueba y confiar en profesionales de la salud motivados de todo el mundo para contribuir con datos, como lo hacen en el INS. Tenemos el potencial de llevar a cabo una prueba pragmática a gran escala. Si tiene éxito, este tipo de colaboración establece un precedente importante sobre cómo nuestra comunidad puede abordar preguntas de investigación adicionales relacionadas con la nutrición clínica.

Apéndice 1: ECA de Alta vs Baja cantidad de proteína y amino ácidos

Estudio	Población	Métodos (puntaje)	Intervención	Mortalidad # (%) Alta proteína	Mortalidad # (%) Baja proteína	Infecciones # (%) Alta proteína	Infecciones # (%) Baja proteína	Ventilación mecánica Alta proteína	Ventilación mecánica Baja proteína
1) Clifton 1985**	Pacientes con lesiones en cabeza en coma durante 24 horas N = 20	Controlado/aleatorizado: no estoy seguro ITT: sí Cegamiento: no (8)	22% pro, 38% CH, 41% lípidos, 1.5 Kcal/ml (Traumacal) vs. 14% pro, 50% CH, 36% grasa, 2.0 Kcal/ml(Magnacal) Isocalórico, 29 g Nitrógeno vs.17.6 gms Nitrógeno	3-meses 1/10 (10)	3-meses *1/10 (10)*	*3/10 (30)*	*2/10 (20)*	NR	NR
2) Scheinkestel 2003**	Pacientes críticos, ventilados en 6 días CRRT para insuficiencia renal N = 50	C.Random: sí ITT: sí Cegamiento: no (9)	1.5 g/kg/d de proteína x2 días, 2.0 g/kg/d de proteína x2 días y 2.5 g / kg/d de proteína x2 días mientras recibe CRRT frente a 2.0 g/kg/d de proteína x6 días mientras recibe CRRT	UCI 9/40 (23)	UCI 4/10 (40)	NR	NR	NR	NR
3) Rugeles 2013	Pacientes-medicos adultos en	C.Random: sí ITT: no	Hipoproteico hipocalórico (15 kcal/kg, 1.7 g/kg/d) x 7 días vs	día 28[1]* 11/40 (28)	día 28[1]* 12/40 (29)	NR[1]**	NR[1]**	8.5 ± 4.6	9.7 ± 4.9

[1] Respuesta del autor: mortalidad a 28 días, hiperproteica: 28%, control: 29%. Otra mortalidad por grupo: NR. Número de pacientes que desarrollaron infecciones, por grupo: NR

	ICU N=80	Cegamiento: doble (7)	estándar (25 kcal/kg, 20% calorías de la proteína).						
4) Doig 2015	Pacientes-medicos adultos en ICU N=474	C.Random: sí ITT: yes Cegamiento: no (10)	Infusion de aa IV (Synthamin, Baxter, 100g/L) proporcionando un máximo 100 g aa/día. La infusión de aa IV se ajusto para proporcionar 2 g/kg/d de aa de todas las fuentes de nutrición.	UCI 28/239 (11.7) Hospital 37/239 (15.5) 90-día 42/236 (17.8)	UCI 30/235 (12.8) Hospital 43/235 (18.3) 90-día 47/235 (20)	NR[2]**	NR[2]**	7.33 (7.0-7.68) media ± SD**	7.26 (6.94-7.61) media ± SD**
5) Ferrie 2016	Pacientes-medicos/quirúrgicos adultos en ICU N=120	C.Random: sí ITT: sí (modificado) Cegamiento: doble	Los pacientes en NP aleatorizados para recibir dosis alta de aa versus una solución de aa inferior con una meta de 1.2 vs 0.8 g / kg / d aa de EN y NP.	UCI 8/59 (14) Hospital 12/59 (20) 6 meses	UCI 6/60 (10) Hospital 9/60 (15) 6 meses	31/59 (53)	34/60 (57)	2.0 (1.0–3.0) 3.68 ± 6.17[3]*	2.0 (1.0–5.0) 5.87 ± 14.27[3]*

[2] Respuesta del autor: NR

[3] Response from author: Days mechanically ventilated, low aa: mean 5.87 (SD 14.27), higher aa: mean 3.68 (SD 6.17)

		(10)		15/59 (25)	9/60 (15)				

Estudio	Estancia Alta proteína Baja proteína	Resultados físicos y calidad de vida Alta proteína Baja proteína	Parámetros de nutrición Alta proteína Baja proteína
1) Clifton 1985**	NR	NR	**Calorías (kcal/kg/d)** 51 48 **Gramos de nitrógeno al dia** 0.42 0.24
2) Scheinkestel 2003**	NR	NR	**Calorías por día** 2063 2095 **Balance de nitrógeno** -0.56 -4,5
3) Rugeles 2013	**UCI** 9.5 ± 5.5 días 10.4 ± 5.0 días **Hospital[4]*** 19.5 ± 6.5 días 20.5 ± 5.0 días	NR	**Calorías (kcal/kg/d)** 12 14 **Proteína (g/kg/d)** 1.4 0.76
4) Doig 2015	**UCI** 11.6 (10.8 a 12.5) 10.7 (10.0 a 11.5) media ± SD[5]** **Hospital** 26.0 (24.2 a 28.0) 24.8 (23.0 a 26.6) media ± SD[5]**	**aleatorizacion-36 Salud general, media (SD)** 50.5 (27.2) (n=192) 52.8 (25.9) (n=180) P=0.41 **ECOG, media (SD)** 1.31 (1.0) (n=192) 1.18 (1.0) (n=181) P=0.21 Diff (95% CI): -0.13 (-0.34 to 0.07) **RAND-36 fisico, media (SD)** 47.7 (33.7) (n=192) 53.2 (33.0) (n=180) P=0.11	**Proteína **** Significativamente más proteína durante los primeros 7 días de UCI en el grupo de intervención

[4]Response from author: Hospital length of stay, Hyperproteic: 19.5 +-6.5; Control: 20.5 +- 5.0

[5] Response from author: mean and SD not available.

		Diff (95% CI): 5.5 (-1.31 to 12.3)	
5) Ferrie 2016	**UCI** 5.0 (3.0–8.0) 6.0 (3.8–10.0) 7.36 ± 7.85[6]* 5.87 ± 14.27[6]* **Hospital** 25.0 (16.8–41.3) 27.5 (18.8–55.8) 38.31 ± 35.90[6]* 41.75 ± 37.36[6]*	**Fuerza de agarre en la unidad de cuidados intensivos d/c, kg** 18.5 ± 10.4 15.8 ± 10.3, P=0.054 **% Valor esperado** 51 45 **Fuerza de agarre en el día 7, kg**22.1 ± 10.1 18.5 ± 11.8, P=0.025 **% Valor esperado** 62 52 **Puntuación de fatiga en el día 7** 5.4 ± 2.2 6.2 ± 2.2, P=0.045 **Suma de 3 sitios musculares en u / s el día 7, cm** 8.4 ± 1.0 7.9 ± 1.1, P=0.02 **Grosor muscular del antebrazo en u / s en el día 7, cm** 3.2 ± 0.4 2.8 ± 0.4, P=<0.0001 **Grosor del músculo bíceps en u / s el día 7, cm** 2.5 ± 0.6 2.4 ± 0.4, P=0.21 **Área del muslo en u / s el día 7, cm** **2**6.8 ± 2.1 5.8 ± 1.9, P=0.02 **Circunferencia de la pierna en el día 7, cm** 35.9 ± 4.3 35.9 ± 4.4, P=0.98	**Kcal/kg/d primeros 3 días de estudio** 23.5 ± 3.9 26.0 ± 3.8 **Kcal/kg/d primeros 7 días de estudio** 23.1 ± 3.9 24.9 ± 4.2 **gramos/kg/d primeros 3 días de estudio** 1.17 ± 0.21 0.87 ± 1.17 **gramos /kg/d primeros 7 días de estudio** 1.09 ± 0.22 0.90 ± 0.21

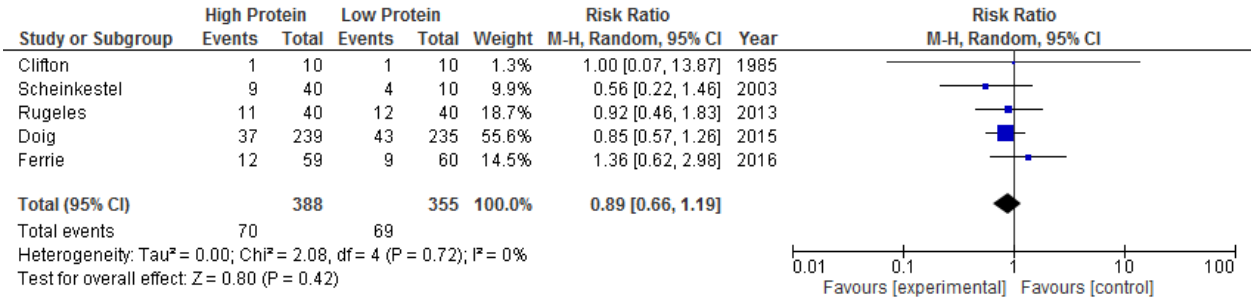
[6] Response from author: ICU LOS, low aa: mean 5.87 (SD 14.75), higher aa: mean 7.36 (SD 7.85). Hospital LOS, low aa: mean 41.75 (SD 14.75), higher aa: mean 7.36 (SD 7.85).

* Los datos / información se obtuvieron directamente del autor

** No se pueden obtener más datos directamente del autor.

NR, no informado; LOS, duración de la estadía; UCI, unidad de cuidados intensivos; ITT, intención de tratar; C. aleatorización aleatoria y oculta; Calidad de vida, calidad de vida; u / s, ultrasonido; d / c, descarga; SD, desviación estándar; kg, kilogramos; cm, centímetro; aa, aminoácido; EN, nutrición enteral; PN, nutrición parenteral.

Mortalidad General



Apéndice 2: Justificación del tamaño de la muestra

Reducción de riesgo relativo (1-RR) @	Grupo control, frecuencia de eventos (mortalidad a 60 días)								
	25%			30%			35%		
	ARR	80% Poder	90% Poder	*ARR*	80% Poder	90% Poder	*ARR*	80% Poder	90% Poder
10%	2.50%	4, 548	6,087	3.00%	3,554	4,757	3.5%	2,844	3,806
15%	3.75%	1,984	2,655	4.50%	1,554	2,079	5.25%	1,247	1,668
20%	*5.00%*	1,094	1,465	*6.00%*	859	1,149	*7.00%*	691	924

25%	*6.25%*	686	918	*7.50%*	540	722	*8.75%*	435	582
30%	*7.50%*	466	624	*9.00%*	367	491	*10.50%*	297	397

Apéndice 3: Formato de la Hoja de Información

El Efecto de una mayor dosificación de proteína en pacientes críticos:

Un estudio multicentrico aleatorizado basado en el registro: el estudio EFFORT

¿Por qué se está haciendo esta investigación?

Como parte de la atención habitual del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), un especialista en nutrición de la UCI verificará el estado nutricional del paciente y creará un plan de nutrición. El proporcionar proteínas y calorías a pacientes críticamente enfermos se asocia con menos complicaciones infecciosas, más días libres del respirador mecánico, mejor recuperación física a largo plazo y menores tasas de mortalidad. Las recomendaciones sobre la cantidad de proteína que un paciente debe recibir varían de cantidades más pequeñas a cantidades bastante altas. No conocemos la dosis correcta de proteína para los pacientes críticamente enfermos, por lo que estamos llevando a cabo un proyecto de investigación en el que se les asigna aleatoriamente a los especialistas en nutrición que receten una mayor o menor dosis de proteína. Además de recibir una cantidad de proteínas, todos los pacientes seguirán recibiendo la atención habitual. Este estudio de investigación puede ayudar a aclarar cuál es la cantidad ideal de proteína para un paciente crítico. Esperamos incluir en este estudio 4000 pacientes de todo el mundo y aproximadamente 30 pacientes de esta UCI.

¿Cómo se protegerá mi información personal de salud?

La información de la historia clínica del paciente será recopilada por los investigadores para ver si las cantidades más altas o más bajas de proteína causan mejores resultados para el paciente. Los investigadores solo recopilarán del registro del hospital la información que necesitan para el estudio. Toda la información recopilada se mantendrá confidencial y no se compartirá con ninguna persona ajena al estudio a menos que lo exija la ley. Solo la información sin identificar o anónima que se recopila sobre el paciente (llamada datos del estudio) se enviará electrónicamente a la Unidad de Investigación de Evaluación Clínica (CERU) en Kingston, Ontario, Canadá para su análisis. El equipo de investigación del [nombre del hospital] y de CERU y el Comité de Ética en Investigación tendrán acceso a los datos del estudio. El nombre del paciente, fecha de nacimiento, dirección u otra información que pueda identificarlo directamente no será utilizado. Los registros electrónicos recibidos por CERU solo contendrán un código único del participante. No se mencionará tu nombre en ningún informe, publicación o

presentación que pueda surgir de este estudio. Los registros del estudio se conservarán durante [5 años según la política local].

¿Cuáles son los riesgos y beneficios de este estudio?

La proteína que los pacientes en estado crítico recibirán en este estudio no difiere de la atención habitual, por lo que no prevemos ningún riesgo nuevo en su participación. Puede haber riesgos que actualmente son inesperados. Recibir cantidades menores o mayores de proteína podría ser beneficioso. Los pacientes futuros se beneficiarán una vez que sepamos qué cantidad proteína es óptima para proporcionar a los pacientes críticamente enfermos.

¿Este estudio tendrá un costo para mí? ¿Me pagarán por mi participación en el estudio?

Participar en este estudio no le costará dinero y no se le pagará por su participación.

¿Qué pasa si tengo preguntas?

Puede dirigir sus preguntas o inquietudes al especialista en nutrición del estudio en el sitio y / o al médico que lo ve en la UCI para su nutrición. El investigador del sitio, [nombre], al [número de teléfono] o [dirección de correo electrónico] pueden responder a otras preguntas.

Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante en la investigación, llame al Director del Comité de Ética en Investigación, [Nombre], al [Número de teléfono].

Apéndice 4: Plantilla de formulario de consentimiento informado

Formato del Consentimiento Informado para Participar en un Estudio de Investigación

Título del estudio: El efecto de una dosis mayor de proteína en pacientes críticos: un estudio multicéntrico aleatorizado basado en el registro u el Sub-Estudio de Ultrasonido~~.~~

ID del estudio del patrocinador: The EFFORT Trial

Doctor del estudio: inserte el nombre, el departamento y el número de teléfono de contacto

Patrocinador: Dr. Daren Heyland, MD, FRCPC, MSc

Número de contacto de emergencia (24 horas / 7 días a la semana): _____

Los números de contacto que no son de emergencia se encuentran al final de este documento en la sección titulada "Contactos".

INTRODUCCIÓN

Como responsable sustituto en la toma de decisiones, se le solicita que brinde su consentimiento informado en nombre de una persona que no puede dar su consentimiento por sí misma. A lo largo de este formato, "usted" significa la persona a la que representa. Usted está siendo invitado a participar en un proyecto de investigación. Los tratamientos disponibles para usted actualmente han sido posibles ya que pacientes anteriores como usted participaron en estudios clínicos. Los avances futuros dependen de la participación en estudios clínicos. Usted está invitado a participar en esta prueba porque es un paciente críticamente enfermo con alto riesgo nutricional. Este formato de consentimiento le proporciona información para ayudarlo a tomar una decisión informada. Lea atentamente este documento y haga las preguntas necesarias. Todas sus preguntas deben responderse a su satisfacción antes de decidir si participa en este estudio de investigación. El personal del estudio le informará sobre los plazos del estudio para tomar su decisión.

Tomar parte en este estudio es voluntario. Decidir no participar o decidir abandonar el estudio más tarde no dará lugar a ninguna sanción ni afectará la atención médica actual o futura.

¿CUÁLES SON LOS ANTECEDENTES DE INFORMACIÓN PARA ESTE ESTUDIO?

Los pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica no pueden consumir una dieta regular. Normalmente, un dietista u otro profesional de la salud evaluará al paciente crítico y determinará sus requerimientos y proporcionará proteínas y calorías a través de una sonda de alimentación o por vía intravenosa (IV) como parte de su cuidado habitual. Sin embargo, existe una gama amplia de cantidad de proteínas

proporcionadas y no conocemos cuál es mejor o la cantidad optima de proteína para alimentar a los pacientes en estado crítico.

¿POR QUÉ SE ESTÁ HACIENDO ESTE ESTUDIO?

El propósito de este estudio es comparar los efectos de 2 dosis de proteínas diferentes, en usted y su recuperación. Ambas son comúnmente usadas en pacientes críticamente enfermos. Además, usaremos el ultrasonido en la parte superior de la pierna para evaluar los efectos de estas prácticas nutricionales en la masa muscular.

¿QUÉ OTRAS OPCIONES EXISTEN?

Si elige no participar en este estudio, se le proporcionará atención nutricional como parte de la atención habitual en su UCI.

¿CUANTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN ESTE ESTUDIO?

Se anticipa que alrededor de 4000 personas serán parte de este estudio, de al menos 100 UCI ubicadas en todo el mundo. Esperamos inscribir al menos 30 pacientes localmente.

¿QUÉ SUCEDERÁ DURANTE ESTE ESTUDIO?

Si decides participar, serás "aleatorizado" en uno de los dos grupos que se describen a continuación. La aleatorización significa que te colocan en un grupo por casualidad (como lanzar una moneda al aire). No hay forma de predecir a qué grupo se le asignará. Tendrás la misma posibilidad de ser asignado a cualquier grupo. Ni usted, el personal del estudio ni los médicos del estudio pueden elegir el grupo en el que se asignara. El médico del estudio y el personal del estudio sabrán en qué grupo se encuentra. Como participante, no tendrá ninguna responsabilidad en este estudio.

¿CUÁL ES LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO?

Grupo 1: Atención habitual en la UCI más una dosis de proteína de $\geq$ 2.2 g/kg/día. Si se le asigna al azar a este grupo, su dosis de proteína se cumplirá proporcionando proteína a través de la alimentación por sonda, suplementos de proteína y/o proteína intravenosa, según lo determinen los médicos y/o dietista.

Grupo 2: Atención habitual en la UCI más una dosis de proteína de $\leq$1.2 g/kg/día. Si se le asigna al azar a este grupo, su dosis de proteína se cumplirá proporcionando proteína a través de la alimentación por sonda, suplementos de proteína y/o proteína intravenosa, según lo determinen los médicos y/o dietista.

La intervención del estudio continuará durante toda su estancia en la UCI mientras reciba alimentación por sonda y/o nutrición intravenosa. No hay otros cambios en su atención habitual, solo la cantidad de proteína prescrita.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO?

Procedimientos no experimentales

1. Usted confirmará este acuerdo al firmar este formato de consentimiento.

2. Mientras se encuentre en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el equipo clínico lo visitará todos los días y revisará su registro médico para evaluar su condición médica.

3. El equipo clínico registrará información sobre su historial médico pasado, su nutrición y recuperación durante su estancia en la UCI.

4. Los resultados de análisis de sangre que se realizan normalmente mientras se recupera en la UCI serán recolectados en este estudio.

5. Un ultrasonido será realizado en la parte superior de tu pierna al inicio del estudio, 10 dias después de haber sido aleatorizado, y justo antes de tu alta hospitalaria.

Procedimientos experimentales

1. ~~1.~~ Se le recetará una dosis de proteína basada en su grupo de estudio asignado.
2. Se te realizara un ultrasonido the la parte alta de los muslos entre las 24 hrs de haber sido inscrito, al dia 10 y justo antes de ser dado de alta.

¿CUÁLES SON LAS RESPONSABILIDADES DE LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO?

Si elige participar en este estudio, se espera que:

• Proporcione su consentimiento para participar.

¿CUÁNTO TIEMPO ESTARÁN LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO?

El estudio durará hasta ~~que sea dado de alta de la UCI o hasta los 28 días, lo que ocurra primero.~~el alta del hospital

¿PUEDEN LOS PARTICIPANTES ELEGIR ABANDONAR EL ESTUDIO?

La participación en la investigación es voluntaria. Puede optar por finalizar su participación en esta investigación (llamado; Retiro) en cualquier momento sin tener que dar algún motivo. Esto no afectará su atención médica de ninguna manera. Los investigadores utilizarán la información que se recolecto antes de su retiro, pero no se recopilará ni se enviará información al patrocinador después del retiro de su permiso. Si decide retirarse del estudio, se le recomienda que se comunique con el médico encargado del estudio o el personal del estudio.

¿PUEDE TERMINAR TEMPRANO LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Se le informará, de manera oportuna, sobre cualquier información nueva que pueda afectar su disposición a que su familiar continúe participando en este estudio. El equipo clínico puede suspender tempranamente su participación en el estudio y sin su consentimiento, por razones tales como:

• No puede tolerar la intervención del estudio

• El médico del estudio ya no cree que esta es la mejor opción para usted

• El Patrocinador decide detener el estudio

Si esto sucede, puede significar que no recibirá la intervención del estudio durante el período completo descrito en este consentimiento. Si lo retiran de este estudio, el médico del estudio discutirá los motivos con usted.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS O LOS DAÑOS DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

No esperamos ningún riesgo mayor en comparación con la atención habitual~~. Puede haber otros riesgos que actualmente son imprevisibles.~~No existen riesgos asociados al ultrasonido ya que es una manera no invasiva y segura de ver imagenes.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DURANTE EL EMBARAZO?

La dosis de proteína para mujeres embarazadas o niños críticamente enfermos no se ha probado, por lo tanto, es posible que no participe en este estudio de investigación si está embarazada. Posparto y lactantes pueden participar.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si acepta participar en este estudio, la intervención experimental puede o no ser de beneficio directo para usted. Anticipamos que una mayor cantidad de proteína puede mejorar la supervivencia y la recuperación, pero actualmente no lo sabemos con certeza y es por eso que estamos haciendo este estudio.

¿CÓMO SE MANTENDRA LA INFORMACION DEL PARTICIPANTE CONFIDENCIAL?

Si decide participar en este estudio, los médicos del estudio y el personal del estudio solo recopilarán de la historia clínica la información que necesitan para este estudio. Los registros que lo identifiquen en este centro se mantendrán confidenciales y, en la medida en que lo permitan las leyes aplicables, no se divulgarán ni se pondrán a disposición del público, excepto según lo descrito en este documento de consentimiento.

Los representantes autorizados de las siguientes organizaciones podrían consultar sus registros de estudios médicos/clínicos originales (identificables) en el sitio donde se llevan a cabo estos registros, para verificar que la información recopilada para el estudio sea correcta y siga las leyes y pautas apropiadas.

• Dr. Daren Heyland, el patrocinador de este estudio, y del personal que coordina el estudio

- El Comité de Ética en investigación que supervisa la conducción ética de este estudio en Ontario
- *insertar el nombre del sitio de investigación*, para supervisar la conducción ética de la investigación en este lugar

La información para el estudio que se recopila sobre usted (llamada datos del estudio) también se puede enviar a las organizaciones mencionadas anteriormente. Las imágenes del ultrasonido sin datos que puedan identificar el origen serán enviadas para su almacenamiento una institución de Aachen, Alemania. Los representantes de Clinical Trials Ontario, una organización sin fines de lucro, podría ver los datos del estudio que se envían al comité de Ética en investigación para este estudio. No se usará su nombre, dirección u otra información que pueda identificarlo directamente. Los registros recibidos por estas organizaciones pueden contener su código único de participante, sexo, edad ~~y fechas de admisión y~~y alta del hospital. Será muy poco probable que este tipo de información recopilada pueda identificar a un participante del estudio sin la información médica correspondiente, la cual nunca se recopila o captura en la basa de datos electrónica, o utilizada después por los investigadores.

Si se publican los resultados de este estudio, su identidad permanecerá confidencial. Se espera que la información recopilada durante este estudio sea publicada en la literatura médica~~. Aunque la probabilidad de que alguien lo identifique a través de los datos del estudio es muy pequeña, nunca puede eliminarse por completo.~~ así como los datos no identificables recopilados para este estudio, que es la información que no te identifica directamente podrá ser usada en estudios adicionales por otros investigadores, determinado por el patrocinador.

Una copia del consentimiento informado firmado para participar en este estudio deberá ser incluida en su registro medico/expediente clínico.

¿LA INFORMACIÓN SOBRE ESTE ESTUDIO ESTÁ DISPONIBLE EN LÍNEA?

Una descripción de este estudio clínico estará disponible en http://www.clinicaltrials.gov. Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo. Puede buscar este sitio web en cualquier momento.

¿CUÁL ES EL COSTO PARA LOS PARTICIPANTES? ¿LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO RECIBEN ALGUN PAGO?

La participación en este estudio no implicará ningún costo adicional para usted o su seguro de salud privado. No se le pagará por participar en este estudio.

¿CUÁLES SON LOS DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN?

Se le informará, de manera oportuna, sobre nueva información que pueda ser relevante para su deseo de permanecer en este estudio. Sus derechos a la privacidad están legalmente protegidos por leyes federales y provinciales que requieren salvaguardas para garantizar que se respete su privacidad. Al firmar este consentimiento no renuncia a ninguno de sus derechos legales ante el médico del estudio, el patrocinador o las

instituciones involucradas para obtener compensación, ni este consentimiento libera al médico del estudio, patrocinador o sus agentes de sus responsabilidades legales y profesionales.

Se le entregará una copia de este formato de consentimiento firmado y fechado antes de participar en este estudio.

¿A QUIÉNES DEBEN CONTACTAR LOS PARTICIPANTES PARA PREGUNTAS?

Si tiene preguntas sobre su participación en este estudio, comuníquese con el médico del estudio [Nombre] al [Teléfono].

Si tiene alguna inquietud acerca de sus derechos como participante en una investigación, comuníquese con la Comité de Registro: el Dr. Albert Clark, Director de Ética en Investigación de Ciencias de la Salud y Enseñanzas Afiliadas de Queen's University Health Sciences al 1-844-535-2988.

FIRMAS

- Todas mis preguntas han sido respondidas,
- Entiendo la información dentro de este formato de consentimiento informado,
- Permitir el acceso a mis registros médicos como se explica en este formato de consentimiento,
- No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este formato de consentimiento,
- Yo acepto, o apruebo permitir que la persona de quien soy responsable, participe en este estudio.

_____	_____	_____
Firma del Participante Sustituto en la Toma de Decisiones	Nombre completo	Fecha y hora

_____	_____	_____
Firma de la persona que Realizo el proceso del Consentimiento	Nombre completo y rol	Fecha y hora

Complete la siguiente sección una vez que el paciente pueda dar su consentimiento para participar en el estudio:

- Todas mis preguntas han sido respondidas,
- Entiendo la información dentro de este formato de consentimiento informado,
- Permitir el acceso a mis registros médicos como se explica en este formato de consentimiento,
- No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este formato de consentimiento,

• Acepto tomar parte en este estudio.

_____	_____	_____
Firma del Participante Sustituto en la Toma de Decisiones	Nombre completo	Fecha y hora

_____	_____	_____
Firma de la persona que Realizo el proceso del Consentimiento	Nombre completo y rol	Fecha y hora

Complete la siguiente sección solo si el participante no puede leer o requiere una traducción verbal:

• El formato de consentimiento informado fue explicado con precisión, y aparentemente entendido por el participante / responsable sustituto de la toma de decisiones, y

• El consentimiento informado fue otorgado libremente por el participante / responsable sustituto

_____	_____	_____
Firma del testigo/traductor	Nombre completo	Fecha y hora

Apéndice 5: Estructura del Comité de ESFUERZO

Comité de Monitoreo de Datos

Nombre	Titulo	País	Institución
Timothy Sentongo	DMC Director	USA	University of Chicago
Jennifer Jin	Miembro	Canada	Royal Alexandra Hospital
Stéphane Ahern	Miembro	Canada	University of Montreal
Greg Samsa	Miembro	USA	Duke University School of Medicine

Dirección y Comité Ejecutivo

Nombre	Titulo	País	Institución
Daren Heyland*	CERU Director, MD	Canada	Clinical Evaluation Research Unit
Janet Overvelde*	Líder del proyecto	Canada	Clinical Evaluation Research Unit
Charlene Compher*	PhD, RD	USA	University of Pennsylvania
Nilesh Mehta	MD	USA	Boston Children's Hospital
Todd Rice*	MD, MSc	USA	Vanderbilt University
Gordon Sacks	PharmD	USA	Auburn University
Heidi Nixdorf	RD	Canada	Credit Valley Hospital
Vera Jovanovic	RD	Canada	Trillium Health Partners – Mississauga Hospital
Danielle Bear	RD	UK	St. Thomas' Hospital
Jayshil Patel	MD	USA	Froedtert Hospital and the Medical College of Wisconsin

*** Miembros del Comité Ejecutivo**

Apéndice 6: The Clinical Evaluation Research Unit (CERU)

Descripción de CERU

El centro coordinador para este estudio se encuentra en The Clinical Evaluation Research Unit (CERU) en el Hospital General de Kingston, Ontario, Canadá. Fundada en 1998, la misión de CERU es mejorar la atención de los pacientes con enfermedades agudas a través de la generación de conocimiento, síntesis y traducción de una manera que se traduzca en mejores resultados clínicos para los pacientes enfermos y mejoras en la eficiencia de nuestros sistemas de atención médica. Como tal, CERU consta de un personal con experiencia y recursos para apoyar la finalización con éxito de todas las fases del diseño, la conducta, el seguimiento y la interpretación de estudios clínicos multicéntricos. El Dr. Daren Heyland, el Director de CERU, es Profesor de Medicina y Epidemiología en Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá. Está entrenado en Medicina Interna, Medicina de Cuidados Críticos y Epidemiología Clínica. Tiene una variedad de intereses de investigación que incluyen 3 programas de investigación financiados por los Institutos de Investigación en Salud Canadienses (CIHR) y ha llevado a cabo ensayos multicéntricos en las áreas de nutrición, infección y cuidado al final de la vida. En general, el Dr. Heyland ha publicado aproximadamente 310 artículos de revisión, recaudó más de $ 109 millones en apoyos externos, incluidos más de $ 54 millones de CIHR, y ha dado > 300 presentaciones internacionales.

CERU cuenta con varios miembros que tienen experiencia considerable en todas las fases de los estudios clínicos. Junto con el Dr. Heyland, los líderes sénior de proyectos en CERU asumirán la responsabilidad general de la conducción cotidiana del estudio, el desarrollo del protocolo de estudio y los procedimientos de estudio integrales, la ejecución de contratos, la administración/supervisión de los fondos del estudio, la capacitación y ponerse en contacto con los sitios, controlar la calidad de los datos, organizar todas las reuniones de prueba, informar el progreso de la prueba a los sitios participantes y al comité directivo, y supervisar a todo el personal de prueba. El administrador de datos será responsable de todos los aspectos de recopilación y procesamiento de datos, mientras que el estadístico de CERU es responsable de todos los aspectos del análisis de datos y el informe de datos. El desarrollador de aplicaciones implementará el sistema de entrada de datos/consulta/monitoreo/

informes basado en la web para la realización eficiente de la prueba, incluida la aleatorización, el monitoreo CRF automático, la validación de datos y la limpieza.

Descripción del sistema electrónico de captura de datos

El sistema central de aleatorización (CRS) de CERU es una herramienta modular basada en la web que se utiliza para controlar la inscripción de los pacientes, la acumulación y/o la aleatorización. El CRS utiliza módulos PHP personalizables y un backend de base de datos MySQL para acomodar una amplia variedad de diseños de estudio. Esta arquitectura flexible reduce los costos de puesta en marcha al proporcionar un marco sólido sobre el cual basar un estudio en particular.

CERU usa REDCap[64] como un sistema electrónico de captura de datos para capturar, administrar y reportar datos de investigación clínica para estudios. El sistema electrónico de captura de datos proporciona la capacidad más avanzada en todos los aspectos de la gestión de datos de estudios clínicos, ayudando a los investigadores y a CERU en la realización de un estudio clínico. A través de una interfaz simple y con todas las funciones, los investigadores y coordinadores de investigación, etc. pueden ingresar y limpiar datos clínicos, monitorear el progreso de la prueba y rastrear la verificación de documentos de origen. El sistema REDCap se ejecutará en el sistema operativo SOLARIS 10 y los datos se alojarán en una base de datos de servidor MySQL.

Los servidores/aplicaciones mencionados anteriormente se ejecutan en un servidor de la torre Sun Microsystems con 4 Gigabytes de RAM, 8 núcleos funcionando a 1900 Mhz (2 CPU físicas) y 127 Gigabytes de espacio en disco en un disco duro de 3.5 "15,000 RPM. Además, CERU tiene 2 servidores Sun Microsystems idénticos, cada uno ejecuta CPU de 2.200 Mhz de doble núcleo con 250 Gigabytes de espacio en disco (cada uno) en 3.5 "7.200 RPM y 4 Gigabytes de RAM. Estos servidores están ubicados en la Instalación de Computación de Alto Rendimiento (HPCVL) en la Universidad de Queens. Esta instalación es un centro de datos de vanguardia con estrictos controles de seguridad; no se permite la entrada de visitantes a la sala de servidores sin la autorización previa de la administración de HPCVL. Los servidores están ubicados en una sala con clima controlado donde la humedad y la temperatura se mantienen en un nivel óptimo para evitar daños al equipo y reducir el riesgo de incendio.

El acceso a los servidores desde las oficinas de CERU se realiza a través de una red privada virtual. HPCVL proporciona una conexión cifrada a su red para garantizar que solo los usuarios autorizados puedan acceder a los servidores. Los permisos para conectarse a la red privada virtual son otorgados por HPCVL a petición del personal de TI de CERU.

Los usuarios finales accederán a CRS y REDCap utilizando una conexión de Conexión de Capa Segura (SSL) y contraseñas seguras provistas por el personal de IT de CERU. El acceso a CRS y REDCap solo es posible con la autorización previa del personal de IT de CERU.

Todos los datos pertenecientes al participante de la investigación se transmiten a CERU de forma anónima. En el momento del ingreso de datos, los participantes serán identificados en el CRS y REDCap con un identificador único (es decir, número de inscripción o aleatorización).

Todos estos recursos cumplen con la Buena práctica clínica y otras autoridades reguladoras de todo el mundo.

Referencias

1. Hoffer LJ, Bistrian BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. Am J Clin Nutr. 2012 Sep;96(3):591-600.

2. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: Depends on how you slice the cake! Crit Care Med. 2011 Dec;39(12):2619-26.

3. Heyland DK, Weijs PJM, Coss-Bu JA, Taylor B, Kristof AS, O'Keefe GE, and Martindale R. Protein Delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? Nutr Clinical Practice 2017 (in press).

4. James S, Rao S, Granger CB. Nat Rev Cardiol 2015;12:312-316.

5. Frobert O, et al. Thrombus aspiration in ST-segment elevated myocardial infraction in Sweden (TASTE). New Engl J Med 2013;369:1587-1597.

6. Jolly, S. S. *et al*. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1389–1398 (2015).

7. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, Himmelfarb CR, Desai SV, Ciesla N, Herridge MS, Pronovost PJ, Needham DM. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. Crit Care Med. 2014 Apr;42(4):849-59.

8. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, Outin H, Bastuji-Garin S; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. JAMA. 2002 Dec 11;288(22):2859-67.

9. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe G. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Aug 15;190(4):410-20.

10. ~~10~~ Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sommarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A multicenter, multinational observation study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Jan;40(1):45-51.

11. ~~11~~ Alberda C, Gramlich L, Jones NE, Jeejeebhoy K, Day A, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observation study. Intensive Care Med. 2009 Oct;35(10):1728-37.

12. ~~12~~ Heyland DK, Stephens KE, Day AG, McClave SA. The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: A multicenter observational study. Clin Nutr. 2011 Apr;30(2):148-55.

13. ~~13~~ Liebau F, Sundstrom M, van Loon LJ, Wernerman J, Rooyackers O. Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients. Crit Care. 2015;19:106.

14. ~~14~~ Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. Asia Pac J Clin Nutr. 2006;15(4):544-550.

15. ~~15~~ Wei S, Day A, Oulette-Kunz H, Heyland DK. Nutritional Adequacy and Health-related Quality of Life in Critically Ill Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation. Crit Care Med. 2015 (in press)

16. ~~16~~ Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, Perner A, Kondrup J. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. Clin Nutr. 2012 Aug;31(4):462-8.

17. ~~17~~ Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care. 2014 Dec 14;18(6):701.

18. ~~18~~ Puthucheary Z a, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-600.

19. ~~19~~ Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1102662.

20. ~~20~~ Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Messotten D, Van den Berghe G. Role of Disease and Macronutrient Dose in the Randomized Controlled EPaNIC Trial: A Post Hoc Analysis. Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 3, pp 247–255, Feb 1, 2013.

21. ~~21~~ Schetz M, Casaer M, Van den Berghe G. Does artificial nutrition improve outcome of critical illness? Critical Care 2013; 17:302.

22. ~~22~~ Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the Acute Phase of Critical Illness. N Engl J Med 2014;370:1227-36.

23. ~~23~~ Braunschweig CL, Freels S, Sheean PM, Peterson SJ, Perez SG, McKeever L, Lateef O, Gurka D, Fantuzzi G. Role of timing and dose of energy received in patients with acute lung injury on mortality in the Intensive Nutrition in Acute Lung Injury Trial (INTACT): a post hoc analysis. Am J Clin Nutr 2017;105:411–6.

24. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2015;372:2398-2408.

25. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J,Hite RD, Moss M, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA. 2012 Feb 22;307(8):795-803.

26. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, Hopkins RO; NIH NHLBI ARDS Network. Physical and Cognitive Performance of Patients with Acute Lung Injury 1 Year after Initial Trophic versus Full Enteral Feeding EDEN Trial Follow-up Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 5, pp 567–576, Sep 1, 2013

27. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, Davies AR, O'Leary M, Solano T, Peake S; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. JAMA. 2013 May 22;309(20):2130-8.

28. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, Heighes PT, Sweetman EA, Chesher D, Pollock C, Davies A, Botha J, Harrigan P, Reade MC. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2015 Jul;41(7):1197-208.

29. Alberda C, Gramlich L, Jones NE, Jeejeebhoy K, Day A, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observation study. Intensive Care Med 2009;35(10):1728-37.

30. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003 Jun;22(3):321-36.

31. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. Nutrition. 2012 Oct;28(10):1022-7.

32. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Crit Care. 2011;15(6):R268.

33. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. Clin Nutr. 2015 Jan 28.

34. Compher C, Chittams J, Sammarco T, Nicolo M, Heyland DK. Greater Protein and Energy Intake Improves Clinical Outcomes in Critically Ill Patients with high NUTRIC Score: A Multicenter, Multinational Observational Study. (In Press).

35. Mukhopadhyay A, Henry J, Ong V, et al. Association of modified NUTRIC score with 28-day mortality in critically ill patients. Clinical Nutrition 2016. Doi:10.1016/j.clnu.2016.08.004.

36. Rosa Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, Alves M, Virella D, Heyland DK; the Portuguese NUTRIC Study Group. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients – a multicenter prospective cohort study. J Crit Care. (In press)

37. Rosa M, Heyland DK, Fernandes D, et. al. Translation and adaptation of the NUTRIC Score to identify critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy. Clinical Nutrition ESPEN 14 (2016) 31-36.

38. ~~38~~ Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, et. al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in High and Low Nutritional Risk Critically Ill Adults: Post-hoc Analysis of the PermiT trial. AJRCCM Articles in Press. Published on 02-September-2016 as 10.1164/rccm.201605-1012OC

39. ~~39~~ Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, Mehta S, McIntyre L, Solaiman O, Sakkijha MH, Sadat M, Afesh L. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. N Engl J Med 2015; 372: 2398-2408.

40. Connolly B, MacBean V, Crowley C, et al. Ultrasound for the Assessment of Peripheral Skeletal Muscle Architecture in Critical Illness: A Systematic Review. Crit Care Med 2014.

41. Tilquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerien C, Leung R, Stollery D, Karvellas CJ, Preiser JC, Bird N, Kozar R, Heyland DK. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. JPEN J Parental Enteral Nutr 2014 Sep;38(7):886-90.

42. Paris MT, Mourtzakis M, Day A, Leung R, Watharkar S, Kozar R, Earthman C, Kuchnia A, Dhaliwal R, Moisey L, Compher C, Martin N, Nicolo M, White T, Roosevelt H, Peterson S, Heyland DK. Validation of Bedside Ultrasound of Muscle Layer Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study): A Prospective Multicenter Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Mar 9. [Epub ahead of print] (PMID: 26962061)

43. Parry SM, et. al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. Journal of Critical Care 30 (2015) 1151.e9–1151.e14.

44. ~~40~~ See www.criticalcarenutrition.com for most recent version of the Canadian Critical Care Nutrition Guidelines

45. ~~41~~ Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ, Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multi-center, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). Can Med Assoc J 2004;170(2):197-204.

46. ~~42~~ Jain M, Heyland DK, Dhaliwal R et al. Dissemination of the Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support: Results of a Cluster Randomized Trial. Crit Care Med 2006;34(9):2362-99.

47. ~~43~~ Heyland DK, Murch L, Cahill N, McCall M, Muscedere J, Stelfox T et al. Enhanced protein-energy provision via the enteral route feeding protocol in critically ill patients (The PEP uP Protocol): Results of a cluster randomized trial. Crit Care Med 2013 Aug 26 (epub).

48. ~~44~~ Cahill N, Dhaliwal RD, Day A, Jiang X, Heyland DK. Nutrition therapy in the critical care setting: What is "Best Achievable" practice? An international multicenter observational study. Crit Care Med 2010 Feb;38(2):395-401.

49. ~~45~~ ~~Heyland~~ Heyland DK, Dhaliwal R, Murch L et al. The prevalence of iatrogenic underfeeding in the nutritionally 'At-Risk' critically ill patient: Results of an international, multicenter, prospective study. Clin Nutr. 2014 Jul 19. pii:S0261-5614(14)00184-8. doi: 10.1016/j.clnu.2014.07.008.

50. ~~46~~ McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb;40(2):159-211.

51. ~~47~~ Alberda C, Gramlich L, Jones NE, Jeejeebhoy K, Day A, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observation study. Intensive Care Med 2009;35(10):1728-37.

52. ~~48~~ Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. Nutrition 1999;15(6):458 – 464.

53. ~~49~~ Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, Wolman SL, Stewart S, Whitewell J, et al. (1982). Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. N Engl J Med 306, 969–972.

54. ~~50~~ Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, Savard JF, Abboud I, Tadie JM, Fagon JY. Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. British Journal of Nutrition (2009), 101, 1079–1087

55. ~~51~~ Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, **Heyland DK**, Wade CEm Bulger E, Kozar RA for the Nutrition and Rehabilitation Investigators Consortium (NUTRIC). Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. Crit Care 2013 Sept;17(5):R206.

56. ~~51~~ Paris MT, Mourtzakis M, Day A, Leung R, Watharkar S, Kozar R, Earthman C, Kuchnia A, Dhaliwal R, Moisey L, Compher C, Martin N, Nicolo M, White T, Roosevelt H, Peterson S, Heyland DK. Validation of Bedside Ultrasound of Muscle Layer Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study): A Prospective Multicenter Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Mar 9. [Epub ahead of print]

57. ~~52~~ Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia

Theodore K. Malmstrom PhD a,b, John E. Morley. JAMDA 14 (2013) 531e532

58. ~~54~~ Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-95.

59. ~~55~~ Schoenfeld DA, Bernard GR. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. Critical Care Medicine 2002; 30(8):1772-1777.

60. ~~56~~ National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, Morris A, Dong N, Rock P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012, 307(8):795-803.

61. . Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. Jama 2013;310(15):1591-1600.

62. ~~57~~ Committee for Proprietary Medicinal P. Points to consider on adjustment for baseline covariates. Statistics in Medicine. 2004;23:701-709.

63. ~~58~~ Hubbard WK. ICH: Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (FDA Docket No. 97D-0174). Federal Register. 1998;63:49583-49598.

64. ~~59~~ Kahan BC. Accounting for centre-effects in multicentre trials with a binary outcome - when, why, and how? BMC Medical Research Methodology. Feb 2014;14.

65. [60] Gray, R. J. (1988). "A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk." Annals of Statistics 16:1141–1154

66. [61] Duchateau L, Janssen P, Lindsey P, Legrand C, Nguti R, Sylvester R. The shared frailty model and the power for heterogeneity tests in multicenter trials. Computational Statistics & Data Analysis. 2002;40(3):603-620.

67. [62] Liublinska V, Rubin DB. Sensitivity analysis for a partially missing binary outcome in a two-arm randomized clinical trial. Statistics in Medicine. Oct 2014;33(24):4170-4185.

68. [63] Hollis S. A graphical sensitivity analysis for clinical trials with non-ignorable missing binary outcome. Statistics in Medicine. Dec 2002;21(24):3823-3834.

69. [64] Lan, K.K.G. and DeMets, D.L. 1983. 'Discrete sequential boundaries for clinical trials.' Biometrika, 70, pages 659-663.

70. [65] O'Brien, P.C. and Fleming, T.R. 1979. 'A multiple testing procedure for clinical trials.' Biometrics, 35, pages 549-556.

71. [66] Fine, J. P. and Gray, R. J. (1999), "A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk," Journal of the American Statistical Association, 94, 496–509

72. [67] Faden RR, Kass NE, Goodman SN, Pronovost P, Tunis S,Beauchamp TL. An ethics framework for a learning health care system: a departure from traditional research ethics and clinical ethics. Hastings Cent Rep 2013;Spec No:S16-S27.

73. [68] Faden RR, Beauchamp TL, Kass NE. Informed Consent, Comparative Effectiveness, and Learning Health Care. The New England journal of medicine 2014;370:766-8.

74. [69] Truog RD, Robinson W, Randolph A, Morris A. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? N Engl J Med 1999;340:804-7.

75. [70] Faden R, Kass N, Whicher D, Stewart W, Tunis S. Ethics and informed consent for comparative effectiveness research with prospective electronic clinical data. Med Care 2013;51:Suppl 3:S53-S57.

76. [71] Kim SYH, Miller FG. Informed Consent for Pragmatic Trials- The Integrated Consent Model. New Engl J Med 2014;370;769-72.

77. [72] Semler MW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit: The SALT Randomized Trial. AJRCCM Articles in Press. Published on 17-October-2016 as 10.1164/rccm.201607-1345OC

78. [73] Janz DR, et. al. Randomized Trial of Video Laryngoscopy for Endotracheal Intubation of Critically Ill Adults. Crit Care Med 2016; 44:1980–1987

79. [74] Semler MW, et al. Randomized Trial of Apneic Oxygenation during Endotracheal Intubation of the Critically Ill. Am J Respir Crit Care Med Vol 193, Iss 3, pp 273–280, Feb 1, 2016.

80. [75] Heyland DK, Cook D, Dodek P, Muscedere J, Day A for the Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 2006(Dec);355(25):2619-30.

81. [76] Heyland DK, Muscedere J, Wischmeyer P, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG for the Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. N Engl J Med 2013;368(16):1489-1497.