



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Modulació de la resposta inflamatòria sistèmica en nens críticament malalts després de la suplementació parenteral amb glutamina

Mònica Balaguer Gargallo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



PROGRAMA DE DOCTORAT:

Programa de Doctorat en Medicina. Facultat de Medicina. Departament d'Obstetrícia, Ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina Física. Universitat de Barcelona

AREA DE PEDIATRIA

MODULACIÓ DE LA RESPOSTA INFLAMATÒRIA SISTÈMICA EN NENS CRÍTICAMENT MALALTS DESPRÉS DE LA SUPLEMENTACIÓ PARENTERAL AMB GLUTAMINA.

TESIS PRESENTADA PER OPTAR AL GRAU DE DOCTORA EN MEDICINA PER:

MÒNICA BALAGUER GARGALLO

DIRECTORA TESI:

Dra. IOLANDA JORDAN GARCÍA

BARCELONA 2015

Aquest treball ha estat realitzat sota la direcció de la Dra. Iolanda Jordan Garcia a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques de l'Hospital Sant Joan de Déu.

La **Dra. Iolanda Jordan García**, Professora associada de Pediatria de la Universitat de Barcelona, i Metge Adjunt de Cures Intensives Pediàtriques de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

CERTIFICA:

Que Mònica Balaguer Gargallo ha realitzat sota la seva direcció el treball d'investigació que ha donat lloc a la memòria titulada “**Modulació de la resposta inflamatòria sistèmica en nens críticament malalts després de la suplementació parenteral amb glutamina**”. Aquesta memòria ha estat finalitzada i es considera apta per optar al grau de Doctor i reuneix els requisits per a la seva exposició i defensa davant el tribunal oportú.

Prof. Dra. Iolanda Jordan García

Barcelona, Setembre 2015

Doctorand: Mònica Balaguer Gargallo

Aquest treball de tesis ha rebut finançament del “Ministerio de Sanidad y Política Social”, amb identificació TRA-166, Codi d'EudraCT: 2007-003574-26.
L'import de la finançament va estar de 131.363,72 €

Als meus pares Jose i Josefa i a la Maria

Doctorand: Mònica Balaguer Gargallo

“Diguem i oblidaré. Ensenyeu-me i recordaré. Involucra’m i aprendré”

Benjamin Franklin

Agraïments

Doctorand: Mònica Balaguer Gargallo

Agraïments

Hi ha moltes persones a les que he d'agrair la realització d'aquesta tesi. Sense tots ells segur que no hagués sigut possible escriure-la:

En primer lloc voldria donar les gràcies a tothom que ha col·laborat en la realització de l'assaig clínic que ha donat lloc a la tesi:

al Servei de Farmàcia de l'Hospital Sant Joan de Déu i molt especialment al Miquel Villaronga per la seva dedicació absoluta, feina imprescindible i els mal de cap que li hem anat provocant,

al Servei de Bioquímica de l'Hospital per l'interès mostrat,

al Servei d'Immunologia per l'ajuda donada durant l'estudi,

al Servei de Gastroenterologia i Nutrició pels bons consells,

a l'Ana Álvarez que ha patit amb nosaltres tota la recollida i gestió de dades del projecte,

especialment a les Infermeres de la UCIP per ajudar a fer les coses molt fàcils, i

Doctorand: Mònica Balaguer Gargallo

a l'Esther Esteban per fer senzill el que semblava impossible.

Per altra banda agrair a dues institucions la seva confiança, una l'Hospital de Sant Pau que em va veure néixer com a metge i la segona a l'Hospital Sant Joan de Déu, que em veu créixer cada dia i en el que espero passar-m'hi molts anys.

Agraeixo molt especialment a la meva Directora, Tutora, companya i súper amiga la Dra. Iolanda Jordan, que des de el primer dia que ens vam conèixer em va estendre la mà per treballar amb ella. De fet entrar en aquella UCIP a la que no coneixia ningú i que de sobte hi hagi algú que et somrigui i et digui "hola, sóc la Iolanda Jordan, com et dius?" et fa tot una mica més fàcil. A partir de llavors hi ha hagut de tot, oi Iolanda, coses mooolt bones i d'altres no tant. Però al final ens en hem sortit i així serà sempre perquè el treball, la voluntat, la perseverança només poden portar bons fruits. He de donar-li les gràcies no només per l'alta responsabilitat en aquesta tesi, si no per l'acompanyament en moments de gran dolor, pel consell en moments d'incertesa, pel riure en moments de tristor i sobre tot per estar SEMPRE. Ets una de les persones més bones que conec.

Als meus tres Caps, el Dr. Palomeque, el Dr. Martín i el Dr. Cambra, gràcies per haver confiat en mi i haver-me aconsellat en tot moment. Al Dr. Martín i al Dr. Palomeque per haver-me donat l'oportunitat de treballar en el millor lloc possible i poder créixer tant mèdica com humanament. Al Dr. Cambra, especialment perquè va confiar amb mi des d'un primer moment i em va recolzar i potenciar quan calia.

Doctorand: Mònica Balaguer Gargallo

Als meus companys de la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques, sense els que hagués sigut impossible fer el que fem, i que fan que la feina sigui un lloc excepcional on estar. Entre tots hem fet un gran Servei amb un tracte humà exquisit.

A les “nenes” Lluïsa i Eli, amb les que juntament amb la Iolanda, riem i plorem, ens acompanyem, ens entenem i fem que els dia a dia sigui una gran festa de viure.

Al Josep Caritg, un gran mestre i amic que m’ha aconsellat tant en la feina com fora d’ella, en aquelles passejades pel parc de l’Hospital Vall d’Hebron. Josep ets un gran exemple a seguir.

A la meva gran família, Guillem, Oriol, Anna i Joan que sou la meva vida. Us agraeixo que em permeteu treure temps de vosaltres per fer aquestes coses, us agraeixo que em doneu vida, que em feu riure, que em feu enfadar, que em feu il·lusionar, que em feu patir, que em feu plorar, que em feu emocionar, que m’ensenyeu a afrontar situacions amb altres ulls, en definitiva us agraeixo que em feu viure. Sense vosaltres res tindria sentit.

Als meus sogres, Lluís i Anna M^a, per recolzar-nos sempre, tot i les males èpoques passades; sou un gran exemple per mi i per tots nosaltres.

A la Cristina per que d’alguna manera li doni molta força per seguir endavant, tot al final s’arreglarà. Al Ton per ser sempre el nen content, feliç i afectuós que és ara.

Doctorand: Mònica Balaguer Gargallo

Especialment a la MARIA, per que ens has ensenyat una manera de viure, per que et trobem a faltar cada dia i et mereixes que et dediquem tota la nostra vida, vas ser un exemple de d'alegria tot i les adversitats. M'hagués encantat que els hi haguessis ensenyat aquesta manera de viure als meus fills. T'estimem.

Per últim gràcies als meus pares, a qui els hi dec TOT. Gràcies pel vostre esforç, la vostra dedicació absoluta per que tinguéis una bona formació, per la vostra entrega total a mi i als vostres nets, per la il·lusió que teniu de veure'ns créixer sense preocupar-vos per vosaltres el mes mínim, per donar-ho tot sense preguntes, només per amor.

Índex de continguts

Índex

1. Llistat d'abreviatures i acrònims	9
2. Resum	17
3. Introducció	29
3.1. Generalitats	31
3.2. Glutamina	33
3.3. Efectes de la glutamina	35
3.3.1. Estudis en models animals	35
3.3.2. Estudis en pacients adults	37
3.3.3. Estudis en pacients pediàtrics	39
4. Justificació del projecte	41
5. Hipòtesi de treball	45
6. Objectius	49
6.1. Objectius principals	51
6.2. Objectius secundaris	52

7. Pacients i mètode	53
7.1. Disseny de l'estudi	55
7.1.1. Tipus d'estudi	55
7.1.2. Descripció de la població	55
7.1.3. Tractament de l'assaig, dosis i pauta de tractament	56
7.1.4. Selecció i retirada dels pacients	56
7.1.4.1. Criteris d'inclusió de pacients	56
7.1.4.2. Criteris d'exclusió de pacients	57
7.1.4.3. Criteris de retirada i abandonament	57
7.1.4.4. Criteris de finalització i d'interrupció	57
7.2. Variables	58
7.3. Procediment d'anàlisi de la mostra	60
7.4. Registre de pacients, monitorització i recollida de dades	61
7.5. Accés a les dades	61
7.6. Lloc i pla de treball	62
7.7. Mètodes estadístics	63
7.8. Aspectes ètics i de confidencialitat	65
7.9. Finançament de l'estudi	66

8. Resultats	69
8.1. Pacients reclutats i a estudi	71
8.2. Resultats generals, descripció de la mostra de pacients	73
8.3. Marcadors de resposta inflamatòria	75
8.3.1. Nivells de glutamina	76
8.3.2. Nivells de Heat Shock Proteïna-70	77
8.3.3. Nivells d'Interleucina 6	78
8.3.4. Nivells d'Interleucina 10	80
8.3.5. Valors de relació CD4/CD8	84
8.4. Evolució clínica dels pacients	84
8.5. Seguretat i efectes adversos	87
8.5.1. Evolució dels paràmetres bioquímics analítics	87
8.5.1.1. Estudi de la funció hepàtica	87
8.5.1.2. Estudi dels paràmetres de colèstasi	87
8.5.1.3. Estudi dels valors de l'amoní	88
8.5.2. Esdeveniments adversos	90
8.6. Monitorització de l'estudi	91

9. Discussió	93
9.1. Generalitats	95
9.2. Mostra de pacients	96
9.3. Valors de Glutamina	98
9.4. Valors de Heat Shock Proteins-70	100
9.5. Estudi de la resposta inflamatòria	101
9.5.1. Valors d'Interleucina 6	101
9.5.2. Valors d'Interleucina 10	102
9.5.3. Valors de CD4/CD8	103
9.6. Evolució clínica dels pacients	104
9.7. Seguretat i esdeveniments adversos	105
9.8. Limitacions	107
10. Conclusions	109
11. Annexos	115
11.1. Annex 1: Indicacions de Nutrició Parenteral	117
11.2. Annex 2: Aleatorització dels pacients. Llistats de Randomització.	121

11.3.	Annex 3: Composició Dipeptiven®	125
11.4.	Annex 4: Composició de les diferents nutricions Parenterals	126
11.5.	Annex 5: Composició de la nutrició parenteral segons ESPGHAN i ESPEN	129
11.6.	Annex 6: Quadern de recollida de dades	132
11.7.	Annex 7: Consentiment informat	174
11.8.	Annex 8: Pressupost sol·licitat	176
11.9.	Annex 9: Autorització Comitè Ètic Investigació Clínica	178
11.10.	Annex 10: Autorització Ministerial	181
11.11.	Annex 11: Publicació	187
12.	Bibliografia	195

Abreviatures i Acrònims

1. Llistat d'acrònims i abreviatures

Per ordre d'aparició en el text:

Gln	Glutamina
aa	Aminoàcid
HSP	Heat shock proteins
UCIP	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
NPT	Nutrició Parenteral Total
TPN	Total Parenteral Nutrition
NPS	Nutrició parenteral Standard
NPS + Gln	Nutrició parenteral Standard + Glutamina
PRISM-II	Pediatric Risk Score of Mortality
IL	Interleucina

h	hores
SIRS	Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica
CD	Limfòcit T
MPO	Mieloperoxidasa
Th	limfòcits T col·laboradors
UCI	Unitat Cures Intensives
ev	endovenós
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
AST	Aspartat aminotransferasa
ALT	Alanina aminotransferasa
GGT	Gamma glutamiltransferasa
FA	Fosfatasa alcalina
PCR	Proteïna C Reactiva

Kcal	Kilocalories
Kg	Kilograms
HC	Hidrats de carboni
CDC	Center for Disease Control
ACCP	American College of Chest Physicians
SCCM	Society of Critical Care Medicine
FC	Freqüència cardíaca
FR	Freqüència respiratòria
TA	Tensió arterial
VM	Ventilació mecànica
UK	United Kingdom
ELISA	Enzimoimmunoassaig
ICHE	Investigació clínica humana
BPC	Bona pràctica clínica
CRD	Quadern de recollida de dades

CEIC	Comitè d'ètica i investigació clínica
CI	Consentiment informat
OMS	Organització mundial de la Salut
AEMPS	Agencia Española del medicamento y productos Sanitarios
IQR25-75	Rang inter quartil
ECMO	Oxigenació per membrana extra corpòria
CRO	Companyia d'Investigació per Contracte
AAG	Esdeveniment advers greu
AC	Assaig Clínic
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
SIGNET	Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial
CO ₂	Diòxid de Carboni
Glu	Glutamat

Resum

2. Resum

En condicions d'estrès pot existir un dèficit relatiu de glutamina (Gln). Aquesta actua com a font energètica i en la protecció cel·lular, activant l'expressió de les "Heat Shock Proteins" (HSP). Disminucions en la seva concentració mitja provoquen una alteració en la regulació inflamatòria. La seva suplementació estimula mecanismes de mort bacteriana i disminueix l'explosió citotòxica.

Objectius: Determinar la resposta inflamatòria en els pacients pediàtrics suplementats amb Gln parenteral respecte els que reben nutrició estàndard. Valorar la morbi-mortalitat.

Metodologia: Estudi prospectiu, a doble cec i aleatoritzat amb blocs balancejats. Es van recollir mostres analítiques i dades de la història clínica dels pacients ingressats en la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP) de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Criteris d'inclusió: pacients (1 mes – 14 anys), que van requerir nutrició parenteral (NPT), afectes d'infeccions sistèmiques o focals greus, i post operats cirurgia major abdominal. Criteris d'exclusió: pacients

amb patologia prèvia de base i derivats d'altres centres amb evolució clínica de més de 48 h. Aleatorització en dos grups: **Grup 1** o grup experimental al que es va administrar una solució d'aminoàcids (Aminopaed® o Vamin®) i es va suplementar amb Gln (Dipeptiven®), anomenat NPS + Gln. **Grup 2** o grup control al que es va administrar una solució d'aminoàcids (Aminopaed® o Vamin®) no suplementada, anomenat NPS. Es van recollir 73 pacients en cada grup. Les variables a estudi van ser: edat; sexe; Pediatric Risk Score of Mortality II (PRISM-II) a l'ingrés; malaltia actual; nivells de limfòcits CD4, CD8 i CD4/CD8; valors d'interleuquines (IL) IL-6, IL-10 i de HSP-70 a les 0 hores (h) a les 48h al cinquè dia; i presència de sobre infecció, fallida multi orgànica i mortalitat.

Resultats: Els nivells de Gln no van mostrar diferències entre els grups. El dia 5, els pacients del grup experimental presentaren nivells d'HSP-70 significativament superiors que el grup control (68,6 vs 5,4, $p = 0,014$). En tots dos grups, els nivells d'IL-6 van tenir un descens significatiu des de el dia 0 al dia 5 (NPS: 42,24 vs 9,39, $p < 0,001$; NPS + Gln: 35,20 vs 13,80, $p < 0,001$), però tan sols en el grup experimental va existir un descens significatiu entre el dia 2 i el dia 5 (13,80 vs 10,55, $p = 0,013$). Els nivells d'IL-10 no van variar durant les visites excepte en el grup control entre el dia 0 i el dia 2 (9,55 vs 5,356, $p < 0,001$). Al final de l'estudi no s'observaren diferències significatives entre els grups referent a l'estància en UCIP o a l'estància hospitalària, tot i que va haver una menor estada a intensius en els pacients suplementats amb Gln. No es van detectar efectes

adversos en cap grup.

Conclusions: La suplementació amb Gln en pacients crítics contribueix al manteniment de majors nivells d'HSP-70, durant més temps. Aquesta suplementació no influeix en els nivells d'IL-10 i no mostra disminució significativa dels nivells d'IL-6. La Gln podria disminuir la estada en la UCIP.

Resumen

En condiciones de estrés puede existir un déficit relativo de glutamina (Gln). Esta actúa como fuente energética y en la protección celular, activando la expresión de las "Heat Shock Proteins" (HSP). Disminuciones de su concentración media provocan una alteración de la regulación inflamatoria. La suplementación estimula mecanismos de muerte bacteriana y disminuye la explosión citotóxica.

Objetivos: Determinar la respuesta inflamatoria en los pacientes pediátricos suplementados con Gln parenteral respecto los que reciben dieta estándar. Valorar la morbi-mortalidad.

Metodología: Estudio prospectivo, a doble ciego y aleatorizado con bloques balanceados. Se recogieron muestras analíticas y datos de la historia clínica de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Criterios de inclusión: pacientes (1 mes – 14 años), que requirieran nutrición parenteral (NPT), afectados de infecciones sistémicas o focales graves, y post operados de cirugía

mayor abdominal. Criterios de exclusión: pacientes con patología previa de base y derivados de otros centros con evolución clínica de más de 48 h. Aleatorización en dos grupos: **Grupo 1** grupo experimental: se administró una solución de aminoácidos (Aminopaed® o Vamin®) y se suplementó con Gln (Dipeptiven®), denominado NPS + Gln. **Grupo 2** grupo control: se administró una solución de aminoácidos (Aminopaed® o Vamin®) no suplementada, denominado NPS. Se recogieron 73 pacientes en cada grupo. Variables: edad; sexo; Pediatric Risk Score of Mortality II (PRISM-II) al ingreso; enfermedad actual; niveles de linfocitos CD4, CD8 i CD4/CD8; valores de interleuquinas (IL), IL-6, IL-10 y HSP-70 a las 0 horas (h), las 48 h y al quinto día; y presencia de sobreinfección, fallo multi orgánico y mortalidad.

Resultados Los niveles de Gln no mostraron diferencias entre los grupos. El día 5, los pacientes del grupo experimental presentaron niveles de HSP-70 significativamente mayores que el grupo control (68,6 vs 5,4, $p = 0,014$). En ambos grupos, los niveles de IL-6, tuvieron un descenso significativo desde el día 0 al día 2 (SPN: 42,24 vs 9,39, $p < 0,001$; SPN + Gln: 35,20 vs 13,80, $p < 0,001$), pero tan solo en el grupo experimental existió un descenso significativo entre el día 2 y el día 5 (13,80 vs 10,55, $p = 0,013$). Los niveles de IL-10 no variaron durante las visitas excepto en el grupo control entre el día 0 y el día 2 (9,55 vs 5,356, $p < 0,001$). Al final del estudio no se observaron diferencias significativas entre los grupos referente a la estancia en UCIP o a la estancia hospitalaria,

aunque hubo una menor estancia en los pacientes suplementados con Gln. No se detectaron efectos adversos en ningún grupo.

Conclusiones: El suplemento con Gln en pacientes críticos contribuye a mantener mayores niveles de HSP-70 durante más tiempo. Dicha suplementación no influye en los niveles de IL-10 y no muestra disminución significativa en los niveles de IL-6. La Gln podría disminuir la estancia en la UCIP.

Summary

In a stress situation, there is a Glutamine (Gln) deficit owing to an increase in its consumption as much as a decrease of its availability. This amino acid acts as a source of energy and also intervenes in the cellular and tissue protection activating the Heat Shock Proteins (HSP) expression. The Gln average concentration value is associated with a fall in immune response. It has been also proved that, if a supplement of Gln is added, it stimulates the mechanisms of bacteria death and diminishes the cytotoxic response.

Objectives: To determine if there exist differences in the inflammatory response in seriously ill patients who received Gln supplemented nutrition with regard to those who received standard nutrition. To evaluate the patient clinical response and mortality.

Methodology: It was a prospective, interventional, double blind, randomized and stratified clinical trial. Collection of samples and data for patients admitted at the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the “Sant Joan de Déu” Hospital in Barcelona. Inclusion criteria: Patients (1 month to 14 years) who require parenteral nutrition, with one of the following diagnosis: Systemic or local infection and Major abdominal surgery. Exclusion criteria: patient with prior illnesses and

patients coming from other centers with more than 48 hours clinical evolution. Sample selection: **Group 1:** Standard total parenteral nutrition (NPS) (Aminopaed® o Vamin®) and Gln perfusion (Dipeptiven®), denominated NPS + Gln. **Group 2:** Standard total parenteral nutrition (Aminopaed® o Vamin®) without Gln, denominated NPS. It will be necessary to include 73 experimental units in the reference group and 73 units in the experimental group. Variables: Age; sex; Pediatric Risk Score of Mortality (PRISM-II) score at admission; illness cause for the admission; CD4, CD8 i CD4/CD8 lymphocyte levels; determination at 0 hours (h), 48 h and 5th day of Interleukins(IL), IL-6, IL-10 and HSP-70; and infection complication, multiorganic failure and death.

Results: Gln levels failed to show statistical differences between groups. At day 5, patients in the experimental group had significantly higher levels of HSP-70 as compared with the control group (68.6 vs 5.4, $p = 0.014$). In both groups, IL-6 levels showed a remarkable descent from baseline and day 2 (SPN: 42.24 vs 9.39, $p < 0.001$; SPN + Gln: 35.20 vs 13.80, $p < 0.001$) but only the treatment group showed a statistically significant decrease between day 2 and day 5 (13.80 vs 10.55, $p = 0.013$). Levels of IL-10 did not vary among visits except in the SPN between baseline and day 2 (9.55 vs 5.356, $p < 0.001$). At the end of the study, no significant differences between groups for PICU and hospital stay were observed. Although there was a shorter stay in the supplemented patients. No adverse events were detected in any group.

Conclusions: Gln supplementation in critically-ill children contributed to maintain high HSP-70 levels for longer. Glutamine supplementation had no influence on IL-10 and failed to show a significant reduction of IL-6 levels. The Gln could reduce PICU stay.

Introducció

3. Introducció

3.1. Generalitats

Tota lesió tissular desencadena canvis metabòlics i hemodinàmics que reben el nom de Síndrome de Resposta Inflammatory Sistèmica (SIRS). Aquest terme engloba la resposta inespecífica de l'hoste en front a una lesió de diferents etiologies (trauma, infecció, inflamació, hipoperfusió, cremats...); noxes que a més tenen la capacitat d'induir l'aparició d'un estat d'estrès metabòlic.

Durant aquest l'estrès metabòlic s'activen una sèrie de mediadors com hormones (cortisol, catecolamines, glucagó i hormona del creixement) i citocines com el factor de necrosis tumoral i les interleucines (IL) IL-6 i IL-8, que poden induir alteracions fisiològiques i metabòliques en diferents òrgans i sistemes. La resposta fisiològica té per objectiu incrementar la cessió d'oxigen als teixits, en un context d'augment de la demanda; i la resposta metabòlica, que és conseqüència de l'acció d'hormones contrareguladores, té com a principal objectiu produir l'energia necessària que permeti sostenir les funcions vitals, la resposta inflamatory, la funció immunològica i la reparació tissular. Per això es necessària la mobilització de substrats cap a àries amb elevades demandes metabòliques

com són el fetge, ferides i cèl·lules mononuclears. El nitrogen corporal provinent del múscul esquelètic, el teixit connectiu i de l'intestí, constitueixen la principal font de substrats. La resposta metabòlica, que inicialment constitueix un mecanisme de defensa en front la lesió pot, depenent de la seva severitat i duració, arribar a convertir-se en un factor negatiu, ja que en situacions extremes pot conduir a una depleció proteica molt important que incrementi, possiblement, la morbimortalitat.

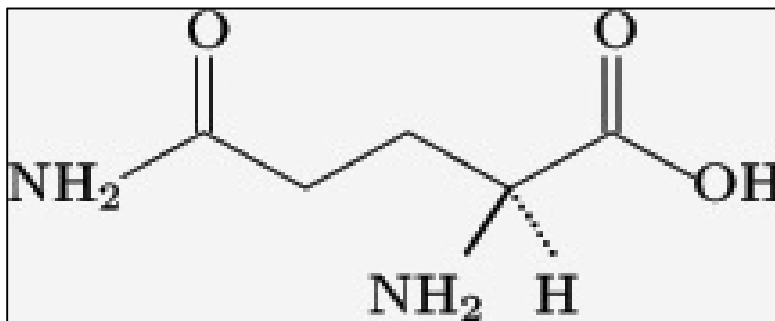
L'organisme ha desenvolupat un sistema de defensa que li permeti mantenir la viabilitat cel·lular en diferents situacions d'estrès. Aquest sistema es denomina Heat Shock Proteïna (HSP). Esta format per proteïnes sintetitzades per les cèl·lules en front estímuls estressants per mantenir la homeòstasis proteica intracel·lular. Els mecanismes pels que aquestes noxes tenen capacitat d'estimular la cèl·lula no es coneixen totalment, però la majoria d'elles ho fan per la generació de radicals lliures d'oxigen que induïrien la síntesi de un Heat shock factor que actua sobre el genoma i estimula la síntesi d'aquestes.

En els darrers anys s'han estudiat i publicat extensament sobre diferents factors, entre ells la glutamina (Gln), que poden modular la resposta inflamatòria dels pacients crítics, disminuint d'aquesta manera la repercussió que aquesta té i l'evolució a fallida multi orgànica.

3.2. Glutamina

La Gln és l'aminoàcid (aa) més abundant de l'organisme (Figura 1). Es sintetitza primàriament en el múscul esquelètic i és un aa no essencial que es produeix en la quantitat suficient en estats de salut. Els nivells plasmàtics es situen per sobre de 0,6 mmol/L, i el 50 % es troba de forma lliure en plasma (1).

Figura 1. Estructura molecular de la Gln.



Aquest aa no només actua com a font energètica sinó que està implicat en la síntesis d'altres aminoàcids, nucleòtids, àcids nucleics, sucres, amines, proteïnes i diferents molècules biològicament actives (2). Altres funcions són: el manteniment de l'homeòstasi interna de l'equilibri àcid base, la síntesi d'urea, la gluconeogènesi, la neurotransmissió, i en la diferenciació i proliferació cel·lular. Al mateix temps, és el principal substrat energètic de les cèl·lules de proliferació ràpida (enteròcits) i de múltiples cèl·lules mediadores de la immunitat (macròfags,

monòcits i limfòcits). Intervenen també en la protecció cel·lular i dels teixits activant l'expressió de les HSP (3).

En cultius cel·lulars s'ha observat que uns valors de la concentració mitja de Gln per sota de 0,5 a 0,125 mmol/L provoquen una reducció de la síntesi d'àcid ribonuclèic del 25%. En cultius de monòcits la disminució de la concentració mitja de Gln s'associa amb una disminució de la expressió de l'antigen-DR i un significatiu descens de la adenosina trifosfat cel·lular. També s'ha constatat que, si s'afegeix un suplement de Gln a cultius de limfòcits aquests estimulen los mecanismes de mort bacteriana disminuint in vitro la resposta citotòxica de la sèpsia o en pacients cremats (4).

En situacions d'estres existeix, a més, un dèficit de Gln tant per augment en el consum com per una disminució de la seva disponibilitat (5,6). Existeixen diversos articles en els que s'evidencia una disminució de la taxa de mortalitat, de les complicacions i un augment de la supervivència als 6 mesos, en pacients adults ingressats en una unitat de cures intensives que van rebre suplementació parenteral amb Gln, comparats amb aquells als que se'ls administrà una nutrició parenteral (NPT) estàndard (7,8,9).

3.3. Efectes de la Glutamina

En els darrers anys s'han realitzat nombrosos estudis amb la finalitat de determinar l'efecte de la Gln en l'evolució dels pacients críticament malalts, tant en l'administració per via enteral com parenteral. Aquests treballs s'han realitzat en animals i en humans, principalment en adults. Malgrat això, la bibliografia en l'edat pediàtrica es molt escassa. Esta basada en l'ús de Gln com suplement dietètic principalment en pacients afectes de malalties neoplàsiques i inflamatòries intestinals. També s'han estudiat com a suplement en pacients nounats prematurs però hi ha molt pocs estudis en pacients crítics pediàtrics.

3.3.1. Estudis en models animals

Sobre l'acció antiinflamatòria d'aquest aa existeixen estudis en animals (ratolins) en els que s'induïa una sèpsia d'origen entèric (per lligadura del cec i punció) i s'administrava posteriorment una dieta suplementada amb Gln. La resposta inflamatòria s'avaluava mitjançant la presència en plasma de molècules d'adhesió, l'expressió de CD11a/CD18 en limfòcits, l'expressió de CD11b/CD18 en limfòcits polimorf nuclears i l'activitat de la mieloperoxidasa (MPO) (10); altres treballs quantificaven aquesta activitat mesurant l'expressió d'IL-6, IL-4 i interferó-gamma en diferents òrgans i la producció de citocines Th1/Th2 en limfòcits (11). En altres publicacions es va mesurar l'efecte de la Gln amb la disminució de la

resposta inflammatòria a nivell de citocines i de les vies que mesuraven la resposta antiinflammatòria de la Gln en el pulmó (12). En tots aquests estudis es va concloure que els ratolins que van rebre el suplement de Gln presentaren menor resposta inflammatòria, amb menor nombre de complicacions clíniques.

El grup de Wischmeyer va demostrar, en un model d'endotoxèmia en rates, que l'administració de Gln endovenosa regulava l'expressió d'HSP-70 en múltiples òrgans (13) i augmentava els nivells sèrics d'HSP-70, amb una disminució concomitant de la mortalitat (14).

En el 2005 es va publicar un assaig randomitzat i controlat en ratolins. S'estudiaven els nivells d'HSP-70, HSP-25 i factor 1 de fosforilació d'HSP a nivell pulmonar i la presència histopatològica de lesió pulmonar després de provocar una sèpsia per lligadura cecal i punció. Es comparava l'ús endovenós de Gln o sèrum fisiològic. El resultat va mostrar un augment del factor 1 de fosforilació, d'HSP-70, d'HSP-25, disminució de lesió pulmonar histopatològica i una disminució significativa de la mortalitat (15).

En el 2006 es van publicar alguns estudis sobre la utilització de la Gln. Sobre models animals es va estudiar l'efecte de la suplementació de Gln sobre la barrera intestinal de conills amb shock hemorràgic. En aquests es provocava el shock retirant sang de l'arteria femoral; es randomitzaven en tres grups (control, baixa dosis de Gln i alta dosis de Gln), es mesurava el nivell de diaminooxidasa i IL- 8 en sang i en ili terminal i es feia un estudi histològic. El resultat mostrà una menor resposta inflammatòria i oxidativa en els conills que van rebre suplement amb

Gln (16). Un segon estudi en rates mesurà l'efecte del dipèptid Arginina–Gln sobre els nivells de factor de creixement de cèl·lules endotelials en cultius de cèl·lules pigmentaries de retina i la neovascularització induïda per l'oxigen concloent que disminueix amb la administració d'aquest dipèptid (17).

3.3.2. Estudis en pacients adults

En el 2005, aquest grup va publicar un estudi randomitzat, controlat i a doble cec, en el que s'administrava Gln parenteral a un grup de pacients amb politraumatisme, ingressats en una Unitat de Cures Intensives (UCI) d'adults i es mesuraven els nivells d'HSP-70 en sang. Es va observar un augment significatiu d'HSP-70 i una menor estància en UCI en el grup que va rebre Gln respecte el grup control (18). Segons Wischmeyer, la Gln actuava neutralitzant l'estrès oxidatiu per augment de la glutatión peroxidasa, pel que preserva la funció metabòlica de l'òrgan o sistema; a més atenuava l'expressió de la nítric sintetasa en alguns teixits. D'aquesta forma la Gln seria un potent agent anti-inflamatori amb capacitat per reduir la producció de citocines inflamatòries. El mecanisme d'acció de la Gln seria mitjançant l'activació de les HSP (19).

Com s'ha comentat amb anterioritat, la Gln és el principal nutrient de l'enteròcit. La disminució produeix alteracions en la funció d'aquestes cèl·lules, alterant la seva capacitat per actuar com a barrera intestinal. En l'any 2004 es va avaluar aquest efecte de la Gln amb la presència d'endotoxines plasmàtiques en

pacients cremats després d'una exèresi cutània. Els resultats mostraren una disminució tant de la permeabilitat intestinal (mesurada com ratio lactulosa/manitol) com en els nivells d'endotoxines en plasma (20). En el Critical Care Medicine de Maig del 2005 es publicà un article de revisió sobre permeabilitat intestinal, translocació bacteriana i l'acció de la Gln. La conclusió fou que l'administració de Gln millorava el pronòstic de pacients crítics donat que mantenia la barrera intestinal íntegra, reduint el nombre d'infeccions (21). En aquest mateix article, Wischmeyer realitzà un comentari on posà en dubte el mètode utilitzat per a la mesura de la permeabilitat intestinal en els pacients crítics, però continuà apostant a favor de que aquesta permeabilitat podia estar alterada com a part de les lesions del pacient crític (19).

En d'altres estudis s'ha revisat l'efecte de l'administració de Gln sobre la disminució del nombre d'infeccions en pacients crítics, dels dies d'estància mitja a UCI i de la menor resistència a la insulina. Tots foren estudis prospectius, randomitzats y aleatoritzats en pacients adults (amb un grup al que s'administra Gln i un altre control amb dieta estàndard), ingressats en una UCI per politraumatisme, grans cremats o cirurgia major abdominal (9,22,23,24,25,26,27,28).

Respecte a l'efecte de la Gln en l'evolució de les pancreatitis agudes s'ha observat una milloria en els paràmetres inflamatoris, en les complicacions infeccioses, en l'estància a UCI i en la mortalitat (29,30). Són assaigs clínics

randomitzats en els que es compara la NPT estàndard amb NPT amb suplement de Gln.

Els pacients crítics presenten augment del catabolisme proteic amb nivells disminuïts de Gln en múscul (determinats per biòpsia). En aquestes condicions aquest aa es converteix en essencial (31). S'han realitzat estudis per valorar l'efecte de l'administració de Gln sobre el catabolisme mitjançant l'ús d'isòtops estables d'aa, observant-se un augment de la síntesi de múscul esquelètic i del flux de Gln cap al múscul (32).

Schulman va revisar una població extensa de pacients adults traumàtics amb ingrés en una UCI en un període de 3 anys. Se'ls va administrar una de les tres dietes definides (estàndard, suplementada amb Gln o dieta immunomodulada) sense que s'evidenciaren diferències entre ells (33,34).

3.3.3. Estudis en pacients pediàtrics

En població pediàtrica s'ha assajat l'ús de suplement de Gln en la dieta de nou nats de molt baix pes per valorar la millora de la tolerància enteral i de la morbiditat infecciosa. En uns no es produïren millores de la tolerància enteral però sí va haver disminució de les complicacions infeccioses en els nounats que es van suplementar amb Gln (35,36). En altres estudis no es van trobar diferències en la mortalitat, la tolerància i la disminució de les complicacions infeccioses (37). Una

revisió de la Cochrane del 2005 va concloure que els suplementes amb Gln no conferien beneficis clínics en aquest tipus de pacients (38).

Un altre factor estudiat en pacients crítics fou la activitat oxidativa mesurada com activitat de diaminooxidasa i contingut de D-lactat (39). S'ha seguit estudiant la protecció en front d'infeccions en pacients crítics i la disminució de la resistència insulínica (23,24,33,40,41). S'han observat resultats contradictoris requerint-se nous estudis.

Les dosis que s'utilitzaren en els diferents estudis oscil·laren de 0,23–0,5 g/Kg/dia fins 4-8 ó 21 g/dia. Dosis més elevades s'indicaren en casos de malalties inflamatòries cròniques com el Crohn i quan eren administrades per via enteral. Els intervals de temps foren de 6 fins 12 dies com suplement de la NPT i de 28 dies en la nutrició enteral. Segons una revisió d'estudis publicada en 2004 en Clinical Nutrition Supp on es comparen diferents dosis, la més utilitzada fou 0,5 g/Kg/dia del dipèptid N(2)–L–alanil–L–Gln (0,35 g/kg/dia de Gln), i es demostrà el benefici de la suplementació amb dosis altes del dipèptid (0,5 g/Kg/dia) (42).

Justificació del projecte

4. Justificació del projecte

Està descrit que el pacient crític, per la seva situació de gravetat, presenta una SIRS on les concentracions de molècules pro-inflamatòries són elevades i les molècules inhibidores, tant de la lesió tissular com de la inflamació, estan disminuïdes. Existeix doncs en aquests malalts un desequilibri inflamatori.

En aquestes circumstàncies sembla existir un dèficit de Gln degut a dos motius. Per una banda s'ha constatat un augment del consum de Gln i, per altre, una disminució de la disponibilitat de la mateixa, pel que seria previsible que els nivells de Gln en sang serien baixos.

No es disposa d'estratègies òptimes per ajudar a modular aquesta resposta inflamatòria descontrolada del malalt crític. Una via de tractament podria ser la suplementació de la nutrició parenteral amb Gln.

El fet que alguns estudis hagin observat una milloria de l'evolució dels pacients complicats als que se'ls suplementa amb Gln, primer en animals i després en població adulta, justificaria analitzar els efectes que aquest aa podria tenir en la modulació de la resposta inflamatòria en pacients crítics pediàtrics. Si els efectes fossin semblants a la bibliografia existent, aquesta suplementació amb

Gln implicaria que aquest efecte immunomodulador, comportés una disminució del número d'infeccions, de la necessitat de suport ventilatori i d'inotròpics, de l'estada en intensius i hospitalària i de la mortalitat.

Els efectes secundaris de l'administració de Gln haurien de ser mínims o inexistents.

Hipòtesi de treball

5. Hipòtesi de treball

L'administració de suplementes de Gln a la NPT dels pacients crítics provocaria un increment dels nivells de Gln en sang, de forma que aquest aa estaria normalitzat en situació d'estrès, o fins i tot augmentat en sang.

La Gln, per la seva acció immunomoduladora, actuaria equilibrant la resposta inflamatòria desproporcionada que presenten els malalts crítics.

La seva administració provocaria una disminució de l'estrès oxidatiu per augment de les HSP-70, i una compensació de la SRIS. La suplementació de la NPT amb Gln comportaria una disminució dels valors d'IL pro-inflamatòries com la IL-6, que en els pacients crítics estaria incrementada; i un increment de les IL anti-inflamatòries, com la IL-10, que frenarien una pro-inflamació exagerada. La Gln podria modificar la proporció de limfòcits T.

La immunomodulació que generaria la suplementació de Gln a la NPT dels pacients pediàtrics crítics, podria comportar una milloria a nivell clínic, amb una disminució de les infeccions nosocomials, de la necessitat de suport ventilatori i d'inotrópics, una disminució dels dies d'estada en intensius i en hospitalització general, i una disminució de la mortalitat.

La suplementació de Gln no causaria efectes secundaris rellevants.

Objectius

6. Objectius

Els objectius de l'estudi foren:

6.1. Objectius principals:

- 6.1.1. Objectivar els valors de Glutamina en els pacients crítics pediàtrics amb síndrome de resposta inflamatòria sistèmica.
- 6.1.2. Analitzar si existeixen diferències en els valors de Glutamina entre els pacients crítics pediàtrics amb suplement de Glutamina en la nutrició parenteral i els que no es suplementen.
- 6.1.3. Determinar si la suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics comporta un increment de les Heat Shock Protein, com a conseqüència d'una disminució de l'estrès oxidatiu.
- 6.1.4. Determinar si la suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics comporta una modulació de la resposta inflamatòria sistèmica, amb respecte a les xifres d'interleucina 6 i d'interleucina 10.

6.2. Objectius secundaris:

- 6.2.1. Valorar si la suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics comporta diferències en la resposta clínica, en relació a l'aparició d'infecció nosocomial, de la necessitat de suport ventilatori i d'inotròpics, i de la duració de l'estada a intensius i en hospitalització.
- 6.2.2. Analitzar si la suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics comporta diferències en la mortalitat.
- 6.2.3. Analitzar els possibles efectes secundaris de la suplementació amb Gln.

Pacients i mètode

7. Pacients i mètode

7.1. Disseny de l'estudi

7.1.1. Tipus d'estudi:

Es va dissenyar un assaig clínic en fase IV, comparatiu, prospectiu, controlat, randomitzat, a doble cec i d'intervenció, en el que s'administraren suplementes de Gln parenteral versus placebo.

7.1.2. Descripció de la població:

Es van incloure pacients entre 1 mes i 14 anys que requerien NPT segons els criteris estandarditzats de la UCIP (ANNEX 1) i que ingressessin per infecció sistèmica o local, o per ser post-operats de cirurgia major abdominal.

7.1.3. Tractament de l'assaig, dosis i pauta de tractament:

Els pacients que compliren els criteris d'inclusió i que acceptaren signar el consentiment informat a participar en l'estudi s'aleatoritzaren en dos grups (ANNEX 2):

- **Grup 1** com a grup experimental, als que s'administrà una solució d'aminoàcids (Aminopaed[®] o Vamin[®]) i es suplementà amb Gln (Dipeptiven[®]) (ANNEX 3), denominats NPS + Gln.
- **Grup 2** com a grup control que se'ls administrà una solució d'aminoàcids (Aminopaed[®] o Vamin[®]) (ANNEX 4) no suplementada, denominats NPS.

La dosis de Dipeptiven[®] van ser de 0,5 g/kg/dia (0,33 g/kg/dia Gln) via endovenosa (ev) durant els 5 primers dies de NPT.

S'administraren les proteïnes segons les recomanacions ESPGHAN y ESPEN (ANNEX 5).

7.1.4. Selecció i retirada dels pacients

7.1.4.1 Criteris d'inclusió de pacients:

Pacients entre 1 mes i 14 anys que requeriren NPT segons els criteris de la nostra UCIP (ANNEX1) i que compliren un dels següents diagnòstics: Infecció sistèmica o local, i post operats de cirurgia major abdominal.

7.1.4.2 Criteris d'exclusió de pacients:

- No consentiment del tutor.
- Pacients amb malalties de base prèvies com insuficiència renal o hepàtica, malaltia inflamatòria intestinal, o malalties reumàtiques).
- Disfunció hepàtica lleu l'ingrés (hepatitis, colòstasis...)
- Pacients provinents d'altres centres amb evolució clínica superior a 48 hores.
- Pacients menors d'un mes de vida i majors de 14 anys.

7.1.4.3 Criteris de retirada i abandonament:

- Necessitat de retirar NPT durant més de 24 h.
- Necessitat de reduir infusió de NPT per hiperglucèmia.
- Violació del protocol d'estudi.
- Retirada del consentiment informat.

Els pacients amb retirada o abandonament del protocol es van excloure de l'estudi.

7.1.4.4 Criteris de finalització i d'interrupció:

La finalització o interrupció de l'estudi es donaria en el cas d'observar-se alteracions relacionades amb l'administració de Gln.

7.2. Variables:

Es van recollir les següents variables a estudi:

- Edat.
- Sexe.
- Pediatric Risk Score for Mortality II (PRISM-II).
- Malaltia que motiva l'ingrés.
- Determinació a les 0 h, 48 h i 5^è dia (abans de 1^a infusió, i al segon i al 5^è dia d'infusió) de:
 - ✓ Nivells de Gln en sang.
 - ✓ HSP-70 com factor inhibidor de lesió cel·lular.
 - ✓ IL-6 com factor estimulador de la reacció inflamatòria.
 - ✓ IL-10 com factor inhibidor de la reacció inflamatòria.
 - ✓ CD4, CD8 i CD4/CD8 com a resposta immunitària cel·lular.
 - ✓ Proteïna C reactiva (PCR).
- Determinació diària dels nivells de:

- ✓ Amoni.
 - ✓ Funció hepàtica: aspartat aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA).
 - ✓ Electròlits (sodi, potassi, calci).
 - ✓ Osmolaritat sèrica.
 - ✓ Equilibri àcid - base en sang.
- Dades nutricionals:
- ✓ Dies totals de NPT.
 - ✓ Quilocalories (Kcal) per quilogram (Kg) de pes i dia.
 - ✓ Aa per Kg de pes i dia.
 - ✓ Lípids per Kg de pes i dia.
 - ✓ Hidrats de carboni (HC) per Kg de pes i dia.
- Evolució clínica:
- ✓ Presència d'infecció nosocomial prèvia a l'alta segons criteris del Center for Disease Control (CDC).
 - ✓ Presència de criteris de fallida multi-orgànica (The Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians (ACCP) / Society of Critical Care Medicine (SCCM)).
 - ✓ Necessitat de ventilació mecànica (VM)
 - ✓ Necessitat d'inotròpics

- ✓ Duració estada UCIP i hospital
- ✓ Mort

7.3. Procediment d'anàlisi de la mostra de sang

Les concentracions plasmàtiques de Gln es van analitzar per cromatografia d'intercanvi iònic i derivatització amb ninhidrina (alphaplus, Biochrom30 amino acid analyzer[®], Pharmacia Biotech UK).

Els nivells d'IL-6 i IL-10 es determinaren per mitjà d'un assaig immunomètric quimioluminiscent marcat amb enzim en fase sòlida de Siemens (LK6P1[®] i LKXP1[®], respectivament).

Les HSP-70 foren quantificades per un kit d'enzimoimmunoassaig (ELISA) d'alta sensibilitat de Enzo Life[®] (ADI-EKS-715).

Els valors de referència de tots aquests tests van ser analitzats segons els procediments i dades de les cases comercials.

Les poblacions limfocitàries (CD4 i CD8) es van determinar mitjançant citometria de flux multi paramètrica en sang sencera. Les mostres foren obtingudes amb BD (Becton Dickinson[®]) multitest reactius de 4-6 colors i les dades foren analitzades en un citòmetre FACSCalibur[®] i FACSCanto[®] amb el BD Multiset Software[®] i BD FACS Canto[®] clinical software respectivament.

7.4. Registre de pacients, monitorització i recollida de dades

Els pacients van ser registrats pel coordinador de l'estudi, prèvia verificació de compliment de tots els criteris d'inclusió. Es va designar una empresa encarregada de monitoritzar l'estudi per assegurar que es compleixen amb els principis de bona pràctica clínica (BPC) en investigació clínica humana (ICHE6). Cada pacient disposava d'un quadern de recollida de dades (CRD) (ANNEX 6) on constaven les dades demogràfiques, les variables a estudi, així com els possibles efectes secundaris.

Es van realitzar visites de control per part de l'empresa de monitorització. Una vegada finalitzat el període de seguiment de cada pacient les dades dels quaderns es van introduir en una base de dades anònima, validada, amb accés restringits per nivell d'usuari, prevista de filtres de detecció de inconsistències i amb traçabilitat de les dades fins el tancament final de la mateixa.

7.5. Accés a les dades

Les dades d'accés i dels pacients van estar i estan disponibles per a tots els facultatius implicats en l'estudi així com pels membres del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) i les autoritats sanitàries pertinents. En el moment

actual es troben emmagatzemades en un magatzem extern, sota les mesures de control habituals en els assajos clínics.

7.6. Lloc i pla de treball

Es va realitzar la recollida de mostres i de dades dels pacients ingressats en la UCIP de l'Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat, Barcelona. Prèvia firma del consentiment informat (CI) pel tutor legal del pacient.

El pla de treball fou:

- Inici de recollida de pacients i introducció de dades: 20 abril 2010
- Període d'estudi:
 - ✓ Període de seguiment de cada pacient: 1 mes
 - ✓ Conclusió de la base dades: Novembre 2012
 - ✓ Anàlisi estadístic: Desembre 2012
 - ✓ Informe final d'estudi: Juny 2013

El projecte es va desenvolupar en la seva totalitat en els diversos Departaments i Serveis de l'Hospital Sant Joan de Déu, d'Esplugues de Llobregat, Barcelona, tret de la realització del preparat farmacèutic Dipeptiven[®] que es va adquirir pel Servei de Farmàcia de l'Hospital a l'empresa farmacèutica Fresenius[®].

7.7. Mètode estadístic

Utilitzant la funció “Aleatorio” del programa *MS-Excel XP*[®] sota un entorn *Windows*[®], es va generar una sèrie binària de números aleatoris segons el procediment descrit per Friedman (43).

Per a procurar un número similar de pacients en ambdós grups, el procediment creà la seqüència mitjançant un mostreig per blocs balancejats. La sèrie de números estava en poder del farmacèutic que realitzava les NPT. Segons el número del pacient se li assignava un o altre grup.

La medicació de l'estudi, experimental o control, fou assignada segons fou grup 1 o experimental i grup 2 o control. Cada pacient només va rebre la medicació de l'estudi que portava el seu número.

El càlcul de la mostra es va fer segons el programa estadístic *ene2.0*[®], prenent com a variable principal l'existència de diferències en la resposta inflamatòria dels pacients greus suplementats amb Gln respecte als que rebien nutrició estàndard. H_0 es va considerar com la falta de diferències entre els dos tractaments a administrar (placebo i Gln) i la H_1 com que si que existien diferències entre els dos tractaments a administrar (placebo i Gln). La potencia exigida fou del 80% per detectar diferències en el contrast de la hipòtesi nul·la $H_0: p_1=p_2$ mitjançant una prova de χ^2 bilateral per a dos mostres independents. Es va considerar que el nivell de significació era del 5%, i vam assumir que la proporció

en el grup de referència fou de 50 %, la proporció en el grup experimental del 70 %, i que la proporció de unitats experimentals en el grup de referència respecte del total fou del 50% era necessari incloure 73 unitats experimentals en el grup de referència i 73 unitats en el grup experimental, totalitzant 146 unitats experimentals en l'estudi, segons els articles publicats (9,18,19,25,26,27).

Per assegurar el correcte càlcul mostral es van analitzar els resultats dels 30 primers casos per estimar les proporcions en els grups de referència i experimental. Una vegada obtinguts es va calcular el valor de n per aconseguir una potència del 80% per detectar diferències en el contrast de la hipòtesi nul·la $H_0: p_1=p_2$, amb un nivell de significació del 5% i es van obtenir que el valor de n necessari era de 52 pacients en cada branca a estudi.

Els resultats de les variables quantitatives es van expressar amb mitjana i desviació estàndard per a les variables que segueixen una distribució normal, i amb mediana i rang inter quartil (p_{25-75}). Les variables qualitatives es van exposar com a número de pacients i percentatge.

Les anàlisis comparatives de resultats van donar-se mitjançant prova de Ch^2 quadrat (χ^2) i test exacte de *Fischer* per variables categòriques i amb test de *Mann-Whitney* per variables no paramètriques. Les dades aparellades es van comparar mitjançant test de *Wilcoxon* de rangs assignats. La interacció entre els grups de tractament i el temps (0 h, 2^{on} dia i 5^è dia) es van realitzar mitjançant test de *Friedman* de dos factors, un d'ells (temps) amb mesures repetides.

Per l'anàlisi estadístic es van usar el paquet estadístic SPSS® 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Ill) i software R (44).

7.8. Aspectes ètics i de confidencialitat

L'assaig es realitzà seguint rigorosament les recomanacions ètiques internacionals per a la investigació i assaigs clínics en humans recollides en les declaracions internacionals ètiques de Helsinki (versió revisada d'Edinburgh, 2000), les recomanacions de l'OMS, el codi deontològic, les derivades de la legislació espanyola sobre assaigs clínics (Ley del Medicamento 25/1990, Real Decreto 224/2004), així com les normes de BPC.

La identitat del pacient fou mantinguda de forma confidencial al llarg de tot l'estudi. Les dades complertes de filiació i el consentiment escrites van guardar en l'arxiu de l'investigador. Les dades obtingudes es van tractar segon la "ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal". D'acord amb la llei, les dades personals que es requerien dels subjectes foren únicament les necessàries per cobrir els objectius de l'estudi.

El subjecte participant tenia dret a l'accés a les seves dades personals i a sol·licitar la seva rectificació o cancel·lació. Donat que els pacients que es van incloure en l'estudi eren menors d'edat o es estaven en un estat crític, es va demanar en tots els casos un consentiment informat als responsables legals

d'aquests pacients (ANNEX7).

7.9. Finançament del projecte

L'estudi es va presentar per convocatòria de 17 de setembre (orden SAS/2481/2009), per la que s'estableix la "concesión de ayudas para el fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos de uso humano, huérfanos y terapias avanzadas" amb resolució al desembre del mateix any. La dotació va ser de 131.361,72 €.

El pressupost sol·licitat s'adjunta en l'ANNEX 8.

L'estudi es va anomenar com a UCIHSJD5, amb el Codi d'Eudra CT: 2007-003574-26.

Es firmà el contracte de l'assegurança de responsabilitat civil segons els requisits de la normativa vigent a Espanya i es va activar el "Seguro de Responsabilidad Civil".

Posteriorment al dictamen favorable del CEIC (ANNEX 9) i l'autorització de l'assaig per part de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (ANNEX10) es firmà el contracte entre el Promotor (Hospital Sant Joan de Déu), Fundació Sant Joan de Déu i Investigador Principal el 13 d'abril del 2010

amb visita d'Inici d'estudi el 15 d'abril del 2010 i inici de recollida de pacients el 20 d'abril del 2010 (data del primer pacient inclòs).

Data que confirma la immediata inclusió de pacients en l'estudi una vegada finalitzats els tràmits burocràtics.

Resultats

8. Resultats

8.1. Pacients reclutats i a estudi

Durant aquest període es van reclutar un total de 120 pacients.

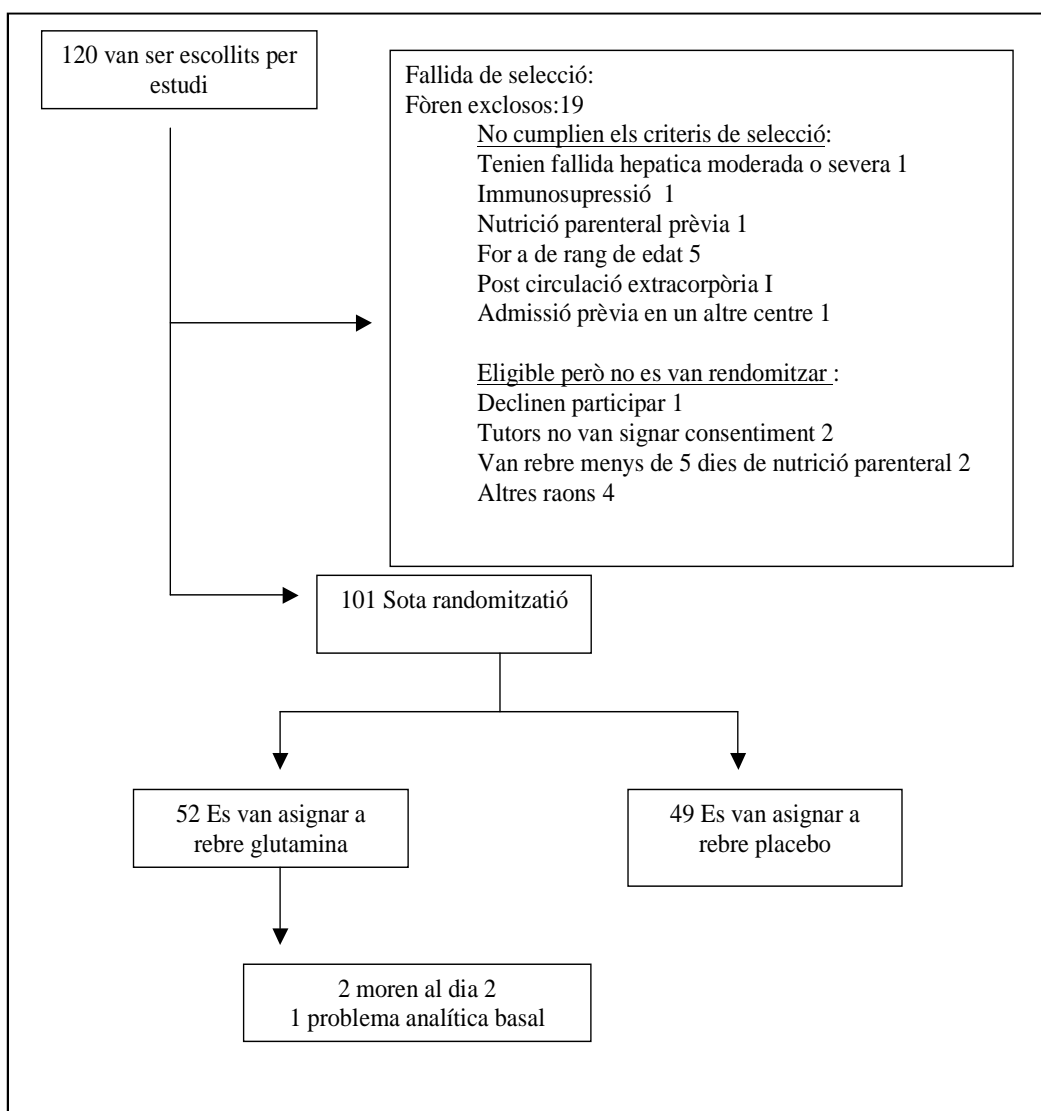
D'ells es van excloure de l'estudi 19, per diferents raons: 1 presentava fallida hepàtica moderada, 1 era un pacient amb immunosupressió; 1 havia rebut NPT prèvia; 5 estaven fora del rang d'edat; 1 havia precisat prèviament tractament amb oxigenació per membrana extra corpòria (ECMO); 1 havia estat ingressat en un altre centre (amb més de 48 h d'evolució de la malaltia); en 1 cas la família no va acceptar participar en l'estudi; 2 per CI no vàlid per procediment de CI; 2 van rebre menys de 5 dies de NPT; i 4 per altres per incompliment del protocol en el moment de l'administració del fàrmac.

Van ser inclosos finalment 101 pacients, en els que es va realitzar l'anàlisi estadístic.

Es van randomitzar 49 en el grup de NPS i 52 en el grup NPS + Gln (ANNEX 2). En aquest grup, 1 pacient va ser exclòs per ser èxitus al dia 2 d'ingrés i dos

pacients van haver de ser exclosos per manca de la mostra de l'analítica basal. Finalment, 49 pacients es van incloure en el grup NPS + Gln. Els pacients recollits, randomitzats i que es van poder analitzar de forma definitiva queden recollits en la Figura 2.

Figura 2. Classificació dels pacients



8.2. Resultats generals, descripció de la mostra de pacients

A continuació detallem els resultats obtinguts en aquests 98 pacients.

D'ells, 58 (59,18%) eren de sexe masculí. Tenien una mediana d'edat de 4,71 anys ($p_{25-75} = 0,86-8,08$). Hi va haver 44 pacients menors de 2 anys (44,8%).

La mitja de pes fou 19,41 Kg ($p_{25-75} = 14-28$). Cap dels pacients mostraren signes de desnutrició moderada ni greu en la valoració de l'estat nutricional.

Les causes d'ingrés dels pacients foren sèpsia en 64 casos (65,3%) i post operats de cirurgia major abdominal 34 casos (34,6%).

La gravetat valorada per PRISM II va resultar en una mediana de 7,14 ($p_{25-75} = 3-8$) punts. En quan a les característiques clíniques van precisar VM 53 pacients (53,3%) i 24 pacients van rebre tractament amb inotròpics (24,4%).

Van haver 5 pacients que van ser èxits, que correspon a un 5,1% de la mostra.

Respecte l'aportació nutricional administrada als pacients es van mantenir les proporcions recomanades amb un 12-16 % del aportació calòrica en forma de proteïnes, un 25-40 % de les calories en forma de lípids i un 60-75 % en forma d'HC (45). La mitja d'aportació proteica fou de 1,13 gr/kg/dia (SD 0,31), de lípids de 1,02 gr/kg/dia (SD 0,14) i de HC fou de 7,24 gr/kg/dia (SD 1,57). Amb una aportació mitja de Kcal de 43,83 Kcal/kg (SD 5,62).

No hi van haver diferències significatives entre els dos grups a estudi en referència a aquestes dades com queda recollit per ambdós grups en la Taula 1.

Taula 1. Diferències entre variables clíniques i demogràfiques els grups a l'ingrés.

Variable	NPS N = 49	NPS + Gln N = 49	Valor p
Edat en anys (mediana, p ₂₅₋₇₅)	5,27 (0,7 -10,1)	4,21 (0,6 – 6,7)	0,282
Pacients menors 2 anys d'edat (%)	22 (44,8)	22 (44,8)	1,000
Pes en Kg (mediana, p ₂₅₋₇₅)	18,72 (8,5-24,5)	19,39 (6,9-28,5)	0,826
Diagnòstic a l'ingrés (%)			0,332
Sèpsia	30 (61,2)	34 (69,4)	
Post cirurgia major	19 (38,8)	15 (30,6)	
PRISM II (mediana, p ₂₅₋₇₅)	7,2 (3-12)	9,96 (3-15)	0,190
Necessitat inotròpics (%)	22 (44,8)	27 (55,1)	0,156
VM (%)	24 (48,9)	29 (59,2)	0,311
Paràmetres nutricionals*, mitja (SD)			
Aportació calòrica (Kcal/Kg)	43,50 (5,62)	44,15 (5,66)	0,579
Proteïnes (g/Kg/dia)	1,16 (0,3)	1,1 (0,31)	0,287
Lípids (g/Kg/dia)	1,01 (0,11)	1,02 (0,17)	0,769
HC (g/Kg/dia)	7,06 (1,79)	7,42 (1,31)	0,254

NPS + Gln: Nutrició parenteral estàndard amb glutamina; NPS nutrició parenteral estàndard ; Kg: kilograms; PRISM: Pediatric Risk Score for Mortality; VM: ventilació mecànica; DS: desviació estàndard; Kcal: Kilocalories; g: grams; HC: hidrats de carboni.* Valor mig de l'aportació nutricional des de el dia 0 al cinquè dia. La composició de la nutrició parenteral segons l'edat dels pacient es mostra en l'Annex 5.

8.3. Marcadors de resposta inflamatòria sistèmica

Les medianes dels valors dels marcadors de resposta inflamatòria de la població a estudi es descriuen detalladament en els apartats següents, i queden reflectides en la Taula 2.

Taula 2: Mediane i rang inter quartil (p₂₅₋₇₅) dels valors de marcadors inflamatoris en els diferents temps.

Marcador inflamatori/ temps	0h	48 h	5è dia
Gln mmol/l	322 (259 - 470)	522 (357 - 566)	540 (496 - 674)
HSP-70 ng/ml	46,5 (1,74 - 40,6)	58 (2,13 - 245)	28 (0,18 - 89)
IL-6 pg/ml	99,5 (25 - 952)	13,8 (4,93 - 19,7)	11,4 (4,58 - 20,6)
IL-10 pg/ml	5,7 (5 - 36,4)	5,4 (5 - 6,06)	5,2 (5 - 8,8)
CD4/CD8	1,7 (1,3 - 2,5)	1,9 (1,58 - 2,8)	1,8 (1,6 - 2,6)

Gln: Glutamina; HSP-70: Heat Shock Protein-70; IL-6: Interleucina 6 i IL-10: Interleucina 10; mmol: milimols; ml: mililitres; ng: nanograms; pg: picograms.

8.3.1. Nivells de glutamina

Les medianes dels valors de Gln en mmol/l en la població a estudi foren de 322 ($p_{25-75} = 259-470$) en el moment 0 h; 522 ($p_{25-75} = 357-566$) a les 48; i de 540 ($p_{25-75} = 496-674$) al cinquè dia (taula 2).

Els nivells de Gln en els dos grups van ser similars en el moment 0 h: 364 mmol/l ($p_{25-75} = 253-488$) en el grup NPS + Gln; i 360 mmol/l ($p_{25-75} = 280-520$) en el NPS.

Els nivells van augmentar de forma significativa entre les 0 i les 48h, en el grup NPS + Gln 364 mmol/l amb respecte a 516 mmol/l, $p < 0,001$; i en el grup NPS 360 vs 462, $p = 0,002$.

Al cinquè dia els valors de Gln van presentar augment respecte de les 48 h, però no significatiu. En el grup NPS + Gln 516 mmol/l vs 613 mmol/l, respectivament, $p = 0,266$; i en el grup NPS de 462 mmol/l vs 517 mmol/l, $p = 0,139$.

Els valors de Gln en el grup que va rebre suplementació amb aquest aa van ser superiors que en el NPS, tant a les 48 h com el dia 5, sense que es detectessin diferències estadísticament significatives, $p = 0,352$ a les 48 h, i $p = 0,299$ al cinquè dia respectivament.

8.3.2. Valors de Heat Shock Protein-70

Les medianes dels valors d'HSP-70 en la població a estudi foren de 46,5 (p 25-75= 1,74-40,6) ng/ml en el moment 0 h; 58 ng/ml (p 25-75= 2,13-245) a les 48; i de 28 ng/ml (p 25-50 0,18-89) el dia 5, (taula 2).

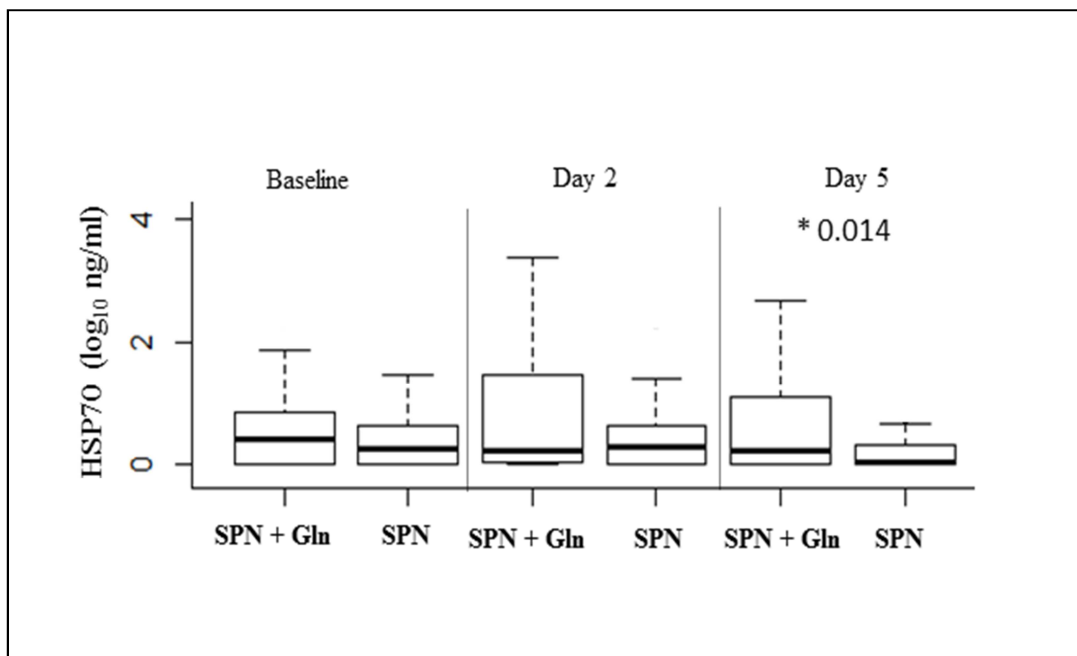
Els nivells d'HSP-70 van presentar uns valors basals discretament més elevats en el grup NPS + Gln, sense existir diferències significatives (Taula 3 i Figures 3 i 6).

Del dia 0 al dia 2 els nivells d'HSP-70 van mostrar un augment fins al seu màxim valor. En el grup NPS + Gln els valors van passar de 63,0 ng/ml a 95,3 ng/ml, $p= 0,052$; i en el grup NPS de 26,6 ng/ml a 35,4 ng/ml, $p= 0,36$).

Entre els dies 2 i 5 els valors van disminuir. En el grup NPS + Gln de 95,3 ng/ml a 68,6 ng/ml, $p= 0,021$; i en el de NPS van passar de 35,4 ng/ml a 5,2 ng/ml, $p= 0,15$), sense que existiren diferències significatives.

Les diferències entre els grups en els valors d'HSP-70 el moment 0h i a les 48 h no van ser significatives ($p= 0,093$ i $p= 0,084$, respectivament). En el cinquè dia, els pacients del grup NPS + Gln tenien un valor significativament superior d'HSP-70 en comparació amb el grup control (68,6 ng/ml vs 5,4 ng/ml, $p= 0,014$).

Figura 3: Valors d'HSP-70 en el grup nutrició parenteral estàndard suplementat amb glutamina i de nutrició parenteral estàndard en els diferents dies.



NPS + Gln: Nutrició parenteral estàndard amb glutamina; NPS: nutrició parenteral estàndard ; HSP-70: Heat shock protein-70; log: logaritme; ng: nanograms; ml: mililitres.

8.3.3. Valors d'interleucina 6

Les medianes dels valors d'IL-6 en la població a estudi foren de 99,5 pg/ml ($p_{25-75} = 25-952$) en el moment 0 h; 13,8 pg/ml ($p_{25-75} = 4,93-19,7$) a les 48 h; i de 11,4 pg/ml ($p_{25-75} = 4,58-20,6$) al cinquè dia. (Taula 2).

Els nivells d'IL-6, amb activitat pro inflamatòria, mostraren un descens en el temps (Figura 3 i 5).

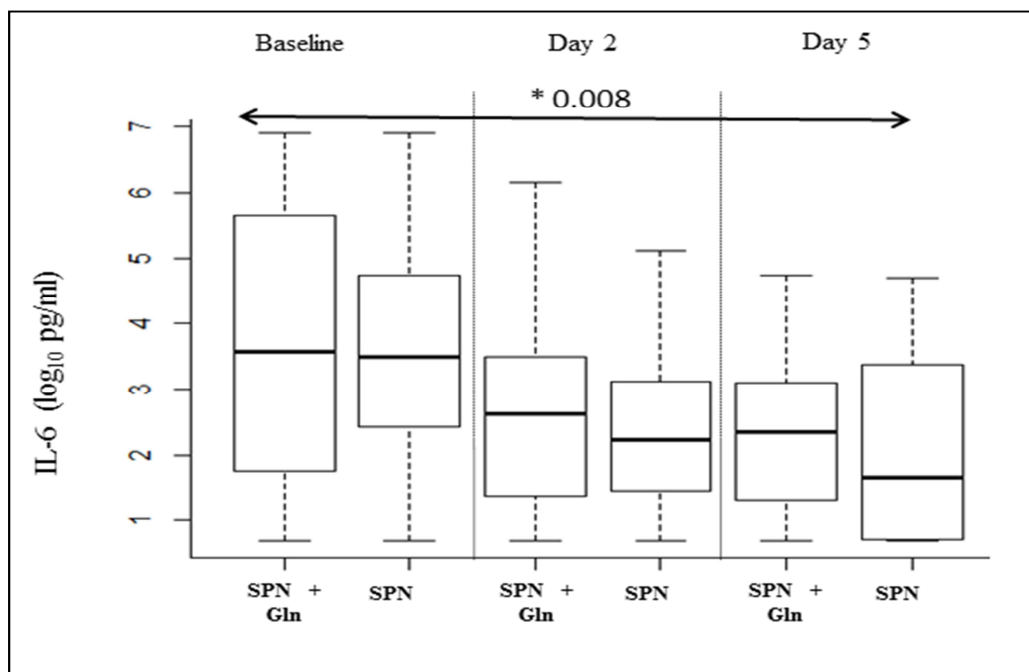
En tots dos grups, NPS + Gln i NPS, es va observar un descens entre el dia 0 i les 48 h que va ser estadísticament significatiu. En el grup NPS + Gln: 35,20 pg/ml vs 13,80 pg/ml, $p < 0,001$; i en el grup NPS 42,24 pg/ml vs 9,39 pg/ml, $p < 0,001$.

El grup que va rebre Gln mostrà un descens significatiu entre el dia 2 i el dia 5 (13,80 pg/ml vs 10,55 pg/ml, $p = 0,013$).

Es va detectar un descens dels valors d'IL-6 al llarg de l'estudi, $p = 0,008$ com es pot observar en la Figura 4 i 6, en els dos grups analitzats.

Les diferències entre els grups en els valors de IL-6 el moment 0 h, a les 48 h i al cinquè dia no van ser significatives ($p = 0,263$, $p = 0,994$, $p = 0,899$ respectivament).

Figura 4: Valors d'IL-6 en el grup nutrició parenteral estàndard amb glutamina i nutrició parenteral estàndard en els diferents dies.



NPS + Gln Nutrició parenteral estàndard amb glutamina; NPS nutrició parenteral estàndard ; IL-6: interleucina 6; log: logaritme; pg: picoograms; ml: mil·lilitres

8.3.4. Valors d'interleucina 10

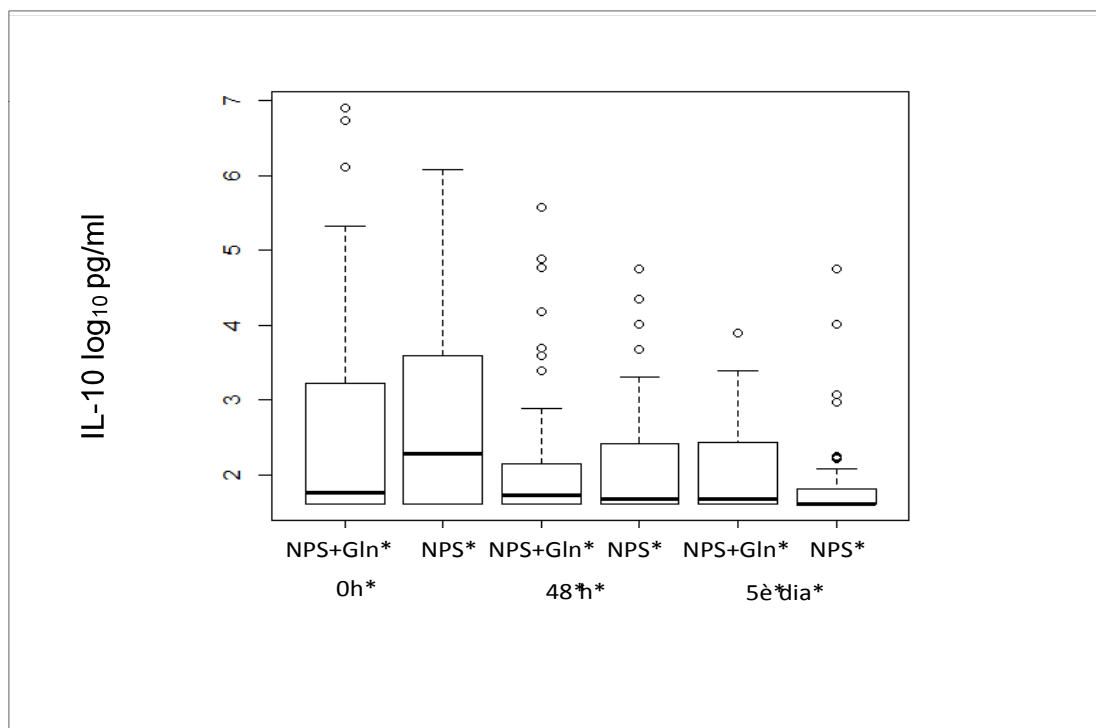
Les medianes dels valors d'IL-10 en la població a estudi foren de 5,7 pg/ml ($p_{25-75} = 5-36,4$) en el moment 0 h; 5,4 pg/ml ($p_{25-75} = 5-6,06$) a les 48; i de 5,2 pg/ml ($p_{25-75} = 5-8,8$) al cinquè dia. (Taula 2). Els nivells d'IL-10, es mostren en la Figura 5.

El grup NPS + Gln no presentà diferències significatives en l'evolució dels valors d'aquesta IL ($p = 0,025$ entre les 0 h i 48 h; i $p = 0,893$, de les 48 h el dia 5).

En el grup NPS els valors presentaren un descens significatiu des del moment 0 a les 48 h (9,55 pg/ml vs 5,356 pg/ml, $p < 0,001$). Aquest mateix grup no mostrà diferències significatives des de les 48 h fins al dia 5 ($p = 0,118$).

Les diferències entre els grups en els valors de IL-10 el moment 0 h, a les 48 h i al cinquè dia no van ser significatives ($p = 0,865$, $p = 0,927$, $p = 0,599$ respectivament). Figura 5 i 6.

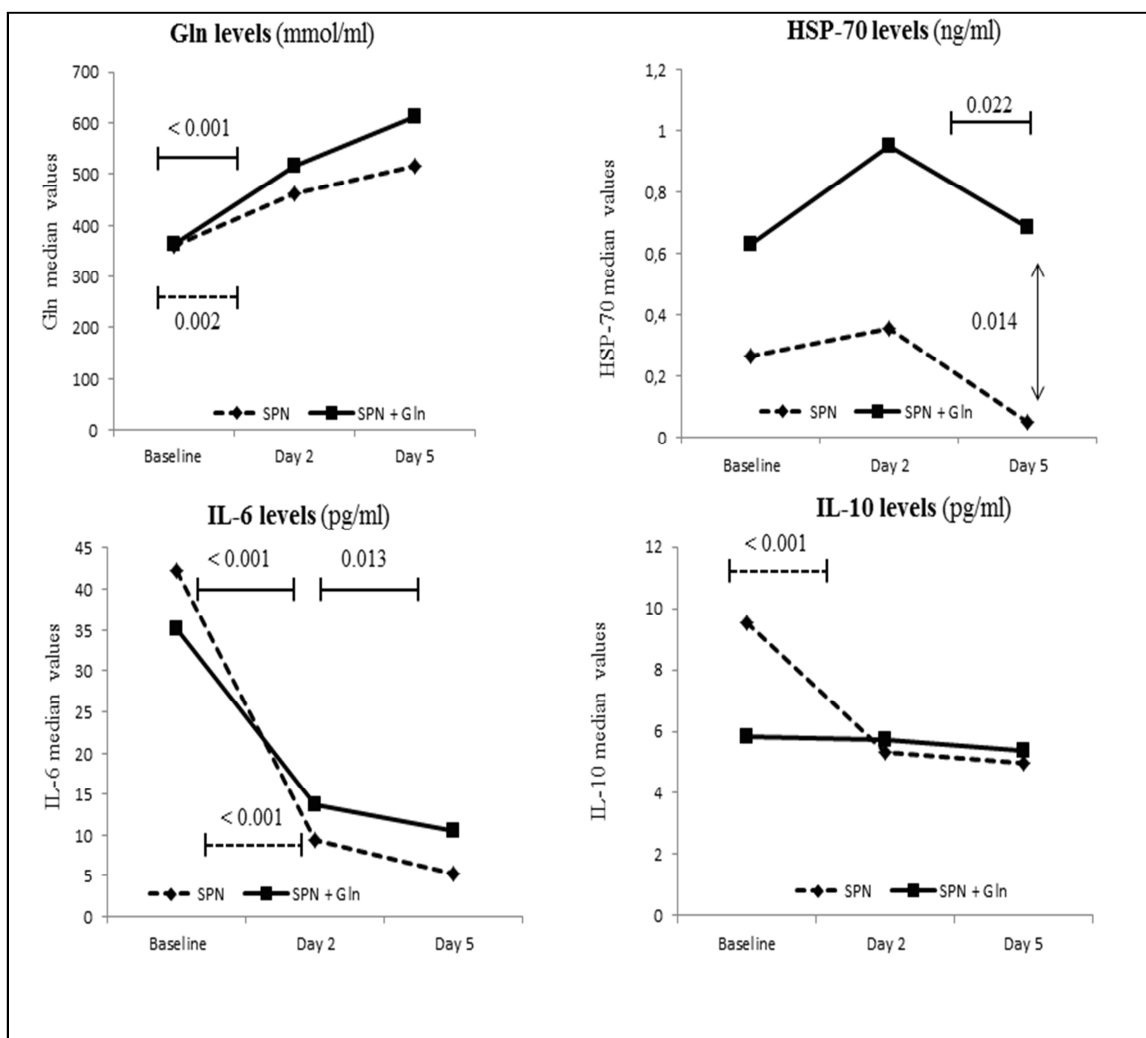
Figura 5: Valors de IL-10 en el grup nutrició parenteral estàndard amb glutamina i nutrició parenteral estàndard en els diferents dies.



NPS + Gln Nutrició parenteral estàndard amb glutamina; NPS nutrició parenteral estàndard ; IL-6: interleucina 6; log: logaritme; pg: picograms; ml: mililitres

Els valors dels resultats principals estan resumits en la taula 3 i en la figura 6. En elles es veu la evolució de la mediana dels valors de Gln, HSP-70, IL-6 i IL-10 entre els grups i en les diferents visites.

Figura 6: Variació de nivells de Glutamina, Heat Shock Protein-70, Interleucina 6 i interleucina 10 en el temps.



Gln: Glutamina; HSP-70: Heat Shock Protein-70; IL-6: Interleucina 6 i IL-10: Interleucina 10; mmol/l: milimols; ml: mililitres; ng: nanograms; pg: picograms.

Taula 3. Resultats principals entre els grups de tractament en el dia 0, 48 h i cinquè dia. Els nivells s'indiquen com a mediana i rang inter quartil (p₂₅₋₇₅).

	0 h	48 h	Dia 5	P _{B-2}	P ₂₋₅
Nivells Gln (mmol/ml)					
NPS	360 (280-520)	462 (365-620)	517 (415-671)	0,002	0,139
NPS + Gln	364 (253-488)	516 (384-668)	613 (453-686)	<0,001	0,266
P _{NPS vs NPS + Gln}	0,672	0,352	0,299		
HSP-70 (ng/ml)					
NPS	26,6 (0-84)	35,4 (0-9,4)	5,2 (0-73)	0,361	0,151
NPS + Gln	63,0 (7-31,3)	95,3 (20-609)	68,6 (6-265)	0,052	0,021
P _{NPS vs NPS + Gln}	0,093	0,084	0,014		
IL-6 (pg/ml)					
NPS	42,20 (9,47-131,00)	9,39 (4,16-22,87)	5,30 (2,12-42,25)	<0,001	0,223
NPS + Gln	35,20 (12,10-809,00)	13,80 (3,54-41,15)	10,55 (3,63-23,00)	<0,001	0,013
P _{NPS vs NPS + Gln}	0,263	0,994	0,899		
IL-10 (pg/ml)					
NPS	9,55 (5,00-20,20)	5,35 (5,00-8,48)	5,00 (5,00-7,09)	<0,001	0,118
NPS + Gln	5,85 (5,00-25,45)	5,73 (5,00-14,10)	5,36 (5,00-11,30)	0,025	0,893
P _{NPS vs NPS + Gln}	0,865	0,927	0,599		
CD4/CD8					
NPS	1,85 (1,31-2,60)	1,98 (1,30-2,61)	1,92 (1,50-2,56)	0,875	0,926
NPS + Gln	1,88 (1,42-2,69)	1,77 (1,46-3,06)	2,09 (1,58-2,81)	0,670	0,845
P _{NPS vs NPS + Gln}	0,785	0,689	0,375		

NPS + Gln Nutrició parenteral estàndard amb glutamina; NPS nutrició parenteral estàndard; h: hores; Gln: glutamina; HSP-70 Heat Shock Protein-70; IL-6 interleucina 6; IL-10: interleucina 10; CD: limfòcits. P_{NPS vs SPN + Gln}: Probabilitat test U de Mann-Whitney entre grups; P_{B-2}: Probabilitat test *Wilcoxon* per mostres aparellades del dia 0 al dia 2; P₂₋₅: Probabilitat test *Wilcoxon* per mostres aparellades del dia 0 al dia 2; s'ha aplicat correcció de *Bonferroni*.

8.3.5. Valors de la relació Limfòcits CD4/CD8

Els medianes de la relació CD4/CD8 en la població a estudi foren de 1,7 ($p_{25-75} = 1,3-2,5$) en el moment 0 h; 1,9 ($p_{25-75} = 1,58-2,8$) a les 48; i de 1,8 ($p_{25-75} = 1,6-2,6$) al cinquè dia. (Taula 2).

En quant als nivells totals i de ratio CD4/CD8 (Taula 3) no es van observar diferències significatives entre els valors al llarg del temps, $p = 0,670$ i $p = 0,845$ de les 0 h a 48 h i de 48 h a cinquè dia, respectivament, en el grup NPS + Gln; i $p = 0,670$ i $p = 0,845$ dels 0 h a 48 h i de 48h al cinquè dia, respectivament, en el grup NPS. Ni entre els grups, $p = 0,785$ a les 0 h, $p = 0,689$ a les 48, i $p = 0,375$ al cinquè dia.

8.4. Evolució clínica dels pacients

Durant l'estada dels pacients inclosos van haver 31 infeccions nosocomials (31,6%) de les quals 18 en el NPS + Gln i 13 es van presentar en el grup NPS.

Respecte a la necessitat de ventiloteràpia, van requerir VM 53 pacients (53,3%) dels quals 29 estaven al grup NPS + Gln i 24 en el grup NPS. En total, la mediana d'hores de VM va ser de 134,56 ($p_{25-75} = 0-2011$). La mediana d'hores de VM per grups fou de 135,77 ($p_{25-75} = 0-206$) en el NPS + Gln, i de 133,96 ($p_{25-75} = 0-216$) en el NPS.

Referent a la necessitat de tractament inotròpic, 24 pacients van rebre aquest tractament (24,4%), dels quals 27 estaven al grup NPS + Gln i 22 en el grup NPS. La mediana d'hores d'inotròpics fou de 54,12 hores ($p_{25-75} = 0-76$). Per grups, fou de 52,17 ($p_{25-75} = 0-60$) en els pacients amb NPS + Gln, i de 56,04 ($p_{25-75} = 0-90$) en el NPS.

L'avaluació de les variables clíniques (Taula 4) no va mostrar cap diferència significativa entre els grups en quant a l'evolució clínica amb respecte a la presència d'infecció nosocomial ($p = 0,27$), ni la duració de VM ($p = 0,98$) ni la duració del tractament inotròpic ($p = 0,87$).

Respecte al temps d'estada a UCIP, el grup NPS + Gln presentà una mediana d'estada 4 dies menor que el grup control, sense que es poguessin demostrar diferències estadísticament significatives: 14,28 ($p_{25-75} = 4-19$) dies i 10,38 ($p_{25-75} = 4-16$) dies, respectivament.

Pel que fa a l'estada total hospitalària els pacients del grup NPS + Gln mostraren una mediana d'estada de dos dies menys, respecte al grup NPS amb 14.33 ($p_{25-75} = 6-18$) dies vs 16.74 ($p_{25-75} = 8-22$) dies.

No es van trobar diferències significatives en la mortalitat ($p = 0,310$).

Tabla 4. Resultats de les dades clíniques, comparativa entre el grup nutrició parenteral estàndard amb glutamina i nutrició parenteral estàndard.

Evolució clínica	NPS	NPS + Gln	p
	N = 49	N = 49	
Infecció nosocomial (%)	13 (26,5%)	18 (36,7%)	0,270
Duració VM en h, mediana (p ₂₅₋₇₅)	133,96 (0-216)	135,77 (0-206)	0,980
Duració tractament inotròpic (h), mediana (p ₂₅₋₇₅)	52,17 (0-60)	56,04 (0-90)	0,870
Temps d'estada UCIP en UCIP (dies), mediana (p ₂₅₋₇₅)	14,28 (4-19)	10,38 (4-16)	0,062
Temps d'hospitalització hospital, (dies), mediana (p ₂₅₋₇₅)	16,74 (8-22)	14,33 (6-18)	0,089
Mortalitat hospitalària (%)	2 (4,1%)	3 (6,1%)	0,310

NPS: Nutrició parenteral estàndard; NPS + Gln: Nutrició parenteral estàndard amb glutamina; VM: ventilació mecànica. p₂₅₋₇₅: rang inter quartil 25-75; UCIP: Unitat de cures Intensives; h: hores

8.5. Seguretat i efectes secundaris

En quant a l'avaluació de la seguretat durant l'estudi es va realitzar un seguiment a curt termini, respecte a la tolerància i els efectes secundaris de la suplementació endovenosa amb Gln.

8.5.1. Evolució dels paràmetres bioquímics analítics

8.5.1.1. *Estudi de la funció hepàtica:*

L'anàlisi dels marcadors de disfunció hepàtica van mostrar uns valors de la mitjana d'AST de 28 UI/L (p₂₅₋₇₅= 16,75-53,25) i d'ALT de 17,50 UI/L (p₂₅₋₇₅= 11-47,5) en el moment basal.

L'evolució en el dia 2 va objectivar una mitjana de valors de 27,5 (p₂₅₋₇₅= 18-48,75) i d'ALT de 21 UI/L (p₂₅₋₇₅= 12,25-45,5).

El dia 5 les mitjanes resultaren de 33 UI/L (p₂₅₋₇₅= 83,25-149,25) i 35 UI/L (p₂₅₋₇₅= 83,25-149,25) per l'AST i ALT respectivament.

8.5.1.2. *Estudi dels paràmetres de colèstasi:*

Respecte als paràmetres de colèstasi, la mitjana de GGT va ser de 18 UI/L (p₂₅₋₇₅= 10-44) i de FA de 108,5 UI/L (p₂₅₋₇₅= 73-149,25) en el dia 0.

L'evolució en el dia 2 va objectivar una mitjana de valors de 26,5 UI/L (p₂₅₋₇₅= 15,5-49,75) i de FA de 111,5 UI/L (p₂₅₋₇₅= 83,25-149,25).

El dia 5 resultaren de mitjana de 77 UI/L (p₂₅₋₇₅= 35-185) i 144 UI/L (p₂₅₋₇₅= 113-201) per la GGT i FA respectivament.

8.5.1.3. *Estudi dels valors de l'amoni:*

L'amoni en el moment basal va tenir una mitjana de 33 mcmol/L (p₂₅₋₇₅= 26-42).

L'evolució en el dia 2 va objectivar una mitjana de valors de 42 mcmol/L (p₂₅₋₇₅= 34-51).

El dia 5 resultaren de mitjana 40 mcmol/L (p₂₅₋₇₅= 32-51).

En comparar aquests 5 paràmetres entre ambdós grups, no es van detectar diferències estadísticament significatives durant l'evolució ni en el grup NPS + Gln ni en el NPS. Tampoc es van trobar diferències significatives entre ambdós grups en cada moment analitzat. (Taula 5)

Taula 5. Dades de la bioquímica hepàtica dels pacients.

	Dia 0	48 h	5 dia	P_{B-2}	P₂₋₅
AST (UI/L)					
NPS	28,50 (14,25-47,75)	24,0 (16-32,50)	29,50 (19,50-46,25)	0,014	0,988
NPS + Gln	26,5 (18,25-114,75)	27,0 (18,0-72,0)	37,50 (23,0-56,75)	0,041	0,301
P _{NPS vs NPS+Gln}	0,104	0,041	0,058		
ALT (UI/L)					
NPS	12,50 (9,25-26,75)	13,50 (10,50-33,25)	26,0 (12,75-47,50)	0,263	0,295
NPS + Gln	19,50 (12,50-174,75)	21,0 (14,25-88,50)	38,50 (18,50-78,25)	0,542	0,678
P _{NPS vs NPS+Gln}	0,022	0,016	0,022		
GGT (UI/L)					
NPS	14,50 (8,25-34,75)	22,50 (14,75-35)	76,0 (36-141,75)	0,038	0,000
NPS + Gln	22,50 (14,0-47,50)	27,50 (15,50-71,25)	67,50 (29,75-189,25)	0,000	0,000
P _{NPS vs NPS+Gln}	0,264	0,178	0,983		
FA (UI/L)					
NPS	109,50 (80,0-153,0)	111,50 (90,25-142,75)	141,0 (105-177,50)	0,662	0,001
NPS + Gln	117,0 (94,75-154,50)	118,50 (78,75-113,50)	151,0 (113,0-210,75)	0,382	0,000
P _{NPS vs NPS+Gln}	0,462	0,780	0,309		
Amoni (mcmol/L)					
NPS	34,50 (27,75-42,0)	40,50 (30,75-49,25)	39,50 (33,0-50,75)	0,014	0,993
NPS + Gln	34 (26,0-44,75)	44,0 (39,25-55,75)	41,50 (30,25-51,75)	0,000	0,413
P _{NPS vs NPS+Gln}	0,367	0,112	0,765		

NPS: Nutrició parenteral estàndard; NPS + Gln: Nutrició parenteral estàndard amb glutamina; h: hores; UI: unitats internacionals; L: litre; mcmol: micromols; AST: Aspartat aminotransferasa; ALT: Aspartat aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa; FA: fosfatasa alcalina. P_{NPS vs SPN + Gln}: Probabilitat test U de *Mann-Whitney* entre grups; P_{B-2}: Probabilitat test *Wilcoxon* per mostres aparellades del dia 0 al dia 2; P₂₋₅: Probabilitat test *Wilcoxon* per mostres aparellades del dia 0 al dia 2; s'ha aplicat correcció de *Bonferroni*.

8.5.2. Esdeveniments adversos

No es van registrar esdeveniments adversos atribuïbles a la medicació de l'estudi, la Gln (Taula 6).

Taula 6: Esdeveniments adversos greus (AAG) durant l'assaig clínic (AC)

Nº subjecte	Esdeveniment	Resultat
1	Status convulsiu	Èxitus
2	Sèpsia Nosocomial Urinària	Recuperat sense seqüeles
17	Fallida multi orgànica	Èxitus
32	Shock hemorràgic	Recuperat sense seqüeles
32	Hipertensió endocranial	Èxitus
52	Insuficiència respiratòria	Èxitus
46	Necrosis mà esquerra	Recuperat amb seqüeles
58	Trastorn febril	Recuperat sense seqüeles
64	Infecció urinària nosocomial	Recuperat sense seqüeles
62	Sèpsia per catèter	Recuperat sense seqüeles
82	Fallida cardíaca	Èxitus
98	Hiper-esplenisme	Recuperat amb seqüeles

No es van obtenir dades relatives al seguiment a llarg termini dels pacients inclosos en l'estudi.

Fins al moment de la finalització del seguiment del darrer pacient inclòs i tancament de l'estudi no es va presentar cap efecte secundari atribuïble a la suplementació amb Gln.

8.6. Monitorització de l'estudi

Es van realitzar 32 visites de monitorització per part de la CRO (empresa de monitorització SERMES).

En cada visita el monitor va controlar les dades de un nombre de pacients determinat (entre 4 i 5 aproximadament per cada visita de monitorització).

Es van monitoritzar el 100% de las visites basals (verificació dels criteris d'inclusió i exclusió i obtenció de CI) i el 100% dels esdeveniments adversos, de les dades de laboratori i dels motius de finalització de l'assaig.

Per la resta de dades de l'assaig es van monitoritzar un 20% d'elles, escollides de forma aleatòria per la CRO.

Es va monitoritzar al Servei de Farmàcia per a registrar la comptabilitat del fàrmac i l'administració del producte en investigació Gln; i els registres de temperatura de manteniment, lot i caducitat del producte.

Per últim, el monitor de l'assaig també va efectuar un control de les mostres de plasma congelat dels pacients a nivell del Laboratori de Bioquímica, respecte a la ubicació adequada i conservació de les mostres, i dels registres de manteniment i control de la temperatura del congelador.

Discussió

9. Discussió

9.1. Generalitats

El present estudi amb disseny d'assaig clínic, randomitzat i a doble cec, va sorgir de la necessitat d'intentar esclarir els resultats contradictoris sobre el rol que juga la suplementació amb Gln. Tant en la vessant de la possible modulació de l'evolució en els pacients crítics (46,47,42), com en el fet de la manca d'estudis en la població pediàtrica (48, 49).

Es va dissenyar un assaig clínic intervencionista per poder definir la relació entre la suplementació amb Gln i els mediadors de la resposta inflamatòria. Per a mesurar l'impacte que podria tenir la Gln com a protectora tissular es va decidir mesurar els valors de les HSP-70 que s'havien descrit com protectores tissulars i cel·lulars disminuint mortalitat en pacients traumàtics, i com la molècula que més directament marcava el dany cel·lular (18). Les IL es van analitzar, donat que són els marcadors més clàssics d'inflamació en població malalta crítica pediàtrica. Es va escollir una mesura de la resposta pro-inflamatòria a través de la determinació dels nivells d'IL-6 i a nivell dels mediadors anti-inflamatoris, la IL-10.

El present treball és el primer assaig clínic pediàtric on s'inclouen els dos marcadors, tant de HSP-70 com les interleucines, per a valorar l'efecte d'un suplement nutricional com és la Gln.

En el moment de la realització del projecte es va valorar la bibliografia i es va veure que les dosis de Gln administrades en els diferents assaigs clínics publicats oscil·laven entre 0,23–0,5 g/Kg/dia fins 4-8 ó 21 g/dia. Les dosis més elevades s'utilitzaven via enteral en malaltia inflamatòria intestinal. Una revisió d'estudis publicada en 2004 en *Clinical Nutrition Support* on es comparen diferents dosis, la més utilitzada fou 0,5 g/Kg/dia del dipèptid N(2)-L-alanil-L-Gln (0,35 g/kg/dia de Gln), i es demostrà el benefici de la suplementació amb dosis altes del dipèptid (0,5 g/Kg/dia). L'administració de la Gln es va fer durant 5 dies donat que un major nombre de dies no havia demostrat fins a la data majors beneficis (42). Es va escollir la via parenteral per evitar biaixos en els nivells plasmàtics deguts a alteracions de l'absorció i metabolisme hepàtic. La selecció dels pacients afectes e sèpsia i cirurgia major abdominal fou degut que aquests són els que presenten una resposta inflamatòria més contundent i amb major probabilitat requeriran NPT. Amb el grup de patologia més homogènia intentem disminuir el biaix de la diferent resposta per la heterogeneïtat de patologies.

9.2. Mostra de pacients

La nostra mostra de pacients es exclusivament pediàtrica, amb unes edats que van des del mes de vida fins a les 14 anys. Es una mostra homogènia que no presenta diferències en quan a edat, pes, patologia que condicionen ingrès ni gravetat clínica a l'ingrés entre els grups a estudi. Es donen una aportació calòrica i

proteica total igual en els dos grups essent la única diferència entre ells la composició d'aquestes proteïnes que en el grup NPS + Gln una part d'aquestes proteïnes són en forma de Gln.

La majoria d'articles publicats en població pediàtrica on es suplementava amb Gln parenteral o enteral eren en pacients preterme o nounats (34,35,36,37,38). En ells es parlava d'un paper protector de la Gln enfront de la enterocolitis o complicacions infeccioses d'aquests pacients.

Alguns articles publicats en pacients pediàtrics oncològics o en trasplantats de moll d'os mostraren la capacitat de la Gln de disminuir el grau de la mucositis i de les complicacions infeccioses tot i hi ha resultats contradictoris en aquest tema. En la majoria d'aquests estudis l'administració de Gln es via enteral (50, 51,52,53,54).

En nens crítics hi ha pocs assaigs clínics en ells es mesura la resposta clínica i no la resposta immunitària en forma de HSP-70 ni IL. En un article publicat en 2012 es comparava l'ús de nutrició parenteral suplementada amb Gln versus la parenteral iso nitrogenada estàndard, en pacients quirúrgics menors de 3 mesos que requeriren nutrició parenteral. La dosi administrada fou més alta que la que nosaltres vam administrar, 0,6 gr/kg/dia del dipèptid Alanina-glutamina, durant el temps que es necessités, fins aconseguir la dieta enteral complerta. Es valorà la presència d'infeccions i el temps que es necessitava per aconseguir la dieta enteral total. Els autors no observaren diferències entre els dos grups en cap dels dos objectius de l'estudi (55). Com hem dit en aquest estudi només es valora la

resposta clínica. No hi ha mesura de resposta de mediadors inflamatoris.

Un estudi pediàtric on es valora la resposta inflamatòria amb mediadors es un estudi observacional de pacients afectes de malaltia meningocòccica (49). No hi ha intervenció i es mesura tant resposta clínica, en forma de nivells de lactat, o necessitat de ventilació mecànica, com immunitària en forma de HSP-70 i PCR.

9.3. Valors de glutamina

En ambdós grups els nivells de Gln, en la determinació basal, resultaren dins el rang de la normalitat, i mostraren valors semblants probablement per la homogeneïtat dels pacients.

Es podria explicar donat que els pacients de la mostra, tot i estar en circumstàncies crítiques, es trobaven en bones condicions físiques generals, en el sentit que no patien una desnutrició moderada ni greu en el moment de l'ingrés. Això comportaria una relativa bona producció endògena de Gln en el primer moment.

D'altra banda es va constatar un augment significatiu dels nivells de Gln en el moment basal amb respecte a l'evolució del malalt (dies 2 i 5), en ambdós grups. No es van observar diferències però entre grups, ni en el dia 2 ni en el 5.

Estudis realitzats en pacients adults críticament malalts van objectivar que els pacients sense deficiència de Gln van ser capaços de mantenir el subministrament de adient de Gln a les cèl·lules immunes, però a expenses d'atròfia muscular (56,57).

En canvi en població pediàtrica el 2014 es va publicar un estudi observacional pediàtric on es mesuraven els nivells de Gln en pacients afectes de malaltia meningocòccica juntament amb altres mediadors inflamatoris i variables clíniques i es va comparar amb pacients convalents i sans. Van observar una depleció de la Gln en la fase aguda de la malaltia (49).

La resposta als resultats dels valors de Gln del nostre estudi es podria sostenir amb la hipòtesi que l'augment de la Gln en el grup de pacients amb NPS + Gln va ser causa de la nostra suplementació, mentre que en el grup NPS la sortida de Gln a partir de múscul esquelètic era probablement la responsable de l'increment observat en aquests pacients provocant aquest fet un augment de la pèrdua muscular (56).

Els nivells discretament superiors i no significatius de Gln en el grup NPS en el dia 2 i 5 es podria explicar per la suplementació externa de Gln, que originaria que els valors de Gln s'incrementessin abans.

9.4. Valors de Heat Shock Protein 70

Els valors d'HSP-70 en el present assaig, van oscil·lar entre 56,3 en la determinació a les 0h i 33,8 a les 48 h. Les xifres són similars a les de l'estudi de Hshiguchi, en el que es va determinar que els nivells d'HSP-70 eren detectables en el plasma ja en les primeres hores posteriors a l'insult, amb pics entre el dia 2 i el dia 6 (58). I els valors són similars als detectats en població sèptica pediàtrica (59).

Respecte a l'evolució dels valors de les d'HSP-70, tots dos grups mostraren un augment dels nivells des del dia 0 fins al dia 2, tal i com pot veure's en les figures 2 i 3. Aquest increment ha estat descrit en nens crítics en comparació amb sans (49,56,57,59,) com a una resposta a l'estrès oxidatiu per les seves condicions sèptiques, ajudant a protegir de lesions cel·lulars i de teixits. Una troballa similar es va descriure en un assaig clínic de pacients crítics adults, amb nivells d'HSP-70 en sèrum 3,7 vegades superiors que en els pacients control (18).

En analitzar els valors d'HSP-70 en el dia 5, el grup suplementat amb Gln va mantenir nivells notablement més elevats d'HSP-70, en comparació amb la forta caiguda observada en el grup NPS (68,6 vs 5,2, $p = 0,014$) .

Els majors nivells de Gln en pacients suplementats i no suplementats, al segon dia, podrien explicar l'augment de les HSP-70 en ambdós grups, almenys des del valor basal fins al dia 2, i els nivells més alts de HSP-70, al dia 5, en el grup suplementat.

La variabilitat interindividual dels nivells de Gln també podria explicar els alts valors de HSP-70 detectat en alguns pacients. En alguns estudis, tant in vitro com in vivo, s'ha observat un efecte directe de Gln en l'expressió d'HSP (60,61), però no hi ha altres dades en els estudis pediàtrics per comparar la relació de Gln i els nivells d'HSP-70.

9.5. Resultats de la resposta inflamatòria

Pel que fa als mediadors clàssics de la inflamació, es va detectar una influència significativa de la suplementació amb Gln en l'evolució dels nivells d'IL-6 però no en els nivells d'IL-10.

9.5.1. Valors d'interleucina 6

En tots dos grups, els valors d' IL-6 en el moment basal, van mostrar nivells prou elevats, com ja ha estat descrit en els nens críticament malalts (49).

Els l'estudi evolutiu es va objectivar que en el grup NPS els nivells d'IL-6 van disminuir ràpidament en els primers 2 dies, i després van mostrar un lleuger descens fins al dia 5.

No obstant això, al contrari del que esperàvem, el grup NPS + Gln va mostrar un descens més suau en comparació amb el grup de NPS.

L'efecte de la suplementació amb Gln sobre els valors d'IL-6 van resultar discordants en contrastar amb els resultats de la literatura. Alguns estudis han demostrat una disminució dels nivells d'IL-6 després de la suplementació amb Gln, tal i com s'ha detectat en aquest assaig (62), altres treballs no han pogut establir cap relació entre els nivells de Gln en sang i els d'IL-6 (63), i en d'altres, fins i tot, s'ha observat un augment, encara que no estadísticament significatiu, dels nivells d'IL-6 (64).

Aquestes discrepàncies en quant al resultats de les interleucines podrien explicar-se per les diferències en les patologies de base dels pacients, que representen respostes inflamatòries sistèmiques diferencials. En el present estudi es van incloure pacients amb la mateixa patologia de base per a evitar aquesta heterogeneïtat. Els alts valors d'IL-6 en el grup suplementat podrien deure's a la variació interindividual en nivells d'aquesta IL-6. No hi ha dades comparables d'altres sèries pediàtriques pel que seran necessaris més estudis en aquest sentit.

9.5.2. Valors d'interleucina 10

Els nivells de IL-10 mostrats durant l'estudi foren molt similars per als dos grups durant les diferents mostres. Tan sols va haver un descens significatiu en el grup NPS des de el moment 0 h a les 48 h.

No s'ha registrat cap article en humans que valori la resposta de IL-10

després l'administració de suplementos de Gln, per tal de poder comparar els resultats.

En anàlisis en animals Han T. et al (65), van publicar a principis del 2013 un estudi on es relacionava la influència de la Gln en diferents citocines com el Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), IL-2 i IL-10, i el balanç d'aquestes entre inflamatòries i antiinflamatòries. L'estudi es va fer en ratolins afectes de pancreatitis greu aguda i que eren alimentats per diferents vies. S'analitzaven les citocines als 5 i 7 dies. Es va observar que els que van rebre nutrició enteral amb Gln presentaven una major regulació de la resposta inflamatòria que la resta, en el sentit de disminuir la resposta de TNF- α i de les IL pro-inflamatòries.

9.5.3. Valors de CD4/CD8

Els valors de CD4/CD8 no van evidenciar diferències significatives entre ambdós grups. Probablement l'estímul d'aquesta resposta immunològica vindria determinat fisiopatològicament per altres vies diferents del nivell de la Gln. No existeix bibliografia prèvia al respecte pel que resulta difícil establir altres hipòtesis.

9.6. Evolució clínica dels pacients

Encara que en el present assaig l'efecte de la Gln sobre les variables clíniques no ha estat significatiu, s'han publicat bastants estudis que demostren els efectes beneficiosos de la suplementació amb Gln.

Una mostra podria ser l'estudi de Wang (66), en el que s'analitzaven pacients quirúrgics post-operats de cirurgia major, i on es va mostrar una disminució de l'estada mitja i de la mobilitat en els malalts que havien rebut suplementació amb Gln.

En el metanàlisis de Jiang del 2009 (67), en el que es van revisar 7 assaigs clínics sobre l'administració de Gln en front placebo (es van incloure 545 pacients) es constatà que la suplementació de Gln en l'alimentació dels pacients crítics disminuïa la incidència d'infecció nosocomial i la duració de l'ingrés, encara que no es va poder demostrar una disminució en la mortalitat.

L'estudi de Eroglu A. en pacients traumàtics i el de Samuelsson en pacients amb hemorràgia subaracnoïdal van presentar resultats similars als citats (68, 69).

L'assaig clínic SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial) randomitzat i controlat, es el major estudi realitzat en pacients crítics adults sobre els efectes de la suplementació amb immunonutrients, seleni i/o arginina en l'alimentació parenteral (70). Es va constatar que ambdós

immunonutrients són útils i mostraren una disminució d'entre el 10 i el 15% de la incidència d'infecció nosocomial en aquests tipus de pacients, sense una repercussió sobre la mortalitat.

En quant als assaigs clínics en nens es va realitzar un on es comparava l'ús de nutrició parenteral suplementada amb Gln versus la parenteral iso nitrogenada estàndard (55). Es tractava de pacients quirúrgics menors de 3 mesos que requeriren nutrició parenteral. La dosi administrada fou de 0,6 gr/kg/dia del dipèptid Alanina-glutamina, durant el temps que es necessités, fins aconseguir la dieta enteral completa. Es valorà la presència d'infeccions i el temps que es necessitava per aconseguir la dieta enteral total. Els autors no observaren diferències entre els dos grups en cap dels dos objectius de l'estudi.

9.7. Seguretat i esdeveniments adversos

En quant a la possibilitat de produir esdeveniments adversos o no de la Gln, s'han publicat articles en ambdós sentits. Entre els principals esdeveniments adversos possibles, esperàvem alteracions en la funció renal i hepàtica, augment del Glutamat (Glu) i del amoni, i alteracions equilibri àcid base per augment del diòxid de carboni (CO₂).

Struiis et al. van mostrar en el seu estudi que l'administració de suplementes de Gln en la NPT era tan segura com la nutrició no suplementada i no van detectar

efectes secundaris de la seva indicació (71).

Altres estudis, publicats en població crítica adulta ingressada en intensius, objectivaren un possible efecte nociu de la suplementació amb Gln (42,46,72). Els estudis estaven associats a l'administració de dosis superiors de Gln, a 0,5 g/kg/dia. Aquesta dosi no és aplicable als pacients pediàtrics i tots ells van rebre la dosi recomanada de 0,33 g/kg/dia de Gln, sense que es demostrés cap efecte advers en l'estudi actual (42).

Els controls analítics de funció hepàtica, renal i de l'amoni no van objectivar alteracions significatives ni clínicament rellevants en cap dels dos grups (Taula 5). Tan mateix es van controlar específicament els nivells de glutamat, ja que és un metabòlit de la Gln amb potencial efecte neurotòxic i tampoc es van detectar alteracions en els seus nivells.

Els esdeveniments adversos descrits, no es van relacionar directa ni indirectament amb la suplementació de Gln si no com evolució de la malaltia de base.

9.8. Limitacions

Entre les limitacions de l'estudi, caldria subratllar la mida de la mostra.

Per tal de reduir l'heterogeneïtat deguda a la via d'administració es van incloure en l'estudi només els pacients que rebien nutrició parenteral exclusiva. Aquest fet va fer que es reduís la mostra de pacients disponibles, donat que la política nutricional de la Unitat prioritza la via enteral com recomanen les guies més actuals (45). Segons el càlcul mostral inicial i l'anàlisi estadístic que es va realitzar a la meitat de la mostra, la n calculada havia de ser suficient per detectar diferències significatives. Probablement, la variabilitat interindividual observada en els dos grups de pacients en quant als nivells de Gln i de marcadors de SRIS podria haver contribuït a explicar els resultats finals. La manca d'estudis similars en pacients pediàtrics dificulta les comparacions i posteriors hipòtesi de treball.

Un altre limitació seria el fet d'escollir com a marcadors clàssics d'inflamació la IL-6 i la IL-10, en el seus papers d'IL pro i anti-inflamatòries respectivament, i no d'altres de grups fisiopatològics similars. El motiu va ser que la literatura al respecte en pediatria és escassa i aquestes són les IL més implicades i descrites en la fisiopatologia de la immunitat infantil.

Conclusions

10. Conclusions

Les conclusions obtingudes després d'analitzar aquest treball de tesi, en relació a l'efecte que la suplementació amb Gln podria tenir sobre la modulació de la resposta inflamatòria del pacient i la seva evolució clínica són les següents:

1. Els valors de Glutamina en els pacients crítics pediàtrics, en el moment basal, van resultar dins la normalitat.
2. La suplementació de la nutrició parenteral amb glutamina, en els nens críticament malalts, va contribuir a mantenir els nivells de glutamina més elevats, durant més temps, encara que sense existir diferències significatives amb el grup no suplementat.
3. La suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics comporta un increment de les Heat Shock Protein, del moment basal al dia 2, $p= 0,052$; i significatiu del dia 2 al 5, $p= 0,021$. Aquest increment mostra una tendència no significativa amb respecte al grup control en el dia 2, $p= 0,084$; i significativa en el dia 5, $p= 0,014$.
4. Els valors d'interleucina 6, en els pacients crítics pediàtrics amb nutrició parenteral, mostren una disminució significativa amb el temps. Entre el dia 0 i el dia 2, aquesta disminució és significativa en ambdós grups de pacients,

$p < 0,001$. Entre el dia 2 i el dia 5, la disminució només és significativa en el grup de pacients suplementats amb glutamina, $p = 0,013$, amb respecte als no suplementats, $p = 0,223$.

5. Els valors d'interleucina 10 en els pacients crítics pediàtrics amb nutrició parenteral, mostren una disminució significativa amb el temps. Entre el dia 0 i el dia 2, aquesta disminució és significativa en els pacients suplementats i en els que no, $p = 0,025$ i $p < 0,001$ respectivament. Entre el dia 2 i 5 no hi ha diferències significatives.
6. Els valors de CD4/CD8 no van mostrar diferències significatives durant l'evolució dels pacients ni tampoc van existir-ne entre els pacients suplementats i els que no, en cap moment diagnòstic.
7. La suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics no va comportar diferències en la resposta clínica. Ni en relació a l'aparició d'infecció nosocomial, ni de la necessitat de suport ventilatori, ni d'inotrópics. Els dies d'estada en UCIP i en hospitalització van mostrar una tendència, no significativa, a ser inferiors en el grup de pacients suplementats amb glutamina, $p = 0,062$ i $p = 0,089$ respectivament.
8. La suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics no va comportar diferències en la mortalitat dels malalts.
9. La suplementació amb Glutamina en la nutrició parenteral dels pacients crítics pediàtrics no va mostrar efectes secundaris.

Annexos

11. Annexos

Annex 1: Indicacions de NPT

1. Patologia Digestiva

- a. Intervencions quirúrgiques
 - i. Resecció intestinal
 - ii. Mal rotació i vòlvul
 - iii. Transplantament
 - iv. Alteracions de la paret abdominal (gastròsquisi, omfalocel)
 - v. Malaltia de Hirschsprung complicada o extensa
- b. Malabsorció intestinal
 - i. Enterostomia proximal
 - ii. Diarrea greu perllongada
 - iii. Fístula enterocutània
 - iv. Algunes immunodeficiències
- c. Alteracions de la motilitat intestinal
 - i. Peritonitis plàstica
 - ii. Enteritis ràdica
 - iii. Pseudoobstrucció crònica idiopàtica
- d. Altres

- i. Repòs del tub digestiu
- ii. Enterocolitis necrotitzant
- iii. Isquèmia intestinal
- iv. Vòmits incoercibles
- v. Sagnat intestinal massiu
- vi. Malalties inflammatòries intestinals
- vii. Pancreatitis aguda greu
- viii. Fístula pancreàtica
- ix. Vasculitis amb greu afectació digestiva
- x. Ili meconial
- xi. Mucositis o enteritis greu per quimioteràpia
- xii. Insuficiència hepàtica o renal greu

2. Patologia extradigestiva

- a. Pacient amb desnutrició o amb risc de desnutrició secundària a qualsevol patologia
- b. Displasia broncopulmonar
- c. Oxigenació amb membrana extra corpòria
- d. Perioperatori en pacient desnodrit greu
- e. Trasplant d'òrgans i moll d'ós
- f. Pacients en cures intensives amb
 - i. TCE (fase precoç)
 - ii. Politraumatisme
 - iii. Sèpsia

- iv. Cirurgia
- v. Cremats crítics
- vi. Fracàs multi orgànic

- g. Caquèxia cardíaca
- h. Insuficiència renal greu
- i. Inestabilitat hemodinàmica greu
- j. Nounats prematurs.
- k. Errors innats del metabolisme (debut i descompensacions)
- l. Pacients oncològics amb mucositis intensa o trombopènia greu (plaquetes < 25.000) que contraindiqui la NE

3. Indicacions a llarg termini

- a. Fracàs intestinal
 - i. Pseudoobstrucció crònica idiopàtica
 - ii. displàsia intestinal
 - iii. malaltia per inclusió de microvil·li
 - iv. reseccions intestinals amples: síndrome de budell curt
- b. Atrofies rebels de la mucosa intestinal amb malabsorció greu persistent
- c. Malaltia de Crohn greu o poliintervinguda amb afectació del creixement

Annex 2: Aleatorització dels pacients. Llistats de randomització.

Modulación de la respuesta inflamatoria sistémica en niños críticamente enfermos tras la suplementación con glutamina.

Código de protocolo: UCIHSJD5

Nº EudraCT: 2007-003574-26

(Códigos de randomización)

Nº Assignación	Nutrición parenteral con GLUTAMINA
1	<input checked="" type="checkbox"/>
2	<input checked="" type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>
5	<input checked="" type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>
7	<input checked="" type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>
9	<input checked="" type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>
11	<input checked="" type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>
13	<input type="checkbox"/>
14	<input checked="" type="checkbox"/>
15	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>
17	<input checked="" type="checkbox"/>
18	<input type="checkbox"/>
19	<input checked="" type="checkbox"/>
20	<input checked="" type="checkbox"/>
21	<input checked="" type="checkbox"/>
22	<input checked="" type="checkbox"/>
23	<input checked="" type="checkbox"/>
24	<input type="checkbox"/>
25	<input type="checkbox"/>
26	<input type="checkbox"/>

Modulación de la respuesta inflamatoria sistémica en niños críticamente enfermos tras la suplementación con glutamina.

Código de protocolo: UCIHSJD5

Nº EudraCT: 2007-003574-26

(Códigos de randomización)

Nº Assignación	Nutrición parenteral con GLUTAMINA
27	<input type="checkbox"/>
28	<input checked="" type="checkbox"/>
29	<input type="checkbox"/>
30	<input checked="" type="checkbox"/>
31	<input checked="" type="checkbox"/>
32	<input checked="" type="checkbox"/>
33	<input type="checkbox"/>
34	<input type="checkbox"/>
35	<input type="checkbox"/>
36	<input type="checkbox"/>
37	<input checked="" type="checkbox"/>
38	<input checked="" type="checkbox"/>
39	<input checked="" type="checkbox"/>
40	<input type="checkbox"/>
41	<input type="checkbox"/>
42	<input type="checkbox"/>
43	<input checked="" type="checkbox"/>
44	<input type="checkbox"/>
45	<input type="checkbox"/>
46	<input checked="" type="checkbox"/>
47	<input checked="" type="checkbox"/>
48	<input checked="" type="checkbox"/>
49	<input type="checkbox"/>
50	<input checked="" type="checkbox"/>
51	<input type="checkbox"/>
52	<input type="checkbox"/>

Modulación de la respuesta inflamatoria sistémica en niños críticamente enfermos tras la suplementación con glutamina.

Código de protocolo: UCIHSJD5

Nº EudraCT: 2007-003574-26

(Códigos de randomización)

Nº Assignación	Nutrición parenteral con GLUTAMINA
53	<input type="checkbox"/>
54	<input type="checkbox"/>
55	<input checked="" type="checkbox"/>
56	<input checked="" type="checkbox"/>
57	<input type="checkbox"/>
58	<input type="checkbox"/>
59	<input type="checkbox"/>
60	<input checked="" type="checkbox"/>
61	<input type="checkbox"/>
62	<input type="checkbox"/>
63	<input checked="" type="checkbox"/>
64	<input checked="" type="checkbox"/>
65	<input checked="" type="checkbox"/>
66	<input checked="" type="checkbox"/>
67	<input type="checkbox"/>
68	<input type="checkbox"/>
69	<input type="checkbox"/>
70	<input checked="" type="checkbox"/>
71	<input checked="" type="checkbox"/>
72	<input type="checkbox"/>
73	<input type="checkbox"/>
74	<input type="checkbox"/>
75	<input checked="" type="checkbox"/>
76	<input checked="" type="checkbox"/>
77	<input type="checkbox"/>
78	<input checked="" type="checkbox"/>

Modulación de la respuesta inflamatoria sistémica en niños críticamente enfermos tras la suplementación con glutamina.

Código de protocolo: UCIHSJD5

Nº EudraCT: 2007-003574-26

(Códigos de randomización)

Nº Assignación	Nutrición parenteral con GLUTAMINA
79	<input checked="" type="checkbox"/>
80	<input checked="" type="checkbox"/>
81	<input type="checkbox"/>
82	<input type="checkbox"/>
83	<input type="checkbox"/>
84	<input checked="" type="checkbox"/>
85	<input checked="" type="checkbox"/>
86	<input checked="" type="checkbox"/>
87	<input type="checkbox"/>
88	<input checked="" type="checkbox"/>
89	<input type="checkbox"/>
90	<input checked="" type="checkbox"/>
91	<input checked="" type="checkbox"/>
92	<input type="checkbox"/>
93	<input checked="" type="checkbox"/>
94	<input checked="" type="checkbox"/>
95	<input type="checkbox"/>
96	<input type="checkbox"/>
97	<input type="checkbox"/>
98	<input checked="" type="checkbox"/>
99	<input type="checkbox"/>
100	<input checked="" type="checkbox"/>
112	<input type="checkbox"/>

Annex 3: Composició Dipeptiven®

Dipeptiven®

- Grup terapèutic (Grupo ATC): Aminoàcids (codi ATC: B05XB02)
- Genèric: N(2) – L – alanil – L – glutamina.
- Composició: cada 100 ml de solució conté:
 - 20 g de N(2) – L – alanil – L – glutamina
 - 8.2 g són d' L – alanina
 - 13.46 g són de L – glutamina
 - Aigua per injecció c.s.p. 100 ml
 - Osmolaritat teòrica 921 mosm/l
 - Acidesa titulable 90 - 105 mmol NaOH/l
 - Valor del pH 5,4 - 6,0
- suplement de nitrogen: 3.855/100 ml
- forma farmacèutica: solució concentrada per infusió.

Annex 4: Composició de les diferents nutricions parenterals

Aminopaed®

- Genèric: aminoàcids per alimentació parenteral

- Composició:

- aminoàcids essencials

▪ L-Isoleucina	0.510 g
▪ L-Leucina	0.760 g
▪ L-Metionina	0.200 g
▪ L-Fenilalanina	0.310 g
▪ L-Treonina	0.510 g
▪ L-Valina	0.610 g
▪ L-Triptòfan	0.400 g
▪ L-Lisina L-Glutamat 2H ₂ O	1.982 g

- aminoàcids no essencials

▪ L-Arginina	0.910 g
▪ L-Histidina	0.460 g
▪ N-Acetil L-Tirosina	0.130 g
▪ Glicina	0.200 g
▪ Alanina	1.590 g
▪ Ac. L-Glutàmic	0.045 g
▪ L-Prolina	0.610 g

- N-Acetil L-Cisteïna 0.070 g
- Ac. Aspàrtic 0.660 g
- L-Serina 0.200 g
- Taurina 0.03 g
- equivalència a nitrogen: 15.2 g/l
- forma farmacèutica: solució per a infusió endovenosa.

Vamin®

- genèric: aminoàcids per alimentació parenteral
- composició:
 - aminoàcids essencials
 - L-fenilalanina 0.790 g
 - L-cisteïna y L-cistina 0.056 g
 - L-isoleucina 0.560 g
 - L- leucina 0.790 g
 - L- lisina 0.900 g (com acetat de lisina)
 - L- metionina 0.560 g
 - L- tirosina 0.023 g
 - L-treonina 0.560 g
 - L- triptòfan 0.190 g
 - L- valina 0.730 g
 - aminoàcids no essencials
 - Àcid L-aspàrtic 0.340 g

- Àcid L- glutàmic 0.560 g
 - L- alanina 1.600g
 - L- Arginina 1.130 g
 - Glicina 0.790 g
 - L- histidina 0.680 g
 - L- prolina 0.680 g
 - L- serina 0.450 g
- equivalència a nitrogen: 18.5 g/l
 - forma farmacèutica: solució per a infusió endovenosa

Annex 5: Composició nutrició parenteral per grups d'edat segons les recomanacions ESPGHAN i ESPEN

Nens de 1 mes a 3 anys (3 – 15 Kg):

- Aportació calòrica 90-120 Kcal/kg. (Màxim 1000 Kcal)
- Hidrats de carboni (1g = 3,4kcal): inicial 8 g/kg/d manteniment 14 g/Kg/d
- Proteïnes (1 g= 3,3 Kcal):
 - Inicial
 - Grup 1 0,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral Aminopaed[®] i 0,5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2 1 g/kg/d de proteïnes de parenteral Aminopaed[®].
 - Manteniment
 - Grup 1: 2,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral i 0,5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2: 2,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral.
- Lípids (1 g = 10 Kcal): inicial 1 g/kg/d i manteniment 3 g/kg/d.

Nens més de 3 a 6 anys (15-20 Kg):

- Aportació calòrica 75 -90 Kcal/kg. (Màxim 1500 Kcal)
- Hidrats de carboni (1g = 3.4kcal): inicial 8 g/kg/d manteniment 12 g/Kg/d (màxim 250g)

- Proteïnes (1 g= 3,3 Kcal):
 - Inicial
 - Grup 1 0,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral Aminopaed[®] i 0.5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2 1 g/kg/d de proteïnes de parenteral Aminopaed[®].
 - Manteniment
 - Grup 1: 2 g/kg/d de proteïnes de parenteral i 0,5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2: 2,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral.
- Lípids (1 g = 10 Kcal): inicial 1 g/kg/d i manteniment 2 g/kg/d.

Nens de 6 – 12 anys (20-40 kg):

- Aportació calòrica 60 – 75 Kcal/kg. (Màxim 1700 Kcal)
- Hidrats de carboni (1g = 3.4kcal): inicial 8 g/kg/d manteniment 10 g/Kg/d (màxim 250g)
- Proteïnes (1 g= 3,3 Kcal):
 - inicial
 - Grup 1 0,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral Vamin[®] i 0,5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2 1 g/kg/d de proteïnes de parenteral Vamin[®].

- Manteniment
 - Grup 1: 1.5 g/kg/d de proteïnes de parenteral i 0,5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2: 2 g/kg/d de proteïnes de parenteral.
- Lípids (1 g = 10 Kcal): inicial 1 g/kg/d i manteniment 2 g/kg/d.

Estàndard adult:

- Aportació calòrica 30 – 60 Kcal/kg. (Vol min 2000 ml)
- Hidrats de carboni (1g = 3,4kcal): inicial 200 g/d manteniment 250 g/d.
- Proteïnes (1 g= 3,3 Kcal):
 - Inicial
 - Grup 1 0,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral Vamin[®] i 0,5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2 1 g/kg/d de proteïnes de parenteral Vamin[®].
 - Manteniment
 - Grup 1: 1 g/kg/d de proteïnes de parenteral i 0,5 g/kg/d de proteïnes en forma de glutamina els primers 5 dies de parenteral.
 - Grup 2: 1,5 g/kg/d de proteïnes de parenteral.
- Lípids (1 g = 10 Kcal): inicial 50g/d i manteniment 100 g/d.

Annex 6: Quadern de recollida de dades



CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD) DEL ESTUDIO:

**“MODULACIÓN DE LA RESPUESTA
INFLAMATORIA SISTÉMICA EN NIÑOS
CRÍTICAMENTE ENFERMOS TRAS LA
SUPLEMENTACIÓN CON GLUTAMINA”**

Dra. Iolanda Jordán García
Servicio de Cuidados Intensivos

Hospital Sant Joan de Déu
Pg. Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat / Barcelona

NÚMERO DE PACIENTE:

--	--	--

Versión 1.0, de 22 de marzo de 2010
Código de Estudio: UCIHSJD5

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Basal	N° Selección: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 2
DD	MM							AAAA													

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha de obtención del consentimiento informado:

día	mes					año	

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de nacimiento:

día	mes					año	

Sexo: Hombre Mujer

Raza:

Caucásico

Hispano

Africano

Asiático

Otras, por favor especificar: _____

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Parámetro	Medidas	Unidades												
Peso	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> </table>													Kg
Talla	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> </table>													m
SC*	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> </table>											m ²		

* SC (m²)= Raíz cuadrada de (Peso (kg)x Talla (cm)/3600)

HISTORIA CLÍNICA/ ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Si el sujeto ha sufrido alguna enfermedad relevante en el pasado o sufre cualquier enfermedad en el momento actual, por favor rellene aquí abajo.

Diagnóstico	Fecha de comienzo	Fecha resolución*	Continúa																																		
	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<input type="checkbox"/>
día	mes					año																															
día	mes					año																															
	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<input type="checkbox"/>
día	mes					año																															
día	mes					año																															
	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<input type="checkbox"/>
día	mes					año																															
día	mes					año																															
	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>											día	mes					año	<input type="checkbox"/>
día	mes					año																															
día	mes					año																															

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Basal	N° Selección: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																				
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">DD</td> <td style="border: none;">MM</td> <td colspan="6" style="border: none;">AAAA</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>												DD	MM	AAAA								Pág. 3
DD	MM	AAAA																				

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SI	NO
1. Pacientes entre 1 mes y 14 años que requieran nutrición parenteral según los criterios indicados en la tabla 1 y que cumplan uno de los siguientes diagnósticos:		
i. Infección sistémica o local.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. Postcirugía abdominal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii. Pacientes politraumatizados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabla 1: Indicaciones de NPT

Indicaciones de Nutrición Parenteral
Resecciones intestinales
Ileos obstructivos o postcirugía
Riesgo de isquemia intestinal por hipotensión o hipoxemia

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SI	NO
1. No consentimiento del tutor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pacientes con enfermedades de base previas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades reumáticas, enfermedades metabólicas, inmunocomprometidos).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Disfunción hepática leve al ingreso (hepatitis, colostasis...).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Post operados de cirugía cardíaca extracorpórea.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pacientes derivados de otros centros con evolución clínica superior a 48 horas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Pacientes menores de un mes de vida y mayores de 14 años.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ALEATORIZACIÓN

¿El paciente ha sido aleatorizado? No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>			
Número de aleatorización asignado: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>			

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Basal	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>																				
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">DD</td> <td style="border: none;">MM</td> <td colspan="6" style="border: none;">AAAA</td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> </table>												DD	MM	AAAA								Pág. 4
DD	MM	AAAA																				

INGRESO EN EL HOSPITAL

Fecha de Ingreso:	<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td colspan="4" style="border: none;">año</td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> </table>													año							
		año																			
Enfermedad que provoca el ingreso:																					
Politraumatismo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si																				
Postcirugía mayor	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si																				
Séptico	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si																				

VALORES OBTENIDOS AL INGRESO DEL PACIENTE

Parámetro	Medida	Unidades										
Frecuencia cardíaca	<table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>					Latidos/minuto						
Frecuencia respiratoria	<table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>					Respiraciones/minuto						
Presión arterial	<table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>											Sist. mmHg/ diast.mmHg
Valor medio: <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>					mmHg							
Inotropos	Dopamina <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table> , <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>									mcg/kg/min		
	Dobutamina <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table> , <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>											
Adrenalina <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table> , <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>												
Noradrenalina <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table> , <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>												
Milrinona <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table> , <table style="margin: auto;"><tr><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td><td style="border: none;"> </td></tr></table>												
VM	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de VM: VNI..... <input type="checkbox"/> Convencional..... <input type="checkbox"/> VAFO..... <input type="checkbox"/> ECMO..... <input type="checkbox"/>											
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>											
Otros:											

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Basal	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> <td></td> </tr> </table>										DD	MM					AAAA		Pág. 5
DD	MM					AAAA												

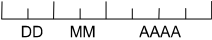
PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente las pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes					año	

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Glutamina		µmol/L	
Amonio		µmol/L	
AST		U/L	
ALT		U/L	
FA		U/L	
GGT		U/L	
Na+		mmol/L	
K+		mmol/L	
Ca+2		mmol/L	
Osmp		mOsm/Kg	
pH			
pO2		mmHg	
pCO2		mmHg	
HCO3			
EB			
Leucocitos		1 x 10 ⁹ /L	
IBI		Relación nº bandas / nº neutrofilos	
PCR		mg/L	
CD4		%	
CD8		%	
CD4/CD8			
IL-6			
IL-10			
HSP-70			

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Basal	Nº Aleatorización: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Pág. 5 bis

PRUEBAS DE LABORATORIO (continuación)

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Ig A		mg/L	
Ig G		mg/L	
Ig M		mg/L	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Basal	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 6
DD	MM							AAAA													

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes							año	

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?: Si No

Si la respuesta es Si, indicar:

<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td></tr> </table> Kcal/kg/día					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td></tr> </table> Proteínas/kg/día		
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td></tr> </table> Hidratos/kg/día					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 10px;"></td><td style="width: 20px; height: 10px;"></td></tr> </table> Lípidos/kg/día		

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 1	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> <td></td> </tr> </table>										DD	MM					AAAA		Pág. 7
DD	MM					AAAA												

PEDIATRIC RISK MORTALITY SCORE (PRISM II)

PRISM-II (24h tras el ingreso):

--	--

VALORES OBTENIDOS 1 DÍA DESPUÉS DE LA VISITA 0

Parámetro	Medida	Unidades												
Frecuencia cardíaca	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>					Latidos/minuto								
Frecuencia respiratoria	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>					Respiraciones/minuto								
Presión arterial	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> / <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>													Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>					mmHg								
Inotropos	Dopamina <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>									mcg/kg/min				
	Dobutamina <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>													
Adrenalina <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>														
Noradrenalina <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>														
Milrinona <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>														
VM	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de VM: VNI..... <input type="checkbox"/> Convencional..... <input type="checkbox"/> VAFO..... <input type="checkbox"/> ECMO..... <input type="checkbox"/>													
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>													
Otros:													

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 1	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 8
DD	MM							AAAA													

PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente las pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes							año	

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Amonio		µmol/L	
AST		U/L	
ALT		U/L	
FA		U/L	
GGT		U/L	
Na+		mmol/L	
K+		mmol/L	
Ca+2		mmol/L	
Osmp		mOsm/Kg	
pH			
pO2		mmHg	
pCO2		mmHg	
HCO3			
EB			
Leucocitos		1 x 10 ⁹ /L	
IBI		Relación nº bandas / nº neutrofilos	
PCR		mg/L	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 1	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 9
DD	MM							AAAA													

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes								año

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?: Si No

Si la respuesta es Si, indicar:

<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="font-size: 8px;">Kcal/kg/día</td> </tr> </table>					Kcal/kg/día	<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="font-size: 8px;">Proteínas/kg/día</td> </tr> </table>			Proteínas/kg/día		
				Kcal/kg/día							
		Proteínas/kg/día									
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="font-size: 8px;">Hidratos/kg/día</td> </tr> </table>					Hidratos/kg/día	<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="font-size: 8px;">Lípidos/kg/día</td> </tr> </table>					Lípidos/kg/día
				Hidratos/kg/día							
				Lípidos/kg/día							

MEDICACION CONCOMITANTE

Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita? No Si

En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 2	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																				
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">DD</td> <td style="border: none;">MM</td> <td colspan="6" style="border: none;">AAAA</td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> </table>												DD	MM	AAAA								Pág. 10
DD	MM	AAAA																				

VALORES OBTENIDOS 2 DÍAS DESPUÉS DE LA VISITA 0

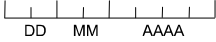
Parámetro	Medida	Unidades
Frecuencia cardíaca	_ _ _	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	_ _ _	Respiraciones/minuto
Presión arterial	_ _ _ / _ _ _	Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: _ _ _	mmHg
Inotropos	Dopamina _ _ , _ _	mcg/kg/min
	Dobutamina _ _ , _ _	
	Adrenalina _ _ , _ _	
	Noradrenalina _ _ , _ _	
	Milrinona _ _ , _ _	
VM	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de VM: VNI..... <input type="checkbox"/> Convencional..... <input type="checkbox"/> VAFO..... <input type="checkbox"/> ECMO..... <input type="checkbox"/>	
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>	
Otros:	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 2	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>										
<table border="1" style="display: inline-table; width: 150px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>							DD	MM	AAAA			Pág. 11
DD	MM	AAAA										

PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente las pruebas de laboratorio?		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si										
Fecha:	<table border="1" style="display: inline-table; width: 150px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>						día	mes	año				
día	mes	año											

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Glutamina		µmol/L	
Amonio		µmol/L	
AST		U/L	
ALT		U/L	
FA		U/L	
GGT		U/L	
Na+		mmol/L	
K+		mmol/L	
Ca+2		mmol/L	
Osmp		mOsm/Kg	
pH			
pO2		mmHg	
pCO2		mmHg	
HCO3			
EB			
Leucocitos		1 x 10 ⁹ /L	
IBI		Relación nº bandas / nº neutrofilos	
PCR		mg/L	
CD4		%	
CD8		%	
CD4/CD8			
IL-6			
IL-10			

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 2	Nº Aleatorización: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Pág. 11 bis

PRUEBAS DE LABORATORIO (continuación)

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Ig A		mg/L	
Ig G		mg/L	
Ig M		mg/L	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 2	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> <td></td> </tr> </table>										DD	MM					AAAA		Pág. 12
DD	MM					AAAA												

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes					año	

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?: Si No

Si la respuesta es Si, indicar:

<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> Kcal/kg/día					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> Proteínas/kg/día		
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> Hidratos/kg/día				<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> Lípidos/kg/día			

MEDICACION CONCOMITANTE

Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita? No Si

En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.

Código del estudio: <i>UCIHSJD5</i>	Visita 3	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>																				
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">DD</td> <td style="border: none;">MM</td> <td colspan="6" style="border: none;">AAAA</td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> </table>												DD	MM	AAAA								Pág. 13
DD	MM	AAAA																				

VALORES OBTENIDOS 3 DÍAS DESPUÉS DE LA VISITA 0

Parámetro	Medida	Unidades
Frecuencia cardíaca	_ _ _ _	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	_ _ _ _	Respiraciones/minuto
Presión arterial	_ _ _ _ / _ _ _ _	Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: _ _ _ _	mmHg
Inotropos	Dopamina _ _ _ _ _ , _ _ _ _ _	mcg/kg/min
	Dobutamina _ _ _ _ _ , _ _ _ _ _	
	Adrenalina _ _ _ _ _ , _ _ _ _ _	
	Noradrenalina _ _ _ _ _ , _ _ _ _ _	
	Milrinona _ _ _ _ _ , _ _ _ _ _	
VM	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de VM: VNI..... <input type="checkbox"/> Convencional..... <input type="checkbox"/> VAFO..... <input type="checkbox"/> ECMO..... <input type="checkbox"/>	
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>	
Otros:	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 3	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 14
DD	MM							AAAA													

PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente las pruebas de laboratorio?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si																			
Fecha:	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">día</td> <td style="text-align: center;">mes</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">año</td> </tr> </table>												día	mes							año
día	mes							año													

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Amonio		µmol/L	
AST		U/L	
ALT		U/L	
FA		U/L	
GGT		U/L	
Na+		mmol/L	
K+		mmol/L	
Ca+2		mmol/L	
Osmp		mOsm/Kg	
pH			
pO2		mmHg	
pCO2		mmHg	
HCO3			
EB			
Leucocitos		1 x 10 ⁹ /L	
IBI		Relación nº bandas / nº neutrofilos	
PCR		mg/L	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 3	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																				
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">AAAA</td> <td colspan="6"></td> </tr> </table>												DD	MM	AAAA								Pág. 15
DD	MM	AAAA																				

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes	año							

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?: Si No

Si la respuesta es Si, indicar:

<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Kcal/kg/día					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Proteínas/kg/día			
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Hidratos/kg/día					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Lípidos/kg/día			

MEDICACION CONCOMITANTE

Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita? No Si

En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 4	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 16
DD	MM							AAAA													

VALORES OBTENIDOS 4 DÍAS DESPUÉS DE LA VISITA 0

Parámetro	Medida	Unidades
Frecuencia cardíaca	_ _ _	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	_ _ _	Respiraciones/minuto
Presión arterial	_ _ _ / _ _ _	Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: _ _ _	mmHg
Inotropos	Dopamina _ _ , _ _	mcg/kg/min
	Dobutamina _ _ , _ _	
	Adrenalina _ _ , _ _	
	Noradrenalina _ _ , _ _	
	Milrinona _ _ , _ _	
VM	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de VM: VNI..... <input type="checkbox"/> Convencional..... <input type="checkbox"/> VAFO..... <input type="checkbox"/> ECMO..... <input type="checkbox"/>	
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>	
Otros:	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 4	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 17
DD	MM							AAAA													

PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente las pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes				año				

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Amonio		µmol/L	
AST		U/L	
ALT		U/L	
FA		U/L	
GGT		U/L	
Na+		mmol/L	
K+		mmol/L	
Ca+2		mmol/L	
Osmp		mOsm/Kg	
pH			
pO2		mmHg	
pCO2		mmHg	
HCO3			
EB			
Leucocitos		1 x 10 ⁹ /L	
IBI		Relación nº bandas / nº neutrofilos	
PCR		mg/L	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 4	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 18
DD	MM							AAAA													

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes							año	

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?: Si No

Si la respuesta es Si, indicar:

<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Kcal/kg/día					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Proteínas/kg/día		
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Hidratos/kg/día					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Lípidos/kg/día		

MEDICACION CONCOMITANTE

Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita? No Si

En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 5	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																				
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">DD</td> <td style="border: none;">MM</td> <td colspan="6" style="border: none;">AAAA</td> <td style="border: none;"> </td> <td style="border: none;"> </td> </tr> </table>												DD	MM	AAAA								Pág. 19
DD	MM	AAAA																				

VALORES OBTENIDOS 5 DÍAS DESPUÉS DE LA VISITA 0

Parámetro	Medida	Unidades
Frecuencia cardíaca	_ _ _ _	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	_ _ _ _	Respiraciones/minuto
Presión arterial	_ _ _ _ / _ _ _ _	Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: _ _ _ _	mmHg
Inotropos	Dopamina _ _ _ _ , _ _ _ _	mcg/kg/min
	Dobutamina _ _ _ _ , _ _ _ _	
	Adrenalina _ _ _ _ , _ _ _ _	
	Noradrenalina _ _ _ _ , _ _ _ _	
	Milrinona _ _ _ _ , _ _ _ _	
VM	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de VM: VNI..... <input type="checkbox"/> Convencional..... <input type="checkbox"/> VAFO..... <input type="checkbox"/> ECMO..... <input type="checkbox"/>	
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>	
Otros:	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 5	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 20
DD	MM							AAAA													

PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente las pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes							año	

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Glutamina		µmol/L	
Amonio		µmol/L	
AST		U/L	
ALT		U/L	
FA		U/L	
GGT		U/L	
Na+		mmol/L	
K+		mmol/L	
Ca+2		mmol/L	
Osmp		mOsm/Kg	
pH			
pO2		mmHg	
pCO2		mmHg	
HCO3			
EB			
Leucocitos		1 x 10 ⁹ /L	
IBI		Relación nº bandas / nº neutrofilos	
PCR		mg/L	
CD4		%	
CD8		%	
CD4/CD8			
IL-6			
IL-10			
HSP-70			

Código del estudio: <i>UCIHSJD5</i>	Visita 5	Nº Aleatorización: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Pág. 20 bis

PRUEBAS DE LABORATORIO (continuación)

Parámetro	Medida	Unidades	Otras unidades
Ig A		mg/L	
Ig G		mg/L	
Ig M		mg/L	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 5	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>																							
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="8"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>														DD	MM									AAAA	Pág. 21
DD	MM									AAAA															

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes									año	

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?: Si No

Si la respuesta es Si, indicar:

<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Kcal/kg/día</td> <td colspan="5"></td> </tr> </table>							Kcal/kg/día						<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Proteínas/kg/día</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>					Proteínas/kg/día			
Kcal/kg/día																					
Proteínas/kg/día																					
<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Hidratos/kg/día</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>					Hidratos/kg/día				<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Lípidos/kg/día</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>					Lípidos/kg/día							
Hidratos/kg/día																					
Lípidos/kg/día																					

MEDICACION CONCOMITANTE

Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita? No Si

En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 6 (13 ± 3 días tras visita basal)	Nº Aleatorización: [] [] []																			
<table border="1"> <tr> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> <td style="width: 10px;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 22
DD	MM							AAAA													

VALORES OBTENIDOS

Parámetro	Medida	Unidades
Frecuencia cardíaca	[][][][]	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	[][][][]	Respiraciones/minuto
Presión arterial	[][][][]/[][][][]	Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: [][][][]	mmHg
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>	
Otros:	

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?:	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es Si, indicar:	
[][][][] Kcal/kg/día	[][][] Proteínas/kg/día
[][][] Hidratos/kg/día	[][][] Lípidos/kg/día

MEDICACION CONCOMITANTE

El paciente, ¿ha tomado alguna medicación adicional durante estos días?	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>
Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.	

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
<i>En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.</i>	

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 6 (13 ± 3 días tras visita basal)	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 22 bis
DD	MM							AAAA													

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes								año

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 7 (20 ± 3 días tras visita basal)	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10px; border-bottom: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 23
DD	MM							AAAA													

CONSTANTES VITALES

Parámetro	Medida	Unidades
Frecuencia cardíaca	_ _ _	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	_ _ _	Respiraciones/minuto
Presión arterial	_ _ _ / _ _ _	Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: _ _ _	mmHg
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>	
Otros:	

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?:	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es Si, indicar:	
_ _ _ Kcal/kg/día	_ _ Proteínas/kg/día
_ _ Hidratos/kg/día	_ _ Lípidos/kg/día

MEDICACION CONCOMITANTE

Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita?
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
<i>En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.</i>

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita 7 (13 ± 3 días tras visita basal)	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 23 bis
DD	MM							AAAA													

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes							año	

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Fin de Estudio (27 ± 3 días tras visita basal)	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> <td style="width: 10px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 24
DD	MM							AAAA													

CONSTANTES VITALES

Parámetro	Medida	Unidades
Frecuencia cardíaca	_ _ _	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	_ _ _	Respiraciones/minuto
Presión arterial	_ _ _ / _ _ _	Sist. mmHg/ diast.mmHg
	Valor medio: _ _ _	mmHg
Diálisis	Indicar: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de diálisis: Prisma..... <input type="checkbox"/> Peritoneal..... <input type="checkbox"/> Diálisis..... <input type="checkbox"/>	
Otros:	

NUTRICIÓN PARENTERAL

¿Se ha administrado nutrición parenteral al paciente?: Si No

Si la respuesta es Si, indicar:

_ _ _ Kcal/kg/día	_ _ Proteínas/kg/día
_ _ Hidratos/kg/día	_ _ Lípidos/kg/día

Indicar los días totales que se ha administrado nutrición parenteral al paciente: |_|_| días

MEDICACION CONCOMITANTE

Si el paciente está tomando cualquier medicación concomitante, se debe registrar en el apartado de medicación concomitante del CRD.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha ocurrido algún acontecimiento adverso desde la última visita?

No Si

En caso afirmativo rellenar el apartado de acontecimientos adversos de este cuaderno.

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Fin de Estudio (27 ± 3 días tras visita basal)	Nº Aleatorización: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																			
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> <td style="width: 20px; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MM</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center;">AAAA</td> </tr> </table>												DD	MM							AAAA	Pág. 24 bis
DD	MM							AAAA													

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

¿Se le han realizado al paciente otras pruebas de laboratorio? No Si

Fecha:

día	mes							año	

Parámetro	Medida
Hemo +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Urocultivo	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
LCR +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
BAL +	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Positiva, indicar tipo de germen:
Dispositivo externo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si la respuesta es Si, indicar tipo de dispositivo:
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Germen (indicar nombre):
Dispositivo (indicar nombre):

Código del estudio:
UCIHSJD5

Nº Aleatorización:

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

DD MM AAAA

Pág. 25

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS																																														
<input type="checkbox"/> Marcar si no hay ninguno																																														
ACONTECIMIENTO ADVERSO(*)	Grado(1)	FECHA INICIO (dd/mm/aaaa)	FECHA FIN (dd/mm/aaaa)	Evolución(2)	Acción tomada en relación con la medicación de estudio (3)	Relación con la medicación de estudio (4)																																								
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<input type="checkbox"/> cursando		
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<input type="checkbox"/> cursando		
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<input type="checkbox"/> cursando		
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<input type="checkbox"/> cursando		
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					

(1) **GRADO:** 1= leve; 2= moderado; 3= severo; 4= pone en riesgo la vida o es discapacitante; 5= muerte relacionada con el acontecimiento adverso.
 (2) **EVOLUCIÓN:** 1=Recuperado; 2=Recuperado con secuelas; 3=En curso; 4=Muerte; 5=Desconocido
 (3) **ACCIÓN TOMADA:** 1=Ninguna; 2= Reducción de la dosis del fármaco en investigación; 3=Incremento de la dosis del fármaco en investigación; 4= Interrupción temporal del fármaco en investigación; 5= Interrupción permanente del fármaco en investigación; 6= Retirada del estudio (En este caso, complete la sección "FIN DE ESTUDIO PREMATURO")
 (4) **RELACION CON LA MEDICACIÓN:** 1=Definitivamente relacionado; 2=Probablemente Relacionado; 3=Posiblemente relacionado; 4= Probablemente no relacionado; 5= Definitivamente no relacionado.
 TODOS LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES DEBERAN SER REPORTADOS AL MONITOR DEL ESTUDIO EN LOS PERIODOS DE TIEMPO INDICADOS EN EL PROTOCOLO, Y DEBERÁ CUMPLIMENTARSE ADICIONALMENTE LA PÁGINA ESPECÍFICA PARA ELLO

Código del estudio:
UCIHSJD5

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

N° Aleatorización:

DD MM AAAA

Pág. 26

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS						
ACONTECIMIENTO ADVERSO(*)	Grado(1)	FECHA INICIO (dd/mm/aaaa)	FECHA FIN (dd/mm/aaaa)	Evolución(2)	Acción tomada en relación con la medicación de estudio (3)	Relación con la medicación de estudio (4)
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		_ d d m m a a a a	_ d d m m a a a a <input type="checkbox"/> cursando			
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		_ d d m m a a a a	_ d d m m a a a a <input type="checkbox"/> cursando			
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		_ d d m m a a a a	_ d d m m a a a a <input type="checkbox"/> cursando			
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		_ d d m m a a a a	_ d d m m a a a a <input type="checkbox"/> cursando			

(1) **GRADO:** 1= leve; 2= moderado; 3= severo; 4= pone en riesgo la vida o es discapacitante; 5= muerte relacionada con el acontecimiento adverso.
 (2) **EVOLUCIÓN:** 1=Recuperado; 2=Recuperado con secuelas; 3=En curso; 4=Muerte; 5=Desconocido
 (3) **ACCIÓN TOMADA:** 1=Ninguna; 2= Reducción de la dosis del fármaco en investigación; 3=Incremento de la dosis del fármaco en investigación; 4= Interrupción temporal del fármaco en investigación; 5= Interrupción permanente del fármaco en investigación; 6= Retirada del estudio (En este caso, complete la sección "FIN DE ESTUDIO PREMATURO")
 (4) **RELACIÓN CON LA MEDICACIÓN:** 1=Definitivamente relacionado; 2=Probablemente relacionado; 3=Posiblemente relacionado; 4= Probablemente no relacionado; 5= Definitivamente no relacionado.
 TODOS LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES DEBERAN SER REPORTADOS AL MONITOR DEL ESTUDIO EN LOS PERIODOS DE TIEMPO INDICADOS EN EL PROTOCOLO, Y DEBERÁ CUMPLIMENTARSE ADICIONALMENTE LA PÁGINA ESPECÍFICA PARA ELLO

Código del estudio:
UCHSJD5

Nº Aleatorización:

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

DD MM AAAA

Pág. 27

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS																																														
ACONTECIMIENTO ADVERSO(*)	Grado(1)	FECHA INICIO (dd/mm/aaaa)	FECHA FIN (dd/mm/aaaa)	Evolución(2)	Acción tomada en relación con la medicación de estudio (3)	Relación con la medicación de estudio (4)																																								
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a			
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a			
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a			
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td><td>a</td></tr> </table>											d	d	m	a	a	a	a	a	a	a			
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					
d	d	m	a	a	a	a	a	a	a																																					

(1) **GRADO:** 1= leve; 2= moderado; 3= severo; 4= pone en riesgo la vida o es discapacitante; 5= muerte relacionada con el acontecimiento adverso.
 (2) **EVOLUCIÓN:** 1=Recuperado; 2=Recuperado con secuelas; 3=En curso; 4=Muerte; 5=Desconocido
 (3) **ACCIÓN TOMADA:** 1=Ninguna; 2= Reducción de la dosis del fármaco en investigación; 3=Incremento de la dosis del fármaco en investigación; 4= Interrupción temporal del fármaco en investigación; 5= Interrupción permanente del fármaco en investigación; 6= Retirada del estudio (En este caso, complete la sección "FIN DE ESTUDIO PREMATURO")
 (4) **RELACIÓN CON LA MEDICACIÓN:** 1=Definitivamente relacionado; 2=Probablemente Relacionado; 3=Posiblemente relacionado; 4= Probablemente no relacionado; 5= Definitivamente no relacionado.
 TODOS LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES DEBERAN SER REPORTADOS AL MONITOR DEL ESTUDIO EN LOS PERIODOS DE TIEMPO INDICADOS EN EL PROTOCOLO, Y DEBERÁ CUMPLIMENTARSE ADICIONALMENTE LA PÁGINA ESPECÍFICA PARA ELLO

Código del estudio:
UCIHSJD5

Nº Aleatorización:

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

DD MM AAAA

Pág. 28

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS						<input type="checkbox"/> Marcar si no hay ninguno
ACONTECIMIENTO ADVERSO(*)	Grado(1)	FECHA INICIO (dd/mm/aaaa)	FECHA FIN (dd/mm/aaaa)	Evolución(2)	Acción tomada en relación con la medicación de estudio (3)	Relación con la medicación de estudio (4)
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		dd m a a a	dd m a a a <input type="checkbox"/> cursando			
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		dd m a a a	dd m a a a <input type="checkbox"/> cursando			
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		dd m a a a	dd m a a a <input type="checkbox"/> cursando			
<input type="checkbox"/> Marcar si A.A.Grave		dd m a a a	dd m a a a <input type="checkbox"/> cursando			

(1) **GRADO:** 1= leve; 2= moderado; 3= severo; 4= pone en riesgo la vida o es discapacitante; 5= muerte relacionada con el acontecimiento adverso.
 (2) **EVOLUCIÓN:** 1=Recuperado; 2=Recuperado con secuelas; 3=En curso; 4=Muerte; 5=Desconocido
 (3) **ACCIÓN TOMADA:** 1=Ninguna; 2= Reducción de la dosis del fármaco en investigación; 3=Incremento de la dosis del fármaco en investigación; 4= Interrupción temporal del fármaco en investigación; 5= Interrupción permanente del fármaco en investigación; 6= Retirada del estudio (En este caso, complete la sección "FIN DE ESTUDIO PREMATURO")
 (4) **RELACION CON LA MEDICACIÓN:** 1=Definitivamente relacionado; 2=Probablemente relacionado; 3=Posiblemente relacionado; 4= Probablemente no relacionado; 5= Definitivamente no relacionado.
 TODOS LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES DEBERAN SER REPORTADOS AL MONITOR DEL ESTUDIO EN LOS PERIODOS DE TIEMPO INDICADOS EN EL PROTOCOLO, Y DEBERÁ CUMPLIMENTARSE ADICIONALMENTE LA PÁGINA ESPECÍFICA PARA ELLO

Código del estudio:
UCIHSJD5

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Nº Aleatorización:

Pág. 29

DD MM AAAA

Por favor, registrar la medicación concomitante a continuación

Nombre genérico o comercial	Dosis diaria	Día de comienzo	Día de finalización	Continúa	Indicación
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	

Código del estudio:
UC/HSJD5

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Nº Aleatorización:

Pág. 30

DD MM AAAA

Por favor, registrar la medicación concomitante a continuación

Nombre genérico o comercial	Dosis diaria	Día de comienzo	Día de finalización	Continúa	Indicación
		_ _ _ _ d d m m a a a a	_ _ _ _ d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		_ _ _ _ d d m m a a a a	_ _ _ _ d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		_ _ _ _ d d m m a a a a	_ _ _ _ d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		_ _ _ _ d d m m a a a a	_ _ _ _ d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		_ _ _ _ d d m m a a a a	_ _ _ _ d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		_ _ _ _ d d m m a a a a	_ _ _ _ d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	

Código del estudio:
UCIHSJD5

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Nº Aleatorización:

--	--	--

Pág. 31

DD MM AAAA
 | | |
 | | |

Por favor, registrar la medicación concomitante a continuación						
Nombre genérico o comercial	Dosis diaria	Día de comienzo	Día de finalización	Continúa	Indicación	
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>		
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>		
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>		
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>		
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>		
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>		

Código del estudio:
UCIHSJD5

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Nº Aleatorización:

Pág. 32

DD MM AAAA

Por favor, registrar la medicación concomitante a continuación

Nombre genérico o comercial	Dosis diaria	Día de comienzo	Día de finalización	Continúa	Indicación
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	
		 d d m m a a a a	 d d m m a a a a	<input type="checkbox"/>	

Código del estudio:
UCIHSJD5

CONTABILIDAD DEL FÁRMACO

Nº Aleatorización:

Pág. 33

DD MM AAAA

Día	Medicación entregada	Medicación devuelta	Observaciones
 d d m m a a a a			
 d d m m a a a a			
 d d m m a a a a			
 d d m m a a a a			
 d d m m a a a a			
 d d m m a a a a			
 d d m m a a a a			
 d d m m a a a a			

Código del estudio:
UCIHSJD5

CONTABILIDAD DEL FÁRMACO

Nº Aleatorización:

Pág. 34

DD MM AAAA

Día	Medicación entregada	Medicación devuelta	Observaciones
 d d m a a a			
 d d m a a a			
 d d m a a a			
 d d m a a a			
 d d m a a a			
 d d m a a a			
 d d m a a a			
 d d m a a a			

Código del estudio: UCIHSJD5	Visita Fin de Estudio	Nº Aleatorización: <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>
<div style="display: flex; justify-content: center; gap: 20px;"> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px; font-size: small;"> DD MM AAAA </div>		Pág. 35

Último día del tratamiento

día mes año

Último día en UCI

día mes año

¿Ha completado el sujeto el estudio? No Si
Si la respuesta es NO, por favor, complete la sección siguiente..

FIN DE ESTUDIO PREMATURO

El sujeto dejó el estudio el.....

día mes año

El abandono lo decidió *(por favor, marque un sólo cuadro)*:

Sujeto

Investigador

Promotor

Otro

Si la respuesta es "otro", por favor, especificar: _____

Por favor, anotar la causa principal del abandono
(Por favor, marque un solo cuadro):

Fallecimiento

Acontecimiento Adverso.....

No cumplimiento del protocolo.....

Retirada del consentimiento del paciente.....

Terapia ineficaz.....

Otros

Si la respuesta es "otros", por favor, especificar: _____

Confirmo que los datos recogidos en este Cuaderno de Recogida de Datos son veraces y han sido supervisados por mí:

Firma del Investigador Principal:	Fecha: <div style="display: flex; justify-content: flex-end; gap: 10px;"> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 20px; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: flex-end; gap: 10px; font-size: x-small;"> día mes año </div>
-----------------------------------	---

Código del estudio: UCIHSJD5	Anexo 1	Pág. 36
---	----------------	----------------

PRISM II (*Pediatric Risk Mortality Score*)

hemodinámica		TA = 3p	TA = 7p	FC = 3p	FC = 4p
(TA sistólica)	Recién Nacido	40-55	<40	215-225	>225
	1-12 meses	45-65	<45	215-225	>225
	1-12 años	55-75	<55	185-205	>205
	>12 años	65-85	<65	145-155	>155
Temperatura	Todas edades	<33° o >40°C = 3p			
RFM	Todas edades	Urea arreactiva = 7p		Fijas dilatadas (>3mm) = 11p	
Estado mental	Todas edades	GSC<8 = 5p			
EAB pH	Todas edades	7,0-7,28 = 2p	<7,0 = 6p	7,48-7,55 = 2p	>7,55 = 3p
Bicarbonato		>34,0 = 4p			
pCO ₂		50,0-75,0 = 1p		>75 = 3p	
paO ₂		42,0-49,9 = 3p		<42,0 = 6p	
Bloq. K	Todas edades	>6,9 = 3p			
glucosa		>200mg/dL = 2p			
creatinina	Recién nacido	>0,85mg = 2p			
	1mes-12años	>0,90 = 2p			
	>12 años	>1,3 = 2p			
BUN	Recién Nacido	>11,9mg/dL = 3p			
	Otras edades	>14,9mg = 3p			
Leucocitos	Todas edades	<3000 = 4p			
Plaquetas		100.000-200.000=2p	50.000-99.999=4p	<50.000 = 5p	
T. protrombina		<20% = 3p			
TOTAL=	Factores de riesgo:				
NOTAS: 1) Anotar la peor de las puntuaciones; 2) No anotar FC mientras llora o está agitado; 3) La temperatura puede ser en cualquier localización; 4) El estado mental tiene que valorarse sin medicación que interfiera; 5) pCO ₂ y pH pueden ser venosos o de capilar.					

Annex 7: Consentiment informat

Se administrará parenteral con glutamina o solución parenteral standard. La glutamina es un aminoácido que el organismo produce en condiciones normales y que colabora en la respuesta inflamatoria. Sin embargo, disminuye en estados de enfermedad crítica. El objetivo del trabajo es constatar la respuesta inflamatoria ante la administración de glutamina o de placebo por vía endovenosa, en los pacientes que precisan ingreso en UCI. La glutamina parece disminuir el número de infecciones y nunca ha producido efectos secundarios negativos a los enfermos.

Informamos también de la necesidad de la obtención de muestras de sangre: de una vía, o de otra extracción que se realice para el control básico de la enfermedad. Nunca se pinchará expresamente al paciente para el estudio. De estas muestras se realizarán solo determinaciones de factores pro-inflamatorios, siendo los resultados totalmente anónimos. No se utilizará la muestra para ningún otro estudio ni otro fin.

Yo como padre/madre o tutor legal
de refiero que he sido informado por el
Dr/Dra..... con número de colegiado del objetivo del
trabajo y consiento la entrada de en el mismo.

Barcelona a de de.....

Dr./Dra.

N Col:

Firma:

Tutor:

DNI:

Firma:

Annex 8: Pressupost sol·licitat

Despeses	EUROS
Despeses d'execució	
a. Adquisició de bens i contractació de serveis	
Monitorització	
Edició, impressió i enquadernació CRD	13.461,80 €
Monitorització	27.944,40 €
Creació de Base de Dades	8.230,20 €
Anàlisi estadístic	9.761,40 €
Material d'Oficina i Comunicacions	4.019,40 €
Copisteria	5.167,80 €
Missatgeria	3.636,60 €
Assegurança	4.576,00 €
Medicació	
Vial 10g/50 ml..... 20,50 € x dosis 0.5 g/kg/d x 5 dies 102,50 € x 36.5 pacients + 7% IVA	4.003,14 €
Vial 20g/100 ml..... 32 € x dosis 0.5 g/kg/d x 5 dies 160€ x 36,5 pacients + 7%IVA	6.248,80 €
Hsp-70 1 kits =96 determinacions a raó de 4 determinacions per pacient (146p) =584 determinacions. V/unitari Kit 1300€ *6,08 kits + 7% IVA	8.457,28 €
Laboratori	
IL-6 y Interleucina. 10 kits de 96 determinacions. 700€ kit. x 6 determinacions	
Interleucina- 6 per pacient: 876 determinacions/96 determinacions = 9,125 kits *700€ kit +7%IVA	6.834,63 €
Interleucina- 6 por pacient: 876 determinacions/96 determinacions = 9,125 kits *700€ kit + 7% IVA	6.834,63 €
Glutamina x 2 determinacions por pacient + 7% IVA	
Determinació poblacions limfocitàries 292 x 35 € + 7% IVA	2.675,00 €
Publicacions i traduccions	10.935,40 €
	2.000,00 €

SUBTOTAL	117.768,47 €
b. Viatges i dietes	
Asistència a congressos per presentació de resultats.	4.000€
SUBTOTAL	4.000€
SUBTOTAL DESPESES D' EXECUCIÓ	128.786,47 €
TOTAL AJUDA SOL·LICITADA	128.786,47 €

Annex 9: Autorització CEIC



DICTAMEN CEIC FUNDACIÓ SANT JOAN DE DÉU

Dr. Jesús Pineda Sánchez
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica: Fundación Sant Joan de Déu

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Hospital Sant Joan de Déu para que se realice el ensayo clínico código de protocolo del promotor **ucihsjd5** N° EUDRACT: 2007-003574-26 fecha versión Junio 2007 titulado: "Modulación de la respuesta inflamatoria sistémica en niños críticamente enfermos tras la suplementación con Glutamina."

Y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos versión/fecha Junio 2007 y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este CEIC como CEIC único, acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Centro Hospital Sant Joan de Déu por **Dra. Mónica Balaguer Gargallo** como investigadora principal.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat a 31 de Julio de 2007.

Dr. Jesús Pineda Sánchez
Secretario del CEIC

Recerca, Docència, Innovació, Ciència i Societat

Edifici Docent Sant Joan de Déu
Santa Rosa, 39-57, 4a planta
08950 Esplugues de Llobregat / Barcelona
Teléfono 93 600 97 51 - Fax 93 600 97 71
e-mail: info@fsjd.org
www.fsjd.org



CEIC Fundació Sant Joan de Déu

Dr. Jesús Pineda
Secretario del CEIC Fundació Sant Joan de Déu

CERTIFICA

1º. Que ha evaluado la propuesta del promotor como comité referencia para que se realice la **modificación Relevante 1 (versión 1.0 de 16 de noviembre de 2009)** en el estudio:

Título: "MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN NIÑOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON GLUTAMINA"

Código Promotor: ucijhsjd5 **Nº EUDRACT:** 2007-003574-26 **Código Interno:** 13/07

Promotor: Hospital Sant Joan de Déu

Versión Inicial Protocolo: junio 2007 de 1 de junio de 2007

2º. La modificación **Relevante 1 (versión 1.0 de 16 de noviembre de 2009)**, de tipo **Relevante**, solicita:

Mod. Documentación: protocolo (nueva versión 2 de 16 noviembre de 2009)
Mod. Documentación: Otros documentos (formulario solicitud inicial XML)
Observaciones: RAZONES PARA LA MODIFICACIÓN RELEVANTE: Necesidad de adaptar el ensayo ya autorizado por la AEMPS el 9 de abril de 2008 y no iniciado por falta de financiación. Ahora se presenta a la convocatoria del MICIN 2009 para investigadores independientes y por motivo de incompatibilidades, ello exige un cambio de investigador principal. DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS CAMBIOS: <ul style="list-style-type: none">❖ El medicamento AMINOPAED 10% SOLUCION INYECTABLE que aparece en el formulario inicialmente aprobado, ahora ha cambiado de nombre, por tanto lo sustituimos por AMINOVEN INFANT 10% PARA PERSUSION en el protocolo y habrá que cambiarlo en el XML del Formulario de Solicitud.❖ Se cambia el solicitante, el nuevo solicitante es la Fundació Sant Joan de Déu, contacto: Rosa M^a Morales, email: rrmorales@fsjd.org, tel: 93 6009751, fax: 93 6009771.❖ Se pide el cambio de IP, del actual: Mónica Balaguer, a Iolanda Jordan.❖ En el protocolo de reduce el período de reclutamiento debido a la posibilidad real de reclutar la N necesaria en menor tiempo, quedando la duración del ensayo en 1 año en vez de 2.

3º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

CEIC Fundació Sant Joan de Déu

- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

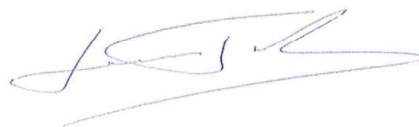
4º. Por lo que este CEIC actuando como comité único, emite un **DICTAMEN FAVORABLE A LA MODIFICACIÓN.**

5º. Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Fundació Sant Joan de Déu	Dra. Iolanda Jordan (Hospital de Sant Joan de Déu d'Esplugues de Llobregat)
--------------------------------	--

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat, a 15 de enero de 2010

Fdo:

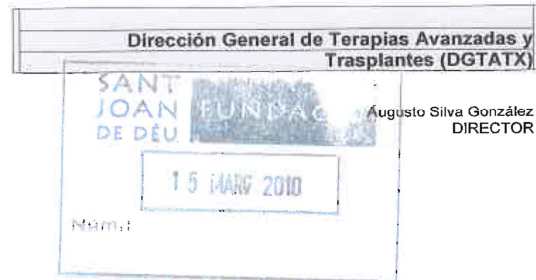


Dr. Jesús Pineda
Secretario del CEIC Fundació Sant Joan de Déu





**MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA
SOCIAL**



FECHA: 10 de febrero de 2010

ASUNTO: Orden SAS/2481/2009, de 17 de septiembre, por la que se establece la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos de uso humano, huérfanos y terapias avanzadas

REMITENTE: DIRECTOR GENERAL DE TERAPIAS AVANZADAS Y TRASPLANTES

DESTINATARIO:

Fundació Privada per la Recerca i la Docencia Sant Joan de Deu
Santa Rosa 39-57, 4º Planta Edificio Docente
08950 Espluges de Llobregat
Barcelona

CC: Iolanda Jordán

TÍTULO: Modulación en la respuesta inflamatoria sistémica en niños críticamente enfermos tras la suplementación con glutamina TRA-166

Como continuación de la resolución del Ministerio de Sanidad y Política Social por la que se ha aprobado la relación definitiva de resultados de la convocatoria 2009 de acuerdo con lo establecido por la Orden SAS/2481/2009, de 17 de septiembre, por la que se establece la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos de uso humano, huérfanos y terapias avanzadas le comunicamos lo siguiente:

- El plazo de ejecución de las ayudas es de un año de duración y comprenderá desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2010.
- Las partidas presupuestarias concedidas para este proyecto son las siguientes:

Gastos de personal	0,00 euros
Gastos de ejecución	124.786,00 euros
Viajes y dietas	4.000,00 euros
Costes indirectos	2.575,72 euros
Total concedido	131.361,72 euros

Correo Electrónico:
direcciongeneralTAT@mssps.es



MINISTERIO SANIDAD Y POLITICA SOCIAL
REGISTRO INTERNO
D.G. DE TERAPIAS AVANZADAS Y TRASPLANTES
SALIDA

N. de Registro: 126
Fecha: 01/03/2010 18:14:19

/Monforte de Lemos, 5 (Pabellón 3)
28029-Madrid
Tel 91 822 49 02
Fax 91 210 40 01



- La documentación justificativa final del proyecto se llevará a cabo a través de la presentación de cuenta justificativa con aportación de informe de auditor, que los beneficiarios deberán remitir en un plazo no superior a tres meses desde la finalización del plazo de ejecución. Las memorias finales científicas y económicas se presentarán a la Dirección General de Terapias Avanzadas y Trasplantes, C/ Monforte de Lemos 5 Pabellón 3, 28029 Madrid. El incumplimiento de las obligaciones de reembolso dará lugar a la revocación del préstamo y al reintegro del importe percibido más los correspondientes intereses de demora.

EL DIRECTOR GENERAL
DE TERAPIAS Y TRASPLANTES

Fdo. Augusto Silva



Más información en los teléfonos 918224961-62 o en el correo electrónico ensayosterapias@msps.es



SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

REFERENCIA: MUH/CLIN

FECHA: 09/04/2008

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

DESTINATARIO: **D^a Rosa M^a Morales. Fundación Sant Joan de Déu
C/ Santa Rosa 39 - 57, 4^a planta (Edificio Docente)
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona
España**

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN NIÑOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON GLUTAMINA", N^o EudraCT "2007-003574-26".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.



CORREO ELECTRÓNICO

aecaem@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 91 8225174 / 5215
FAX: 91 8225076



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Fecha: 09/04/2008

Referencia: MUH/CLIN

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2007-003574-26

DESTINATARIO: HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU
D^a Mónica Balaguer
Passeig Sant Joan de Deu
08950 - Esplugues Llobregat (Barcelona)
España

Vista la solicitud formulada por HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2007-003574-26 titulado "MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN NIÑOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON GLUTAMINA", código de protocolo del promotor ucihsjd5, cuyo promotor es HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 23/10/2007 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2007-003574-26,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D^a. Cristina Avendaño Solá

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Consumo

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Annex 11: Publicació

La informació principal d'aquesta tesi va quedar palesa en la publicació d'aquest projecte de tesi en la revista Clinical Nutrition.

El Journal Citation Reports Science Edition 2014 la classifica amb un impact factor de 4,476; subject Nutrition and Dietetics: Q1, posició 9 de 77.



Randomized control trials

Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children

Iolanda Jordan ^{a,*}, Mònica Balaguer ^a, M.Esther Esteban ^{b,c}, Francisco José Cambra ^a, Aida Felipe ^a, Lluïsa Hernández ^a, Laia Alsina ^d, Marta Molero ^e, Miquel Villaronga ^f, Elisabeth Esteban ^a

^a Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^b Department of Animal Biology-Anthropology, Faculty of Biology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^c Institut de Recerca de la Biodiversitat (IRBIO), University of Barcelona, Barcelona, Spain

^d Allergy and Clinical Immunology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^e Clinical Pharmacological Service, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^f Clinical Laboratory Service, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 November 2014

Accepted 29 January 2015

Keywords:

Glutamine

HSP-70

Inflammatory mediators

Parenteral nutrition

Pediatric intensive care unit

SUMMARY

Background & aims: To determine whether glutamine (Gln) supplementation would have a role modifying both the oxidative stress and the inflammatory response of critically ill children.

Methods: Prospective, randomized, double-blind, interventional clinical trial. Selection criteria were children requiring parenteral nutrition for at least 5 days diagnosed with severe sepsis or post major surgery. Patients were randomly assigned to standard parenteral nutrition (SPN, 49 subjects) or standard parenteral nutrition with glutamine supplementation (SPN + Gln, 49 subjects).

Results: Glutamine levels failed to show statistical differences between groups. At day 5, patients in the SPN + Gln group had significantly higher levels of HSP-70 (heat shock protein 70) as compared with the SPN group (68.6 vs 5.4, $p = 0.014$). In both groups, IL-6 (interleukine 6) levels showed a remarkable descent from baseline and day 2 (SPN: 42.24 vs 9.39, $p < 0.001$; SPN + Gln: 35.20 vs 13.80, $p < 0.001$) but only the treatment group showed a statistically significant decrease between day 2 and day 5 (13.80 vs 10.55, $p = 0.013$). Levels of IL-10 (interleukine 10) did not vary among visits except in the SPN between baseline and day 2 (9.55 vs 5.356, $p < 0.001$). At the end of the study, no significant differences between groups for PICU and hospital stay were observed. No adverse events were detected in any group.

Conclusions: Glutamine supplementation in critically-ill children contributed to maintain high HSP-70 levels for longer. Glutamine supplementation had no influence on IL-10 and failed to show a significant reduction of IL-6 levels.

© 2015 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

Abbreviations: Gln, glutamine; HSP-70, heat shock protein 70; IL-6, interleukine 6; IL-10, interleukine 10; PICU, pediatric intensive care unit; PRISM-II, pediatric risk of mortality II; SPN, standard parenteral nutrition.

* Corresponding author. Sant Joan de Déu Hospital, Paseo Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona, Spain. Tel.: +34 932 532 158 (Direct Pediatric ICU), +34 932 804 000x2460; fax: +34 932 047 960.

E-mail addresses: ijordan@hsjdbcn.org (I. Jordan), mbalaguer@hsjdbcn.org (M. Balaguer), mesteban@ub.edu (M.Esther Esteban), fjcambr@hsjdbcn.org (F.J. Cambra), afelipe@hsjdbcn.org (A. Felipe), lherandez@hsjdbcn.org (L. Hernández), lalsina@hsjdbcn.org (L. Alsina), mmolero@hsjdbcn.org (M. Molero), mwillaronga@hsjdbcn.org (M. Villaronga), eesteban@hsjdbcn.org (E. Esteban).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

0261-5614/© 2015 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Glutamine (Gln) was presented as a promising supplement for standard parenteral nutrition (SPN) in several clinical trials and translational studies in animal models, based on the reduction in mortality, new infections, and complications in oncologic and critically ill adult patients Gln supplementation produced [1–3]. Among the potential benefits of glutamine, it is interesting to remark its anti-oxidant effects and promotion of heat shock proteins (HSP) release. Several studies using *in vivo* and *in vitro* models concluded that glutamine increased the expression of inducible

Please cite this article in press as: Jordan I, et al., Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children, *Clinical Nutrition* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

heat shock proteins (HSP-70 and HSP-72), both at mRNA and protein levels. The effect of Gln on the enhancement of HSP expression was detected *in vitro* even before the appearance of any cell stress. Thus, the enhanced expression of HSP seems to be independent of glutamine metabolism and only responds to the presence of Gln. Different hypotheses have been traced to explain this: 1) a direct increasing of HSP promoter activity; 2) an increased stability of HSP mRNA that facilitated its translation; 3) a decrease of protein turnover; and finally other mechanisms such as a possible relationship between Gln receptor and HSP expression [see the revision of Wischmeyer [4]].

Gln can also act as an energy substrate for lymphocytes and neutrophils, and stimulates the nucleotide synthesis. Cetinbas et al. suggested that glutamine supplementation in adults could play a determinant role in severe stress conditions, particularly when endogenous utilization exceeds endogenous production, as in the systemic inflammatory response syndrome [5].

In 2013, the benefit of glutamine supplementation was questioned, after new evidence reported that the early provision of this amino acid did not improve clinical outcomes in critically ill adults [6]. Gln supplementation was associated with a mortality increase of critically ill patients with multiorgan failure. The editorial revision of Van den Berghe stated that glutamine supplementation in very ill patients failed to improve outcomes [7]. A recent meta-analysis concluded that Gln supplementation failed to improve overall mortality and length of stay in critically ill adults, and showed heterogeneous results concerning the reduction of nosocomial infection. It was observed a reduction in nosocomial infection only in one group of patients (surgical ICU group). Part of the heterogeneity observed could be due to differences among studies in the definition of nosocomial infection [8].

Studies in pediatric patients started with few trials recorded in a Cochrane report that concluded that glutamine supplementation failed to statistically improve mortality in cases of necrotizing enterocolitis or invasive infections. Lack of improvement was also found for time to achieve full enteral nutrition or duration of hospital stay [9]. Van Zwol et al. reviewed six new clinical trials in premature infants and stated the need of further studies on the efficacy of glutamine supplementation [10]. In 2012, Briassouli and Briassoulis examined randomized studies on glutamine supplementation in early life pointing that none of these works showed any statistically significant effect on mortality, but in some, an improvement in the inflammatory response and organ function could be observed [11]. These authors concluded their review asking for well-designed stratified trials to better define the relationships among glutamine, heat shock proteins and stress response in critically ill children. In this sense, a recent work examining children with meningococcal disease found that, during the acute phase of illness, HSP-70 and inflammatory mediators significantly increased whereas glutamine was significantly depleted [12].

To shed some light in the controversial role of glutamine as a useful nutritional supplement in pediatric intensive care, we have designed a prospective, randomized, double-blind, interventional clinical trial to compare the inflammatory response in critically ill children receiving standard parenteral nutrition (SPN) compared to those receiving SPN with glutamine supplementation. The rationale of our study is that, inherent to their critically ill condition, our pediatric patients would have a deficiency of glutamine leading to increased levels of proinflammatory (IL-6) interleukines, and decreased levels of inhibitory substances of tissue injury (heat-shock proteins HSP-70) and antiinflammatory response (IL-10). Consequently, glutamine supplementation would lead to a modification of 1) the oxidative stress through an increase of HSP-70

levels, and 2) the inflammatory response by means of a decrease of IL-6 levels and an increase of IL-10 levels.

2. Methods

2.1. Screening, recruitment and randomization

The Ethic Committee of the Hospital Sant Joan de Déu approved the study and it was registered in 2010 with the reference Eudra CT 2007-003574-26. It was also registered in <http://www.clinicaltrials.gov> with the reference NCT01367223. Parents signed a written informed consent. The study was designed as a single-center, prospective, randomized, double-blind, controlled, comparative, interventional clinical trial of 18 months of duration. The study was conducted in a pediatric critical care unit (PICU).

The main inclusion criterion was patients requiring parenteral nutrition for at least 5 days. To reach it, patients diagnosed with severe sepsis with multiple organ failure or post major surgery were selected because all of them were assigned to parenteral nutrition due to their severe status and the impossibility to receive enteral nutrition. The age range of these patients was 1 month–14 years. SPN was given following the indications of the Working Group for Metabolism and Nutrition (GTMyN) of the SEMICYUC (available in Spanish at: <http://www.semicyuc.org/temas/investigacion/recomendaciones-para-el-soporte-nutricional-del-paciente-critico>). SPN was provided for 5 days according to previous studies [16–20] that reported an improvement of the inflammatory response within the first 5 days; other extra days failed to improve the response that was already observed. When the patients in the study improved sufficiently within the first days as to change parenteral nutrition to enteral, they were retired from it.

Regarding the two diagnoses considered, sepsis was defined according to the International guidelines of sepsis [13] based on the following observations: fever $> 38.3^{\circ}\text{C}$ or hypothermia with core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$, heart rate more than two standard deviations above the normal value for age, tachypnea, altered mental status and systemic manifestations of infection such as leukocytosis or leukopenia, normal leukocytes count with more than 10% immature forms, and CRP (c-reactive protein) or PCT (procalcitonin) values higher than two SD the normal value, arterial hypotension and other variables of organ dysfunction. Severe sepsis was considered when sepsis was accompanied by sepsis-induced organ dysfunction or tissue hypoperfusion. Infectious agents causing sepsis were confirmed through clinical laboratory tests and positive culture. Cases of post major surgery included operation upon an organ within the cranium, chest, abdomen, or pelvic cavity; this included abdominal surgery, neurosurgery, and head trauma.

Exclusion criteria were: lack of parents' informed consent, presence of disease prior to the episode (hepatic or renal insufficiency, bowel inflammatory disease, rheumatic diseases and primary immunodeficiency), mild liver dysfunction on admission, heart surgery with extracorporeal circulation, and finally, patients with a clinical evolution of more than 48 h coming from other centers.

When patients arrived at the PICU, a clinical admitting team examined the child and gave an information sheet to the parents. The research team collected initial demographic (age, sex) and physical data (weight, Pediatric Risk of Mortality PRISM-II and underlying disease on admittance). If the patient fulfilled the inclusion criteria (diagnosis of severe sepsis or post major surgery and need of parenteral nutrition) and the parents consented, the child was then assigned randomly to receive either standard parenteral nutrition (SPN) or standard parenteral nutrition with glutamine supplementation (SPN + Gln). Glutamine supplementation is detailed below.

Please cite this article in press as: Jordan I, et al., Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clinical Nutrition* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

A binary series of random numbers was generated using the “random” function of MS-Excel XP® for Windows® according to Friedman [14] procedures. This series, that generates an equivalent random number of patients in both groups, was only available to the pharmacist who prepared the parenteral nutrition bags. Thus, patients were allocated either to the experimental group (SPN with Gln supplementation) or to the control group (SPN) according to their assigned random number. Only those patients who received parenteral nutrition (SPN or SPN + Gln) for at least 5 days were included in the final analyses. Patients, clinicians, nurses and investigators were blinded to treatment allocation.

2.2. Interventions

The daily trial interventions were parenteral nutrition bags containing:

In the SPN group: for children from 1 month to 5 years: standard formulation with Aminoven Infant® (l-isoleucine 0.510 g, l-leucine 0.760 g, l-methionine 0.200 g, l-phenylalanine 0.310 g, l-threonine 0.510 g, l-valine 0.610 g, l-tryptophan 0.400 g, l-lysine l-glutamate 2H₂O 1.982 g, l-arginine 0.910 g, l-histidine 0.460 g, N-acetyl-l-tyrosine 0.130 g, glycine 0.200 g, l-alanine 1.590 g, l-glutamic acid 0.045 g, l-proline 0.610 g, N-acetyl-l-cysteine 0.070 g, aspartic acid 0.660 g, l-serine 0.200 g, taurine 0.03 g), 15.2 g/L nitrogen; for children from 6 to 14 years: Vamin® (l-phenylalanine 0.790 g, l-cysteine and l-cystine 0.056 g, l-isoleucine 0.560 g, l-leucine 0.790 g, l-lysine acetate 0.900 g, l-methionine 0.560 g, l-tyrosine 0.023 g, l-threonine 0.560 g, l-tryptophan 0.190 g, l-valine 0.730 g, l-aspartic acid 0.340 g, l-glutamic acid 0.560 g, l-alanine 1.600 g, l-arginine 1.130 g, glycine 0.790 g, l-histidine 0.680 g, l-proline 0.680 g, l-serine 0.450), 18.5 g/L nitrogen.

In the SPN + Gln group: standard formulation as described above for children with only SPN with glutamine supplementation: Dipeptiven® (20 g of N(2)-L-alanyl-l-glutamine/100 mL from which 8.2 g are l-alanine and 13.46 g are l-glutamine), 3.855 g/100 mL, doses of 0.5 g/kg/day (0.33 g/kg/day of glutamine) during the first 5 days of parenteral nutrition. Protein contributions were administered following the recommendations of ESPGHAN and ESPEN [15].

The trial intervention was for a maximum of 5 days. All patients received the same caloric intake and the similar proportions of protein, lipids and carbohydrates according to their anthropometric characteristics: height, weight and body mass index (Supplemental Digital Content Table 1).

2.3. Laboratory assays

Plasma glutamine was analyzed through ion exchange chromatography with ninhydrin derivatization (alphaplus, Biochrom30 amino acid analyzer, Pharmacia Biotech UK). IL-6 and IL-10 levels were assessed by means of a solid-phase enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay obtained from Siemens (LK6P1 and LKXP1, respectively). HSP-70 was quantified by a high sensitivity enzyme immunoassay kit obtained from Enzo Life (ADI-EKS-715). Tests for reference values were performed following the manufacturer's procedures. Lymphocyte subsets (CD4 and CD8) were determined by multi-parametric flow cytometry in whole blood. The samples were stained with BD (Becton Dickinson) multitest four-and-six-color reagents and data were analyzed on a FACSCalibur and FACSCanto cytometer using BD Multiset Software and BD FACSCanto clinical software respectively.

2.4. Outcome measures

The main purpose of this work was to determine whether the inclusion of glutamine in standard parenteral nutrition influenced

the inflammatory response of critically ill children. Therefore, the primary outcomes were to measure at baseline, at day 2 (48 h), and at day 5 (end of the intervention): a) glutamine levels in blood; b) HSP-70 as an inhibitory factor of tissue injury; c) IL-6 levels as proinflammatory factor; and d) IL-10 as inhibitory factor of the inflammatory response. Other outcomes related with the clinical response of patients in the two groups were occurrence of nosocomial infection, duration of inotropes and mechanical ventilation, length of stay at PICU, length of hospitalization, and in-hospital mortality. The time frame of these outcomes was 28 days according to most of the revised bibliography [16–20]. CD4/CD8 lymphocyte levels to measure the type of immune response were also added in the study although this variable was not included in the registered clinical trial.

2.5. Data analyses

Data were introduced on a clinical record form and were treated as strictly confidential. To calculate sample size the *ene2.0*® programme was used. When the sample size was calculated, the lack of results in paediatric patients and the general scarcity of data in studies measuring inflammatory response was the reason to estimate sample size only for HSP-70 [16]. It was expected to find differences in HSP-70 between patients supplemented with glutamine with respect to the ones who received standard nutrition (alternative hypothesis). Assuming 80% power to detect differences between the null (no differences between treatments) and the alternative hypotheses with a two-tailed type I error (alpha), a sample size of 73 patients in each group was estimated. An exploratory analysis was conducted with the first 60 recorded patients (30 in each group) to re-calculate the sample size and a final number of 52 patients in each treatment group was obtained.

Per-protocol analysis of primary and secondary outcomes was done by means of χ^2 and Fisher's exact test for categorical data, and the Mann–Whitney tests for nonparametric data. Paired data were compared through a Wilcoxon signed ranks test. The interaction between treatment groups and time (baseline, day 2 and day 5) was assessed through a Friedman test of two factors, one of them (time) with repeated measures. The SPSS® statistical software package 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Ill) and R software [21] were used for statistical analyses.

3. Results

A total of 120 patients were assessed for eligibility but 19 of them were excluded due to several reasons (Fig. 1). One hundred and one patients were finally recruited, 49 in the SPN group and 52 in the SPN + Gln. In this group, one patient was excluded because she died on day two after admission, and two patients were excluded due to lack of baseline clinical data. Finally, 49 subjects received SPN and 49 received SPN supplemented with (SPN + Gln). The enrollment, randomization and completion of study outcomes are shown in Fig. 1. Demographic and clinical data are recorded in Table 1. None of the patients was undernourished according their anthropometric characteristics. No significant differences were found between treatment groups for any of the demographic, clinical variables and nutritional parameters summarized in Table 1.

Values of primary outcomes are recorded in Table 2 and are visualized in Fig. 2 with the evolution of the median values of Gln, HSP-70, IL-6 and IL-10 levels between groups through visits. Glutamine levels in both groups were almost identical at baseline and increased significantly in day 2 (SPN + Gln: 364 vs 516, $p < 0.001$; SPN: 360 vs 462, $p = 0.002$). As expected, values in the group receiving Gln supplementation exceeded those observed in

Please cite this article in press as: Jordan I, et al., Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children, Clinical Nutrition (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

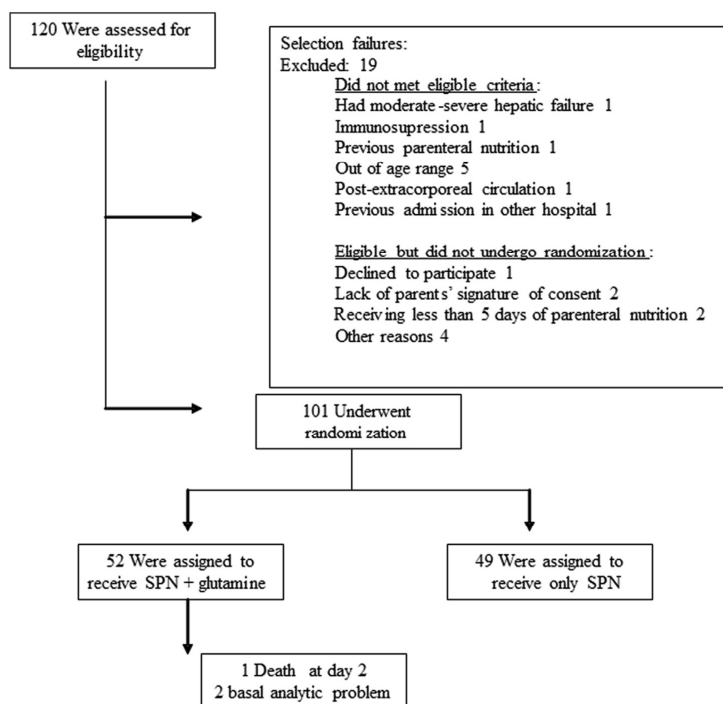


Fig. 1. Enrollment, randomization and completion of study outcomes.

the SPN group at day 2 and day 5, but none of the differences was statistically significant.

The evolution of HSP-70 levels (Table 2, and Figs. 2 and 3) showed a similar pattern in both groups. From baseline to day 2, HSP-70 levels increased to its maximum value and then decreased from day 2 to day 5. At day 5, patients in the SPN + Gln group had significantly higher levels of HSP-70 as compared with the group with SPN (68.6 vs 5.4, $p = 0.014$).

Table 1
Demographic and clinical variables between groups at admission.

Factor	SPN N = 49	SPN + Gln N = 49	P value
Age in years (median, range)	5.27 (0.7–10.1)	4.21 (0.6–6.7)	0.282
Patients < 2 years old (%)	22 (44.8)	22 (44.8)	1.000
Weight in Kg (median, range)	18.72 (8.5–24.5)	19.39 (6.9–28.5)	0.826
Primary Diagnosis (%)			0.332
Sepsis	30 (61.2)	34 (69.4)	
Post major surgery	19 (38.8)	15 (30.6)	
PRISM II (median, range)	7.2 (3–12)	9.96 (3–15)	0.190
Need of inotropes (%)	22 (44.8)	27 (55.1)	0.156
Mechanical ventilation (%)	24 (48.9)	29 (59.2)	0.311
Nutritional parameters^a, mean (SD)			
Caloric intake (Kcal/Kg)	43.50 (5.62)	44.15 (5.66)	0.579
Proteins (g/Kg/day)	1.16 (0.3)	1.1 (0.31)	0.287
Lipids (g/Kg/day)	1.01 (0.11)	1.02 (0.17)	0.769
Carbohydrates (g/Kg/day)	7.06 (1.79)	7.42 (1.31)	0.254

PRISM – Pediatric Risk of Mortality.

^a Average value of nutritional parameters from baseline to day 5. The exact composition of parenteral nutrition according to patients' age is showed in supplemental digital content 1.

Proinflammatory IL-6 levels showed a remarkable descent over time (Figs. 2 and 4). In both groups, the drop between baseline and day 2 was statistically significant (SPN: 42.24 vs 9.39, $p < 0.001$; SPN + Gln: 35.20 vs 13.80, $p < 0.001$) but only the treatment group continued to show a statistically significant decrease between day 2 and day 5 (13.80 vs 10.55, $p = 0.013$). We found a significant ($p = 0.008$) influence of Gln supplementation in the decrease of IL-6 values throughout the study (Fig. 4).

Levels of IL-10 did not vary among visits (Fig. 2) except for the descent observed in the SPN between baseline and day 2 (9.55 vs 5.356, $p < 0.001$). A similar trend was observed for CD4/CD8 ratio (Table 2).

Those variables that evaluated clinical response of patients (Table 3) showed no significant differences between groups.

No adverse events were detected in any of the two groups (Supplemental Digital Content Table 2). Glutamate, a glutamine metabolite with potential neurotoxic effect, was measured in all patients and no alterations were detected.

4. Discussion

Given the controversial results about the role of glutamine supplementation in critically ill patients [6–8] and the paucity of studies in pediatrics [11,12], we have designed an interventional clinical trial to define the relationships among glutamine, heat-shock proteins (HSP-70) and inflammatory mediators (IL-6, IL-10) in critically ill pediatric patients. As far as we know, this is the first clinical trial including both heat shock proteins and interleukines.

Please cite this article in press as: Jordan I, et al., Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children, Clinical Nutrition (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

Table 2
Primary outcomes between treatment groups among baseline, day 2 and day 5. P_{SPN} vs SPN + Gln – Probabilities of Mann–Whitney U test between treatment groups.

	Baseline	Day 2	Day 5	P _{B-2}	P ₂₋₅
Gln levels in mmol/ml					
SPN	360 (280–520)	462 (365–620)	517 (415–671)	0.002	0.139
SPN + Gln	364 (253–488)	516 (384–668)	613 (453–686)	<0.001	0.266
P _{SPN vs SPN + Gln}	0.672	0.352	0.299		
HSP-70 in ng/ml					
SPN	26.6 (0–84)	35.4 (0–9.4)	5.2 (0–73)	0.361	0.151
SPN + Gln	63.0 (7–31.3)	95.3 (20–609)	68.6 (6–265)	0.052	0.021
P _{SPN vs SPN + Gln}	0.093	0.084	0.014		
IL-6 in pg/ml					
SPN	42.20 (9.47–131.00)	9.39 (4.16–22.87)	5.30 (2.12–42.25)	<0.001	0.223
SPN + Gln	35.20 (12.10–809.00)	13.80 (3.54–41.15)	10.55 (3.63–23.00)	<0.001	0.013
P _{SPN vs SPN + Gln}	0.263	0.994	0.899		
IL-10 in pg/ml					
SPN	9.55 (5.00–20.20)	5.35 (5.00–8.48)	5.00 (5.00–7.09)	<0.001	0.118
SPN + Gln	5.85 (5.00–25.45)	5.73 (5.00–14.10)	5.36 (5.00–11.30)	0.025 ^{NS}	0.893
P _{SPN vs SPN + Gln}	0.865	0.927	0.599		
CD4/CD8					
SPN	1.85 (1.31–2.60)	1.98 (1.30–2.61)	1.92 (1.50–2.56)	0.875	0.926
SPN + Gln	1.88 (1.42–2.69)	1.77 (1.46–3.06)	2.09 (1.58–2.81)	0.670	0.845
P _{SPN vs SPN + Gln}	0.785	0.689	0.375		

P_{B-2} – Probabilities of Wilcoxon signed ranks test for paired samples at baseline vs day 2.

P₂₋₅ – Probabilities of Wilcoxon signed ranks test for paired samples at day 2 vs day 5.

^{NS} non-significant after Bonferroni correction levels are indicated as median (IQ25–75).

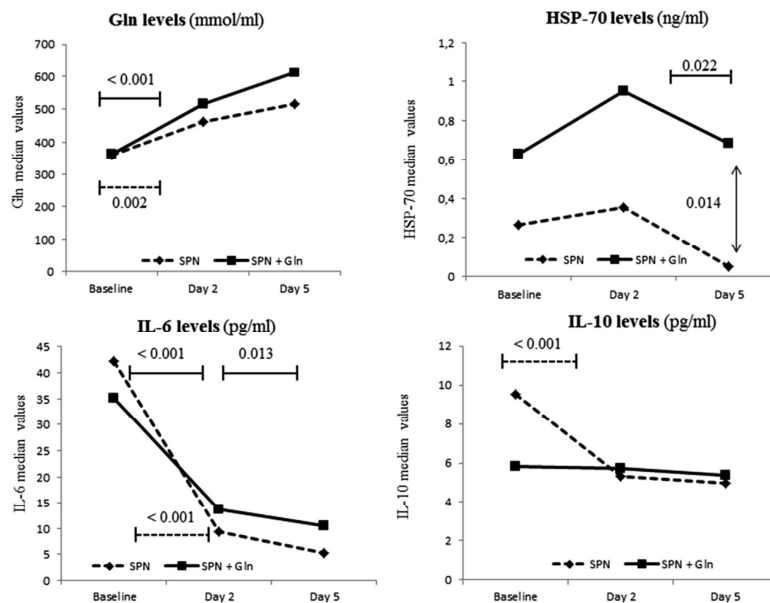


Fig. 2. Evolution of the median values of Gln, HSP-70, IL-6 and IL-10 throughout the study. Dark (SPN + Gln) or dotted (SPN) segments represents statistically significant differences between visits within each group. Double arrow represents significant differences between treatment groups at a given time.

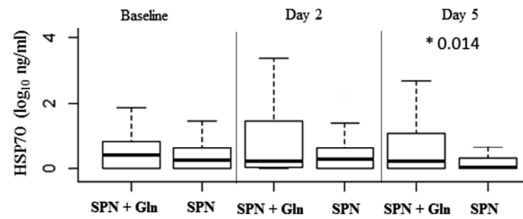


Fig. 3. Log₁₀ of HSP-70 in children receiving Gln supplementation compared to SPN.* Statistically significant differences between groups after Bonferroni correction.

We have observed a significant increase of glutamine levels in both treatment groups (Fig. 2). The lack of significant differences between groups could be explained by the fact that whereas the increase of glutamine in one group of patients was due to our supplementation, glutamine efflux from skeletal muscle was probably responsible for the observed increase in patients in the SPN group. The fact that our pediatric patients, despite of being in critical circumstances, were in general good physical conditions could explain the relatively high endogenous production of glutamine in this last group. Studies conducted in adult critically ill patients [22,23] reported that patients without a clear glutamine deficiency were able to maintain adequate glutamine supply to the immune cells.

In both groups HSP-70 levels increased from baseline to day 2 (Figs. 2 and 3). This increase has been described in critically-ill children as compared with convalescent or control subjects [12,24] as a response to the high oxidative stress of their septic conditions, helping to protect cell/tissue injuries. A similar finding was also described in a clinical trial of critically-adults, with 3.7-

Please cite this article in press as: Jordan I, et al., Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parental nutrition in critically ill children, Clinical Nutrition (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

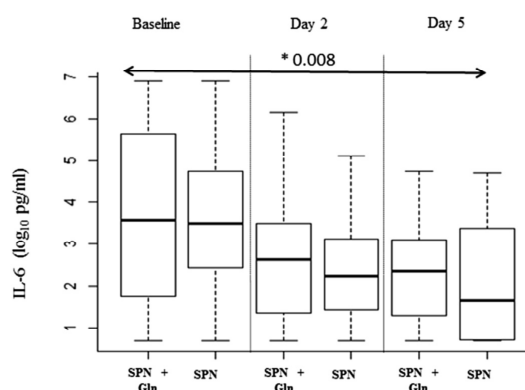


Fig. 4. \log_{10} of inflammatory mediator IL-6 in children receiving Gln supplementation compared to SPN. * Statistically significant differences between groups throughout the study.

fold serum HSP-70 concentrations than control subjects [17]. HSP-70 expression shows detectable levels in plasma in the first hours post-insult, with peaks between day 2 and day 6 [25]. We have observed an increase of HSP-70 levels from baseline to day 2 in our two groups of patients. However, at day 5, the supplemented group maintained remarkably higher levels of HSP-70 as compared with the sharp decline observed in the SPN group (68.6 vs 5.4, $p = 0.014$). The increased levels of Gln in supplemented and non-supplemented patients could explain the increase of HSP-70 in both groups, at least from baseline to day 2, and the higher levels of HSP-70 at day 5 in the supplemented group. The high inter-individual variability of Gln levels could also explain the high values of HSP-70 detected in some patients. A direct effect of Gln in the expression of HSP has been reported in both *in vitro* and *in vivo* studies [4,26], however there are no other data in pediatric studies to compare the relationship of Gln and HSP-70 levels.

With regard to inflammatory mediators, we have detected a significant influence of Gln supplementation in the evolution of IL-6 levels (Figs. 2 and 4) but not in IL-10 levels. In both groups, IL-6 showed high levels at baseline, as it has been already described [12] in critically-ill children. IL-6 levels rapidly decreased in the first 2 days, and then showed a slight decline until day 5. However, contrary to what we expected, the supplemented group showed a smoother decline as compared with the SPN group. The effect of glutamine supplementation on IL-6 values has shown discordant results. Whereas some studies reported a decrease of IL-6 levels as we have also noticed [27], other failed to show any influence [28] or even a non-statistically significant increase [29]. These

discrepancies could be explained by differences in patients' baseline pathologies accounting for differential systemic inflammatory responses. In our study, we have included patients with the same baseline pathology to precisely avoid this heterogeneity, thus the unexpected high IL-6 values in the supplemented group could be due to inter-individual variation in IL-6 levels, and as we have commented for the high inter-individual variability of HSP-70, there are no comparable data in other pediatric series.

Among the limitations of the study we would like to underline the sample size. In order to reduce heterogeneity due to the route of administration we have considered only those cases with exclusively parenteral nutrition, reducing the target of available children. Although this size was sufficient to detect significant differences in the interim analysis we conducted, the observed high inter-individual variation within both groups may contribute to explain the final results. The lack of similar studies in pediatric patients prevents any comparison.

Concerning the adverse events, as Struuis et al. showed in their trial, the administration of glutamine supplemented parenteral nutrition is as safe as non-supplemented nutrition [30]. The possible harmful effect of glutamine supplementation described in adult ICU patients [6,8,31] associated to doses higher than 0.5 g/kg/day is not applicable to our pediatric patients because all of them received a recommended dose of 0.33 g/kg/day of glutamine [8]. Parenteral feeding avoided problems of gastrointestinal dysfunction. Among the main possible adverse events, we expected alterations in the renal and liver function. However, we have not detected any adverse event associated with glutamine supplementation. No alterations of glutamate, a glutamine metabolite with potential neurotoxic effect, were detected.

5. Conclusions

Glutamine supplementation in critically-ill children contributed to maintain HSP-70 levels for longer (day 5). Gln supplementation had no adverse events. In this way, our results suggest that critically-ill children with more than 2 days of parenteral nutrition would be benefited of glutamine supplementation, maintaining their HSP-70 levels high enough to improve their inflammatory response. With regard to inflammatory mediators, glutamine supplementation had no influence on IL-10 and failed to show a significant reduction of IL-6 levels.

Statement of authorship

This study has been done according to the Helsinki declaration and approved by the Sant Joan de Déu Ethical Assistant Committee.

Conflict of interest

Authors disclose any potential financial or ethical conflicts of interest regarding the contents of this submission. This work was performed totally at Hospital Sant Joan de Déu.

Statement of funding sources

This study has been financially supported by a Clinical Trial Grant of the Spanish Health Ministry reference TRA-166. No other institutions have financed this research.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>.

Table 3
Secondary outcomes between treatment groups.

Secondary outcomes	SPN N = 49	SPN + Gln N = 49	P
Nosocomial infection (%)	13 (26.5%)	18 (36.7%)	0.270
Duration of inotropes in hours, median (IQ25–IQ75)	52.17 (0–60)	56.04 (0–90)	0.870
Duration of mechanical ventilation in hours, median (IQ25–IQ75)	133.96 (0–216)	135.77 (0–206)	0.980
Length of stay at PICU in days, median (IQ25–IQ75)	14.28 (4–19)	10.38 (4–16)	0.062
Length of hospitalization in days, median (IQ25–IQ75)	16.74 (8–22)	14.33 (6–18)	0.089
In-hospital mortality (%)	2 (4.1%)	3 (6.1%)	0.310

Please cite this article in press as: Jordan I, et al., Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children, Clinical Nutrition (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

References

- [1] Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle F, et al. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* 2010;49:197–210.
- [2] Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition* 2010;26:701–7.
- [3] Yarandi SS, Zhao VM, Hebbbar G, Ziegler TR, et al. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;14:75–82.
- [4] Wischmeyer PE. Glutamine and heat shock protein expression. *Nutrition* 2002;18:225–8.
- [5] Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care* 2010;25(661):e1–6.
- [6] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489–97.
- [7] Van den Berghe G. Low glutamine levels during critical illness – adaptive or maladaptive? *N Engl J Med* 2013;368:1549–50.
- [8] Chen QH, Yang Y, He HL et al: The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 214; 18:R8.
- [9] Tubman TR, Thompson SW, McGuire W, et al. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001457.pub3>. Art. No.: CD001457.
- [10] Van Zwol A, Neu J, van Elburg RM. Long-term effects of neonatal glutamine-enriched nutrition in very-low-birth-weight infants. *Nutr Rev* 2011;69:2–8.
- [11] Briassoulis E, Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:749189.
- [12] Marino LV, Pathan N, Meyer R, Wright V, Habibi P, et al. Glutamine depletion and heat shock protein 70 (HSP-70) in children with meningococcal disease. *Clin Nutr* 2013;33:915–21.
- [13] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
- [14] Friedman LM. *Fundamentals of clinical trials*. 3th ed. New York: Springer; 1998.
- [15] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on pediatric parenteral nutrition of ESPGHAN and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Pediatric Research (ESP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S1–87.
- [16] Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13:295–302.
- [17] Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31:1079–86.
- [18] Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:2444–9.
- [19] Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al. Parenteral L-alanyl – L glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032–7.
- [20] Fuentes-Orozco C, Anaya-Pardo R, González-Ojeda A, et al. L-alanyl – L glutamine – supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004;23:13–21.
- [21] R Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. <http://www.R-project.org/>.
- [22] Vesali RF, Klaude M, Rooyackers OE, Tjäder I, Barle H, Wernerman J, et al. Longitudinal pattern of glutamine/glutamate balance across the leg in long-stay intensive care unit patients. *Clin Nutr* 2002;21:505–14.
- [23] Engel JM, Ruhs S, Mühlring J, et al. Perioperative application of L-alanyl-L-glutamine in cardiac surgery: effect on the polarized T cell cytokine expression. *Amino Acids* 2009;36:519–27.
- [24] Wheeler DS, Fisher Jr LE, Catravas JD, Jacobs BR, Carcillo JA, Wong HR, et al. Extracellular hsp70 levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:308–11.
- [25] Hashiguchi N, Ogura H, Tanaka H, et al. Enhanced expression of heat shock proteins in leukocytes from trauma patients. *J Trauma* 2001;50:102–7.
- [26] Hamiel CR, Pinto S, Hau A, Wischmeyer PE. Glutamine enhances heat shock protein 70 expression via increased hexosamine biosynthetic pathway activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297:C1509–19.
- [27] Lu CY, Shih YL, Sun LC, et al. The inflammatory modulation effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *Am Surg* 2011;77:59–64.
- [28] Van Stijn MF, Boelens PG, Richir MC, et al. Antioxidant-enriched enteral nutrition and immuno-inflammatory response after major gastrointestinal tract surgery. *Br J Nutr* 2010;103:314–8.
- [29] Rotovnik Kozjek N1, Kompan L, Soeters P, et al. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr* 2011;30:567–70.
- [30] Struijs MC, Schaible T, van Elburg RM, Debauche C, te Beest H, Tibboel D, et al. Efficacy and safety of a parenteral amino acid solution containing alanyl-glutamine versus standard solution in infants: a first-in-man randomized double-blind trial. *Clin Nutr* 2013;32:331–7.
- [31] Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.

Please cite this article in press as: Jordan I, et al., Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clinical Nutrition* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.019>

Bibliografia

12. Bibliografia

1. Bracco D. Glutamine. a double edge sword in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2005;33(11):2692-4.
2. Coeffier M, Dechelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: Mechanism of action and clinical outcome. *Nutr Rev* 2005;63:65-69.
3. Deutschman CS, Levy RJ, Weiss YG. Glutamine and heat shock proteins: One more approach to lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1422-1424.
4. Choudhry MA, Haque F, Khan M, Fazal N, Al-Ghoul W, Ravindranath T, et al. Enteral nutritional supplementation prevents mesenteric lymph node T-cell suppression in burn injury. *Crit Care Med* 2003;31:1764-1770.
5. Andrews F, Griffiths R. Glutamine-enhanced nutrition in the critically ill patient. *Hosp Med* 2002;63:144-147.
6. Andrews FJ, Griffiths RD. Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 1):S3-S8.
7. Griffiths RD. Specialized nutrition support in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(4):949-259.
8. Griffiths RD. Outcome of critically ill patients after supplementation with glutamine. *Nutrition* 1997;13:752-754.

9. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13(4):295-302.
10. Yeh CL, Hsu CS, Yhe SL, Lin MT, Chen WJ. Dietary glutamine supplementation reduces cellular adhesion molecule expression and tissue myeloperoxidase activity in mice with gut-derived sepsis. *Nutrition* 2006; 22(4):408-13.
11. Yeh CL, HSU CS, Yhe SL, Chen WJ. Dietary glutamine supplementation modulates Th1/Th2 cytokine and interleukin-6 expressions in septic mice. *Cytokine* 2005;31(5):329-34.
12. Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of NF-KappaB and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock* 2005;24(6):583-9.
13. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, Ren H, Musch MM, Chang EB. Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat. *J Appl Physiol* 2001;90(6):2403-2410.
14. Wischmeyer PE, Serkova KN. Glutamine attenuates multiple pathways of sepsis-induced injury and improves survival following peritonitis: role of heat stress protein pathway manipulation. Presented at Society for Critical Care Medicine 2004.
15. Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: Role of enhanced heat shock protein expression. *Crit Care Med* 2005;33(6):1206-1213.

16. Rao Xp, Zhu LQ, Lian HH. Protective effects of glutamine on the intestinal mucosal barrier in young rabbits under hemorrhagic shock. *Zhongguo Dang Dai Er Za Zhi* 2006;8(1):66-70.
17. Neu J, Afzal A, Pan H, Gallego E, Li N, Li Calzi S, et al. The dipeptide Arg – Gln inhibits retinal neovascularization in the mouse model of oxygen induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):3151-5.
18. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernandez-Estivariz C, Griffith DP, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31(8):1079-86.
19. Wischmeyer PE. Can glutamine turn off the motor that drives systemic inflammation? *Crit Care Med* 2005;33(5):1175-8.
20. Ye-Ping Zhou, Zhu-Ming Jiang, Yong-Hua Sun, Gui-Zhen He, Hong Shu. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clinical Nutrition Suppl* 2004;1:55-60.
21. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients. Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005;33(5):1125-35.
22. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: A prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:2444-9.
23. Dechelotte P, Hasselman M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl -L- glutamine dipeptide-supplemented total

- parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(3):598-604.
24. Bakalar B, Duska F, Pachi J, Fric M, Otahal M, PAzout J, et al. Parenterally administered dipeptide alanyl- glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple – trauma patients. *Crit Care Med* 2006;34(2):381-6.
25. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, et al. Parenteral L-alanyl-L glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2032-2037.
26. Fuentes C, Anaya R, González A, Arenas H, Cabrera C, Cervantes G, et al. L-alanyl-L glutamine supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clinical nutrition* 2004;23:13-21.
27. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, et al. Glutamine administration reduces Gram negative bacteremia in severely burned patients: A prospective, randomized, double blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001;29(11):2075-2080.
28. Mertes N, Schulzki C, Goeters C, Winde G, Benzing S, Kuhn KS, et al. Cost containment through L-alanyl-L glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double blind controlled study. *Clinical Nutrition* 2000;19(6):395-401.
29. Ockenga J, Borchert K, Rifai K, Manns MP, Bischoff SC. Effect of glutamine enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clinical Nutrition* 2002;21(5):409-416.

30. He Xian-li, Ma Qing-jiu, Lu Jian-guo, Chu Yan-kui, Du Xi-lin. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clinical Nutrition suppl* 2004;1: 43-47.
31. Burnham EL, Moss M, Ziegler TR. Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. *J Nutr* 2005;135(7):1818S-1823S.
32. Biolo G, Cicco M, Dal Mas V, Lorenzon S, Antonione R, Ciochi B, et al. Response of muscle protein and glutamine kinetics to branched-chain-enriched amino acids in intensive care patients after radical cancer surgery. *Nutrition* 2006;22(5):475-82.
33. Schulman As, Willcutts KF, Claridge JA, O'donnell KB, Radigan AE, Evans HL, et al. Does enteral glutamine supplementation decrease infectious morbidity? *Surg Infect* 2006;7(1):29-35.
34. Schulman As, Willcutts KF, Claridge JA, Evans HL, Radigan AE, O'Donnell KB, et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit Care Med* 2005;33(11):2501-6.
35. Van den Berg A, van Elburg RM, Westerbeek EA, Twisk JW, Fetter WP. Glutamine enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6):1397-1404.
36. Neu J, Roig JC, Metes WH, Veerman M, Carter C, Millsaps D, et al. Enteral glutamine supplementation for very low birth infants decreases morbidity. *J Pediatr* 1997; 131(5):691-9.

37. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113(5):1209-15.
38. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W: Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev* 2005; 25 (1):CD001457.
39. Tian H, Wang KF, Wu TJ. Effect of total parenteral nutrition with supplementation of glutamine on the plasma diamine oxidase activity and D-Lactate content in patients with multiple organ dysfunction syndromes. *ZhongguoWei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006;18(10):616-8.
40. Ali S, Roberts PR. Nutrients with immune – modulating effects: what role should they play in the intensive care unit? *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(2):132-9.
41. Alpers DH. Glutamine: Does the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterology* 2006;130(2 Suppl 1):S106-16.
42. Chen QH, Yang Y, He HL, Xie JF, Cai SX, Liu AR, et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2014;18:R8.
43. Friedman LM. Fundamentals of clinical trials. 3th ed. New York: Springer;1998.
44. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>).

45. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of ESPGHAN and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Pediatric Research (ESPR). *J_Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
46. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Abert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489-1497.
47. Van den Berghe G. Low glutamine levels during critical illness - Adaptive or maladaptive? *N Engl J Med* 2013; 368(16):1549-1550.
48. Briassouli E, Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:749189.
49. Marino LV, Pathan N, Meyer R, Wright V, Habibi P. Glutamine depletion and heat shock protein 70 (HSP-70) in children with meningococcal disease. *Clin Nutr* 2014;33:915-921.
50. Okur A, Ezgü FS, Tümer L, Cinasal G, Oguz A, Hasanoglu A, et al. Effects of oral glutamine supplementation on children with solid tumors receiving chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(4):277-85.
51. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* 2010;49(4):197-210.

52. Ward E, Smith M, Henderson M, Reid U, Lewis I, Kinsey S, et al. The effect of high-dose enteral glutamine on the incidence and severity of mucositis in paediatric oncology patients. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(1):134-40.
53. Yildirim ZK, Bidev D, Buyukavci M. Parenteral glutamine supplementation has no effect on chemotherapy-induced toxicity in children with non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(5):371-6.
54. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A. Glutamine as a supplemental treatment in pediatric and adult oncology patients. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(12):1861-71.
55. Ong EG, Eaton S, Wade AM, Horn V, Losty PD, Curry JI, et al; SIGN Trial Group. Randomized clinical trial of glutamine-supplemented versus standard parenteral nutrition in infants with surgical gastrointestinal disease. *Br J Surg* 2012;99(7):929-38.
56. Vesali RF, Klaude M, Rooyackers OE, Tjäder I, Barle H, Wernerman J. Longitudinal pattern of glutamine/glutamate balance across the leg in long-stay intensive care unit patients. *Clin Nutr* 2002;21:505-514.
57. Engel JM, Ruhs S, Mühling J, Katzer C, Müller M, Menges T, et al. Perioperative application of L-alanyl-L-glutamine in cardiac surgery: effect on the polarized T cell cytokine expression. *Amino Acids* 2009;36:519-527.
58. Hashiguchi N, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Aoki M, Shiozaki T, et al. Enhanced expression of heat shock proteins in leukocytes from trauma patients. *J Trauma* 2001;50:102-107.

59. Wheeler DS, Fisher LE Jr, Catravas JD, Jacobs BR, Carcillo JA, Wong HR. Extracellular hsp70 levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:308-311.
60. Wischmeyer PE. Glutamine and heat shock protein expression. *Nutrition* 2002; 18:225-228.
61. Hamiel CR, Pinto S, Hau A, Wischmeyer PE. Glutamine enhances heat shock protein 70 expression via increased hexosamine biosynthetic pathway activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297(6):C1509-519.
62. Lu CY, Shih YL, Sun LC, Chuang JF, Ma CJ, Chen FM, et al. The inflammatory modulation effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *Am Surg* 2011; 77(1):59-64.
63. Van Stijn MF, Boelens PG, Richir MC, Ligthart-Melis GC, Twisk JW, Diks J, et al. Antioxidant-enriched enteral nutrition and immuno-inflammatory response after major gastrointestinal tract surgery. *Br J Nutr* 2010;103(3):314-318.
64. Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mlakar Mastnak D, Mozina B, et al. Oral glutamine supplementation during preoperative radio chemotherapy in patients with rectal cancer: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr* 2011;30(5):567-570.
65. Han T, Li X, Cai D, Zhong Y, Chen L, Geng S, et al. Effect of glutamine on apoptosis of intestinal epithelial cells of severe acute pancreatitis rats receiving nutritional support in different ways. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(3):503-9.
66. Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K, Li HL, et al. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical

- patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(5):521-9.
67. Jiang H, Chen W, Hu W, Cai B, Liao RJ. The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: a systematic review of randomized controlled trials. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009;25(5):325-30.
68. Eroglu A. The effect of intravenous alanyl-glutamine supplementation on plasma glutathione levels in intensive care unit trauma patients receiving enteral nutrition: the results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2009;109(2):502-5.
69. Samuelsson C, Howells T, Kumlien E, Enblad P, Hillered L, Ronne-Engström E. Relationship between intracranial hemodynamics and microdialysis markers of energy metabolism and glutamate-glutamine turnover in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2009;111(5):910-5.
70. Andrews PJ. Selenium and glutamine supplements: where are we heading? A critical care perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(2):192-7.
71. Struijs MC, Schaible T, van Elburg RM, Debauche C, te Beest H, Tibboel D. Efficacy and safety of a parenteral amino acid solution containing alanyl-glutamine versus standard solution in infants: a first-in-man randomized double-blind trial. *Clin Nutr* 2013;32(3):331-337.
72. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al. Randomized trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342:d1542.

