

Fluidoterapia en pancreatitis aguda, *in aqua sanitas?*

“Palmera”



1. Introducción

1.1 La pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad del aparato digestivo que genera más ingresos hospitalarios y se estima que tiene un coste de 2,6 billones de dólares anuales solo en Estados Unidos (1). La mayor parte de los pacientes con PA padece un proceso leve, de rápida recuperación, cuyo sustrato anátomo-patológico es la PA intersticial (edema de la glándula sin complicaciones locales) (2). Los pacientes con PA leve tienen un excelente curso clínico, pudiendo reiniciar la vía oral con prontitud, cediendo el dolor con rapidez. Sin embargo un tercio de los pacientes padece una PA moderada o grave, de curso tórpido, asociada a complicaciones locales y/o sistémicas y cuyo sustrato anátomo-patológico es la PA necrosante (necrosis del parénquima pancreático y/o de la grasa peripancreática) (3). Los pacientes con PA moderada (con complicaciones locales y/o fallo orgánico (FO) transitorio, es decir, de duración menor a 48 horas) tienen una morbilidad aumentada y los que padecen una PA grave (FO persistente, de duración mayor a 48 horas) sufren una máxima morbilidad y un riesgo importante de mortalidad (2, 3). La presencia de FO (renal, respiratorio y/o cardiovascular) es sin duda el peor escenario para el paciente con PA, pero la mayoría de la mortalidad por PA se concentra en aquellos enfermos con FO persistente, mientras que el transitorio no tiene riesgo vital.

Con todo ello podemos afirmar que un tratamiento realmente efectivo en PA sería aquel que impidiese (en orden de importancia) la mortalidad, el FO persistente y la presencia de complicaciones locales.

En las últimas décadas se han investigado posibles tratamientos específicos para mejorar el curso clínico de la PA. El uso de somatostatina y sus análogos, las

antiproteasas, los antibióticos profilácticos, la colangio-pancreatografía endoscópica precoz, y muchas otras medidas terapéuticas no han mostrado claramente mejorar el pronóstico de esta enfermedad (4). Es por ello que las guías de práctica clínica se centran en las medidas de soporte, y entre ellas, desde finales de la década de los 90, se pone un gran énfasis en la fluidoterapia.

1.2 Fluidoterapia: velocidad de infusión

A finales de los años 90 se publica un estudio estadounidense que investigaba la relación entre hematocrito y gravedad de PA (5). En este estudio de casos y controles se comparó el hematocrito de 32 pacientes con PA leve y el mismo número de pacientes con PA necrosante. Se observó que los pacientes con un hematocrito mayor o igual a 47% o la ausencia de disminución a las 24 horas de este parámetro se asociaban fuertemente a PA necrosante. La interpretación de los autores fue que la hemoconcentración se asocia a una alteración de la microcirculación pancreática que contribuye a la isquemia del tejido glandular pancreático, resultando en la necrosis pancreática. Así sugerían que una fluidoterapia agresiva previene la hemoconcentración, mejorando la perfusión del páncreas, evitando la necrosis pancreática y mejorando así el curso clínico de esta frecuente enfermedad. Este estudio cambió la orientación de las guías de práctica clínica, que pasaron de recomendar una fluidoterapia para reponer pérdidas, a recomendar una administración vigorosa de volumen endovenoso (6). La relación entre hematocrito y curso clínico desfavorable se ha descrito en otros estudios (7). Esta recomendación de administrar fluidoterapia agresiva se ha mantenido firme durante casi 3 lustros (8-13). La relación entre niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y una mayor mortalidad parecían ir en la misma dirección: una expansión del volumen plasmático mejora la perfusión hística e influencia el pronóstico (14, 15). También se ha

descrito que aquellos pacientes que reciben menos de un tercio de la fluidoterapia de las primeras 72 horas de ingreso durante el primer día tienen un peor pronóstico (16). Por último, se ha publicado un estudio que describe una mejor evolución de los pacientes con PA en la actualidad, coincidiendo con un aumento de la perfusión de fluidos, comparado con controles históricos (17).

Sin embargo los estudios referidos son retrospectivos o bien se fundamentan en asociaciones indirectas. No se ha demostrado directamente que una mayor velocidad de infusión de fluidos intravenosos se asocie a una mejor evolución de la PA.

Solo se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados que aborden el problema del efecto de la velocidad de infusión, ambos del mismo grupo de origen chino (18, 19). En ambos una pauta de fluidoterapia agresiva, de forma inesperada, se asoció a una peor evolución, con incluso mayor mortalidad que una pauta más restrictiva. A pesar de ello el concepto de fluidoterapia agresiva como forma de mejorar el curso clínico de la PA persiste hasta nuestros días como se puede observar en las últimas guías de práctica clínica de la American Gastroenterology Association (20).

1.3 Fluidoterapia: tipo de fluido

Sydney Ringer, un médico británico, creó la posteriormente llamada solución de Ringer lactato (RL) entre 1882 y 1885. Estudiando el tiempo que tardaban corazones de rana en cesar de latir en diferentes soluciones de forma empírica, describió que una mezcla de 130 mEq de sodio, 109 de cloro, 28 de lactato, 3 mEq de calcio y 4 mEq de potasio se asociaba a un tiempo máximo de actividad cardíaca. El suero salino fisiológico (SF) se describió en 1886 por Hartog Hamburger, un fisiólogo holandés que lo elaboró para el estudio *in vitro* de la hemólisis. Contiene 154 mEq de sodio y 154 mEq de cloro.

El SF se ha asociado a acidosis hiperclorémica, y se ha especulado que ello conlleva una peor evolución de condiciones médicas agudas (21). Aun así el SF es ampliamente

utilizado y probablemente se trata del fluido más usado en los hospitales españoles junto al suero glucosado.

Se ha descrito en modelos animales e in vitro de PA que la acidosis se asocia a la activación intrapancreática de zimógenos y a la gravedad de esta enfermedad (22, 23). Con todos estos condicionantes Bechien Wu, del grupo de Peter Banks de Boston, publicó en 2011 un ensayo clínico (24) en el que se estudiaba en un grupo de 40 pacientes, 4 brazos de tratamiento en función de dos aleatorizaciones: fluidoterapia basada en el criterio del médico frente a fluidoterapia basada en un rígido protocolo guiado por los niveles de nitrógeno ureico en sangre, y fluidoterapia basada en RL frente a SF. Mientras que no se encontraron diferencias en cuanto a la primera aleatorización (basada en el criterio del médico frente al protocolo), RL se asoció a una menor inflamación a las 24 horas, objetivado como un mayor descenso de la proporción de pacientes que cumplían criterios de SRIS y unos menores niveles de proteína C reactiva (PCR). Este estudio era aleatorizado pero no era doble ciego, además tenía 4 brazos de tratamiento. En otro estudio se comparó de forma aleatorizada RL solo o asociado a coloide (hidroxietyl almidón), describiéndose una menor presión intraabdominal pico y una necesidad menor de ventilación mecánica si se asociaba al coloide (25); tampoco era doble ciego.

1.4 Contribuciones de nuestro grupo ya publicadas

En 2011 publicamos nuestro primer estudio en fluidoterapia (26) en la revista *American Journal of Gastroenterology*. Se trató de un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 247 pacientes con PA de nuestro centro. Se calculó el volumen de fluidos administrados durante las primeras 24 horas de ingreso y se correlacionó con el curso clínico de la enfermedad por medio de un análisis multivariante. Se dividió el volumen

de fluidoterapia en función de sus terciles (menos de 3,1L, entre 3,1 y 4,1L y >4,1L). Describimos que la administración de más de 4,1L en las primeras 24h se asociaba de forma significativa e independiente a FO persistente, colecciones agudas, insuficiencia respiratoria y renal (26). Con ello argumentamos que la administración agresiva de fluidoterapia no era necesariamente beneficiosa, y que había que revisar el axioma imperante en la comunidad médica, si se tenían también en cuenta los estudios del grupo de Mao. El artículo se acompañaba de un editorial de la revista (27) haciendo el mismo alegato. En 2012 publicamos una carta en *Clinical Gastroenterology and Hepatology* en la que defendíamos un modelo de fluidoterapia llamado “modelo dinámico” (figura 1) (28). Este modelo pretende explicar el sesgo de causa inversa que supone relacionar la hemoconcentración con el desarrollo de necrosis. Defendíamos que en realidad no es que la hemoconcentración predisponga a necrosis, por lo que haya que dar una intensa terapia endovenosa con volumen, sino que la necrosis se asocia a secuestro de fluidos y aumento de pérdidas por el SRIS. Así el secuestro de fluidos es una variable de confusión ya que se asocia por un lado a hemoconcentración, a la vez que a complicaciones, es decir a gravedad. Ello hace que la hemoconcentración se asocie a gravedad. También apunta esta interpretación que los estudios (como el nuestro de 2011) que relacionan un gran volumen de fluidos en los primeros días de evolución con una peor evolución, también se ven afectados por el sesgo del secuestro de fluidos: si el paciente tiene complicaciones locales y sistémicas por un lado secuestrará fluidos y necesitará un aporte mayor, y por otro tendrá una peor evolución por esas complicaciones.

El siguiente estudio se centró en la relación entre secuestro de fluidos y pronóstico de esta enfermedad. Se trató de un estudio liderado por nuestro grupo, con la colaboración

del Hospital Brigham's and Women's Hospital (Boston, Massachusetts, EEUU). Se analizaron los datos de dos cohortes de pacientes de ambos centros, que sumaban 403 episodios de PA. Describimos que los pacientes con PA secuestraron una mediana (percentil 25-75) de 3,2 (1,4-5) litros. Por análisis multivariante se describió que las variables que se asociaban de forma independiente a un mayor secuestro de fluidos durante las primeras 48 horas de ingreso fueron una edad más joven, la etiología alcohólica, un hematocrito elevado, una glucemia alta y la presencia de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Además observamos la clara asociación entre secuestro de fluidos y pronóstico: un mayor volumen de secuestro se asociaba a colecciones agudas de fluido peripancreáticas, a necrosis pancreática y a FO persistente. Había una tendencia a asociación, pero no significativa, entre secuestro aumentado de fluidos y mortalidad. El artículo fue señalado como un "landmark paper" de PA en una charla de Peter A. Banks, del grupo de Boston, en el congreso americano de digestivo de 2015 (Digestive Disease Week 2015).

2. Contribuciones de nuestro grupo no publicadas (presentadas al premio Miguel Pérez Mateo)

2.1 Fluidoterapia: velocidad de infusión. "An International Multicenter Study of Early Intravenous Fluid Administration and Outcome in Acute Pancreatitis"

2.1.1 Introducción

Como se ha comentado, el secuestro de fluidos es una importante variable de confusión ya que por una parte se asocia a un peor pronóstico, ya que las complicaciones locales y sistémicas, que determinan la evolución de la enfermedad, conllevan un mayor

secuestro, y por otro lado los pacientes con secuestro importante precisan una mayor fluidoterapia, dado que disminuye el volumen intravascular y eso se asocia a signos, síntomas y resultados de pruebas que hacen que el médico aumente la infusión de fluidos (oliguria, hipotensión, aumento del hematocrito, etc.). Nuestro grupo se planteó que para conocer el efecto de una fluidoterapia vigorosa en la evolución de la enfermedad se podría analizar el momento más inicial del cuadro: la administración de fluidos en urgencias, antes de que se den fenómenos importantes de secuestro de fluidos.

2.1.2 Objetivos

Determinar el efecto del volumen de fluidos administrado de forma precoz en urgencias, en la evolución de la PA.

2.1.3 Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico internacional. Además de nuestros datos, se solicitó la colaboración de 3 centros de Estados Unidos (Dartmouth-Hitchcock Medical Center (DHMC), Lebanon, New Hampshire; University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), Pittsburgh, Pennsylvania; and Johns Hopkins Medical Institutions (JHMI), Baltimore, Maryland). Se facilitó a los colaboradores una base de datos en formato Excel con las variables del estudio. Se definió la PA de acuerdo a la clasificación revisada de Atlanta (3). Se excluyeron del análisis los pacientes con datos incompletos sobre administración de fluidos en urgencias, aquellos en hemodiálisis y pacientes transferidos desde otros centros. El estudio se aprobó por los comités éticos de los centros participantes.

Variables

Se definió la variable “volumen de fluidoterapia administrado en urgencias” (VFU) a todo fluido administrado desde la llegada a los servicios de urgencias hasta 4 horas tras el diagnóstico de la PA. Elegimos este breve periodo de tiempo para minimizar el sesgo del efecto del secuestro de fluidos en la administración de fluidoterapia. El VFU se dividió globalmente en tres tramos de acuerdo con sus terciles: A) Grupo de fluidoterapia no agresiva: <500 mL; B) Grupo de fluidoterapia moderada: entre 500 y 1000 mL; y C) Grupo de fluidoterapia agresiva: >1000 mL.

Las variables de resultados fueron: complicaciones locales y FO persistente, definidas de acuerdo a la clasificación revisada de Atlanta (3). Las complicaciones locales incluyeron las colecciones agudas de fluido peripancreáticas, necrosis pancreática y peripancreática. Se definió tratamiento invasivo como la necesidad de drenaje percutáneo, endoscópico o quirúrgico (necrosectomía).

Análisis estadístico

Se realizó análisis univariante mediante Chi-cuadrado para las variables categóricas y la U de Mann-Whitney o t de Student para las variables cuantitativas, según fueran no paramétricas o de distribución normal respectivamente. En caso de comparar varios grupos se utilizó el test ANOVA o Kruskal –Wallis. El grupo de referencia para las comparaciones fue el no agresivo (<500 mL). El nivel de significación estadística fue 0,05. En el modelo de análisis multivariante se incluyeron aquellas variables basales que se pueden asociar a una mayor administración de fluidos por el médico de urgencias: edad mayor de 60 años (se administra más fluidoterapia a pacientes jóvenes ya que hay menos miedo a síntomas por sobrecarga), etiología alcohólica, hematocrito>44%, urea>54 mg/dL y presencia de criterios SRIS. Se utilizó para el análisis el programa SPSS 19.0 (IBM, Chicago, IL).

2.1.4 Resultados

Se incluyeron 1.010 pacientes.

Las características basales se muestran en la tabla 1.

La media de VFU fue 970 (desviación estándar 894 mL). En la tabla 2 se muestra el análisis uni- y multivariante del efecto del VFU en la evolución de la enfermedad.

Como se aprecia en la tabla 2, el grupo de VFU moderado (500-1000mL) se asoció a una menor frecuencia de complicaciones locales en el análisis univariante, y a menor necesidad de tratamientos invasivos en el uni- y multivariante. El grupo de fluidoterapia agresiva (>1000mL) también se asoció a una menor necesidad de tratamientos invasivos en ambos análisis.

2.1.5 Conclusiones

Nuestro estudio sugiere que una fluidoterapia moderada a agresiva (>500 mL de fluidos administrados de forma precoz en urgencias) se asocian a una menor necesidad de tratamientos invasivos.

2.2 Fluidoterapia: tipo de fluido. “Lactated ringer’s solution versus normal saline for fluid resuscitation in acute pancreatitis, a randomized controlled trial”

2.2.1 Introducción

Como se ha mencionado, el ensayo clínico que mostraba que el RL se asocia a menores niveles de inflamación era abierto (open-label), lo cual se asocia a sesgos importantes. Por ello decidimos realizar un ensayo clínico doble ciego, independiente de la industria, en el que se comparase RL frente a SF en PA (24).

2.2.2 Objetivos

Valorar la incidencia de SRIS y el grado de elevación de PCR a las 48-72h en pacientes con PA tratados con SF frente a RL durante las primeras 72h de hospitalización.

2.2.3 Métodos

El tamaño muestral se basó en el estudio del grupo de Boston: 40 pacientes (24).

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años diagnosticados en urgencias de un primer episodio de PA. Diagnóstico de PA: al menos 2 de estos criterios: a) dolor abdominal b) amilasemia o lipasemia mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad c) prueba de imagen compatible con pancreatitis aguda. Criterios de exclusión: Historia de enfermedad grave renal previa al episodio de PA (creatinina >2 mg/dL previa, paciente en hemodiálisis). Insuficiencia cardíaca de clase funcional NYHA >II. EPOC con oxígeno domiciliario. Infección activa sospechada o confirmada. Hipernatremia sodio sérico >145 mmol/L) o hiponatremia (< 136 mmol/L). Rabdomiolisis. Inicio de los síntomas (dolor) más de 24 horas antes de la aleatorización. Neoplasia metastásica, enfermedad inflamatoria intestinal activa, enfermedad autoinmune, infección crónica activa (VIH, tuberculosis).

Este estudio fue enmascarado para el paciente, investigador y el promotor. El encargado del enmascaramiento fue el servicio de Farmacia. Se utilizó un sistema de sobres con números consecutivos (1 a 60, previendo la posibilidad de violaciones del protocolo) que corresponden al número de registro que se adjudicaba de forma consecutiva. Mediante un listado de 60 números aleatorios (generado con el programa SPSS 15.0) se decidió para cada número de registro si se adjudicaba RL (última cifra del número aleatorio par) o SF (impar). El enmascaramiento se realizó re-empaquetando el fluido en bolsas de plástico de 1 litro, iguales para ambos fluidos.

La aleatorización se realizaba en urgencias, tras la firma del consentimiento informado.

Variables

Las variables principales fueron la PCR a las 48 y 72h de la aleatorización, y el número de criterios SRIS a las 24, 48 y 72h de la aleatorización.

Tratamiento

La fluidoterapia a estudio se administró al menos durante 3 días tras la aleatorización. En el momento de la aleatorización se valoró si el paciente cumplía alguno de estos criterios: signos clínicos de hipovolemia o deshidratación, hematocrito mayor de 44%, presencia de 2 o más criterios SRIS o urea plasmática mayor de 54 mg/dL. En caso de cumplir al menos uno (altos requerimientos de fluidos), se administró en urgencias 15 mL/Kg del fluido estudio en 60 minutos y luego 1,2 mL/Kg/h durante 3 días. En caso de no cumplir ninguno (bajos requerimientos de fluidos) se administraron en urgencias 10 mL/Kg del fluido estudio en 60 minutos y luego 1 mL/Kg/h durante 3 días. A ello se asoció en todos los casos 1000 mL de suero glucosado al 10%. Los médicos que atendieron a los pacientes podían administrar fluido del estudio extra en caso de necesitarlo (oliguria, hipotensión, etc).

2.2.4 Resultados

En la tabla 3 se muestran las características basales.

Los pacientes aleatorizados a RL recibieron un menor volumen total de fluidoterapia (fluido a estudio) en los primeros 3 días de tratamiento (figura 2).

Los pacientes que recibieron RL tuvieron unos niveles de PCR a las 48 y 72 horas menores (figura 3).

Los pacientes con RL tuvieron un menor número de criterios SRIS a las 72 horas (figura 4).

2.2.5 Conclusiones

Los pacientes que recibieron como fluido principal RL tuvieron una menor respuesta inflamatoria que aquellos tratados con SF.

2.3 Epílogo

Nuestros estudios sugieren que la administración de una cantidad mayor de 500 mL en urgencias y el uso de RL se asocian a una mejor evolución de la PA.

3. Resumen

Poco se sabe del efecto de la fluidoterapia sobre el curso clínico de la pancreatitis aguda (PA). Muchos de los estudios publicados están sesgados por un importante factor de confusión: la presencia de secuestro de fluidos que por un lado es marcador de mala evolución de esta enfermedad y por el otro se asocia a unos mayores requerimientos de fluidos. En un estudio retrospectivo que incluía pacientes de 4 centros hospitalarios de España y Estados Unidos mostramos que la administración moderada o agresiva de fluidoterapia en urgencias se asocia a una menor necesidad de tratamientos invasivos. En un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego comparamos dos tipos de fluidos: Ringer Lactato (RL) y Suero Fisiológico (SF). El RL se asoció de forma significativa a unos menores niveles de proteína C reactiva a las 48 y 72 horas de la aleatorización, y a un menor número de criterios SRIS a las 72h de la aleatorización.

Abreviaturas

FO: Fallo orgánico

PA: Pancreatitis aguda

PCR: Proteína C reactiva

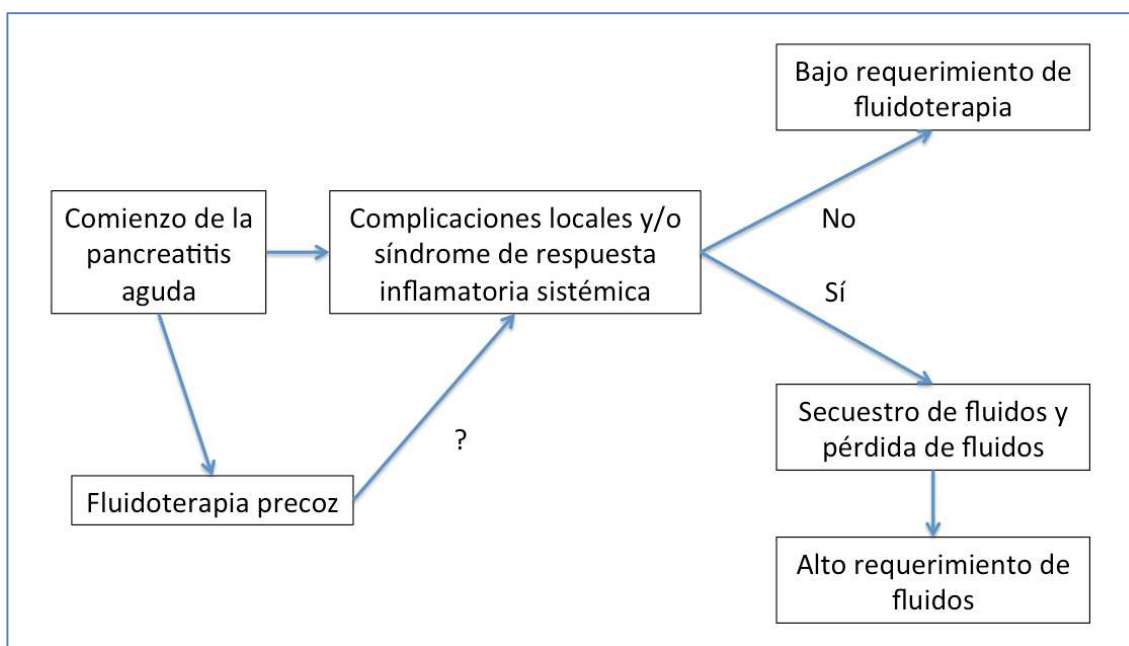
RL: Ringer lactato

SF: Suero salino fisiológico

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

VFU: Volumen de fluidoterapia administrado en urgencias

Figura 1, modelo dinámico de pancreatitis aguda (Clin Gastroenterol Hepatol 2012).



El modelo dinámico pone en relieve la compleja relación entre la presencia de complicaciones sistémicas y locales propias de la pancreatitis aguda moderada a grave y los requerimientos aumentados de fluidoterapia por fenómenos de secuestro de fluidos (coleciones, íleo paralítico) e incremento de pérdidas (vómitos, sudor por fiebre, taquipnea).

Figura 2. Volumen de fluido a estudio recibido durante los 3 días de tratamiento.

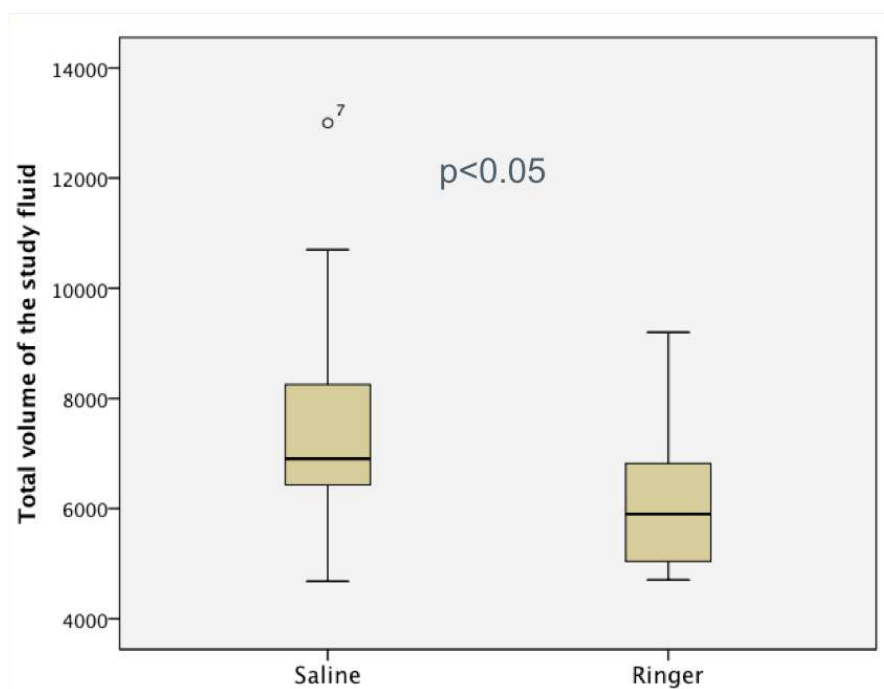


Figura 3: proteína C reactiva a las 48 y 72h de la aleatorización.

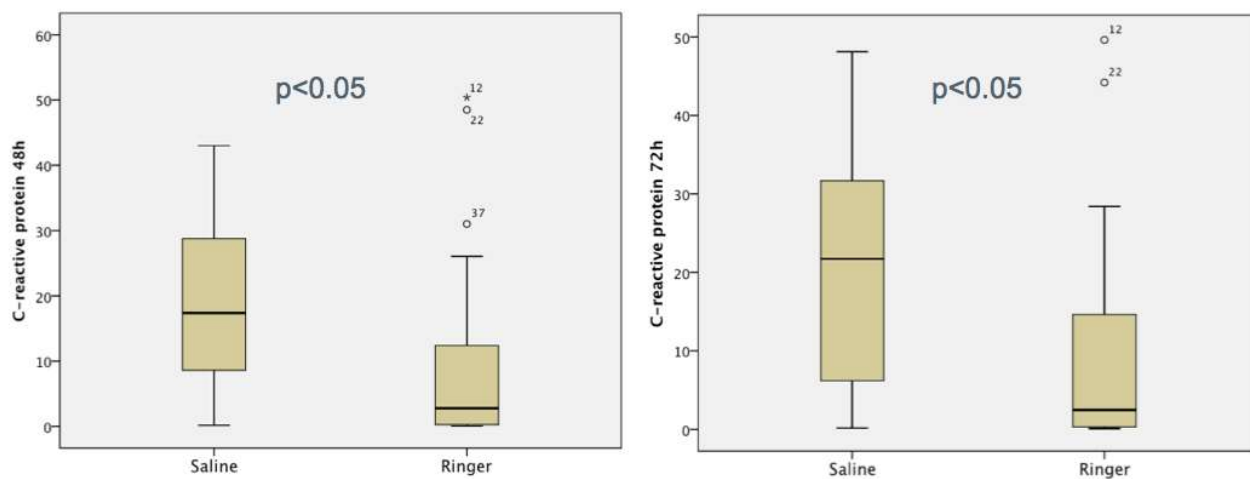


Figura 4. Número de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 24, 48 y 72 horas.

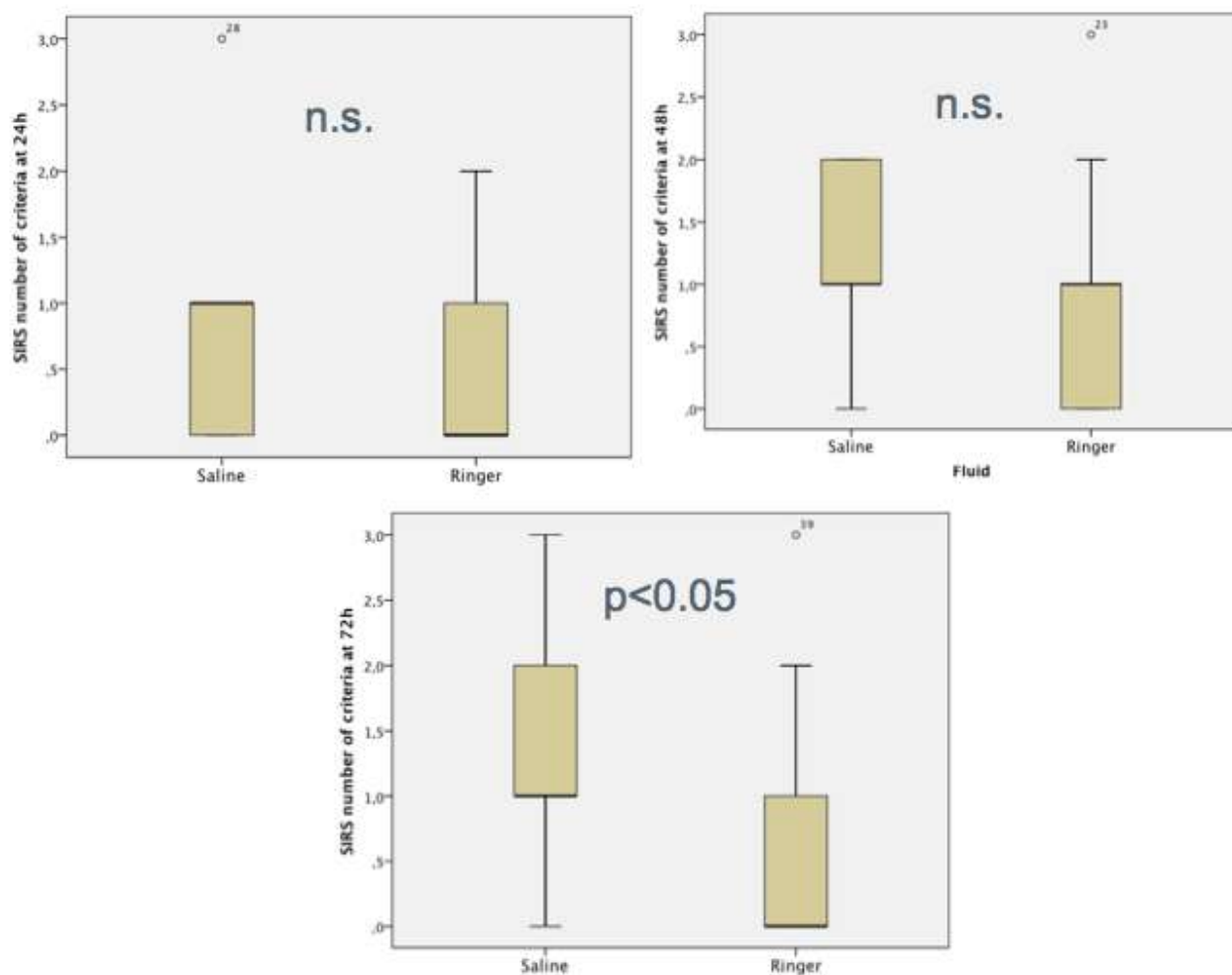


Tabla 1. Características basales.

	Cohorte total (n=1010)	HGUA (n=231)	DHMC (n=410)	UPMC (n=178)	JHMI (n=191)
Edad *	53,6 (19,6)	60,8 (18)	52,5 (20,8)	49,4 (17,9)	48,6 (14,3)
Sexo varón	508 (50,3%)	114 (49,4%)	196 (47,8%)	86 (48,3%)	112 (58,6%)
Etiología *					
Biliar	448 (44,4%)	143 (61,9%)	147 (35,9%)	49 (27,5%)	109 (57,1%)
Alcohol	139 (13,8%)	28 (12,1%)	67 (16,3%)	21 (11,8%)	23 (12%)
Otras	423 (41,9%)	60 (26%)	196 (47,8%)	108 (60,7%)	59 (30,9%)
BISAP \geq 3 *	47 (4,7%)	25 (10,8%)	11 (2,7%)	8 (4,5%)	3 (1,6%)
Hematocrito \geq 44% *	285 (28,2%)	94 (40,7%)	101 (24,6%)	48 (27%)	42 (22%)
Urea \geq 54mg/dl	132 (13,1%)	33 (14,3%)	62 (15,1%)	18 (10,1%)	19 (9,9%)
SRIS *	347 (34,4%)	89 (38,5%)	110 (26,8%)	53 (29,8%)	95 (49,7%)

Centros: Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), Johns Hopkins Medical

Institutions (JHMI), University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), Dartmouth-

*Hitchcock Medical Center (DHMC). Datos en media (desviación estándar) o n(%). *:*

p<0,05.

Tabla 2. Efecto del volumen de fluidos administrados en urgencias en la evolución de la enfermedad.

VFU	Complicaciones locales	Fallo orgánico persistente	Tratamiento invasivo	Muerte
<500 mL				
Casos	51/269 (19%)	19/269 (7,1%)	13/269 (4,8%)	8/269 (3%)
OR (95%CI)	1	1	1	1
ORa (95%CI)	1	1	1	1
500-1000 mL				
Casos	48/427 (11,2%) *	19/427 (4,4%)	7/427 (1,6%) *	7/427 (1,6%)
OR (95%CI)	0,54 (0,35-0,83)	0,61 (0,32-1,18)	0,33 (0,13-0,83)	0,54 (0,2-1,52)
ORa (95%CI)	0,67 (0,43-1,05)	0,56 (0,28-1,14)	0,37 (0,14-0,98)	0,46 (0,15-1,38)
>1000 mL				
Casos	50/314 (15,9%)	15/314 (4,8%)	5/314 (1,6%) ^λ	8/314 (2,5%)
OR (95%CI)	0,81 (0,53-1,24)	0,66 (0,33-1,33)	0,32 (0,11-0,91)	0,85 (0,32-2,3)
ORa (95%CI)	1,15 (0,71-1,86)	0,5 (0,22-1,12)	0,21 (0,05-0,84)	0,64 (0,20-2)

VFU: volumen de fluidos administrados en urgencias. Grupo de referencia para las comparaciones: VFU<500 mL. Casos expresados como número de casos con la variable de resultado/número de pacientes dentro de la categoría de VFU (%).*: $p<0,025$ frente a grupo de referencia en análisis univariante. λ : $p=0,03$. OR: Odds Ratio (univariante). ORa: OR ajustada (multivariante).

Tabla 3. Características basales.

	SF (n=21)	RL (n=19)	p
Edad Media (DE)	61,4 (15.5)	63,8 (19.1)	n.s.
Sexo masculino	11 (52,4%)	9 (47,4%)	n.s.
Etiología: Litiasis Alcohol Idiopática Otras	15 (71,4%) 4 (19%) 2 (9,5%) 0	14 (73,7%) 0 4 (21,1%) 1 (5,3%)	n.s.
BISAP \geq 3	2 (9,5%)	0	n.s.
Proteína C reactiva Mediana (p25-p75)	0,48 (0,12-1,25)	0,34 (0,12-0,72)	n.s.
Criterios SRIS Mediana (p25-p75)	2 (1-2)	1 (0-2)	n.s.
\geq 2 criterios SIRS	12 (57,1%)	6 (31,6%)	n.s.

SF: Suero fisiológico. RL: Ringer lactato. DE: desviación estándar. BISAP: Bedside

Index of Severity in Acute Pancreatitis. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. n.s.: no significativo.

Tabla 4. Otras variables de resultado

	NS (n=21)	LR (n=19)	p
<i>Pancreatitis necrosante*</i>	10 (71,4%)	4 (40%)	n.s.
Necesidad de soporte nutricional	2 (9,5%)	0	n.s.
Necesidad de tratamiento invasivo	1 (4,8%)	1 (5,3%)	n.s.
Fallo orgánico persistente	1 (4,8%)	0	n.s.
Ingreso en UCI	1 (4,8%)	0	n.s.
Estancia hospitalaria Mediana (p25-p75)	9 (5-16)	9 (5,8-13)	n.s.
Mortalidad	1 (4,8%)	0	n.s.

SF: Suero fisiológico. RL: Ringer lactato. * Para la variable “pancreatitis necrosante” solo se analizaron aquellos pacientes con TAC con contraste (14 pacientes en SF, 10 en RL).

4. Bibliografía

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-87 e1-3.
2. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martinez J, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):311-6.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.

4. Singh VK, Moran RA, Afghani E, de-Madaria E. Treating acute pancreatitis: what's new? Expert review of gastroenterology & hepatology. 2015;9(7):901-11.
5. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 1998;93(11):2130-4.
6. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology. 1999;25(3):195-210.
7. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. Pancreas. 2012;41(6):827-34.
8. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. The American journal of gastroenterology. 2004;99(12):2489-94.
9. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of G. Practice guidelines in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2006;101(10):2379-400.
10. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. The New England journal of medicine. 2006;354(20):2142-50.
11. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. Gastroenterology. 2007;132(3):1127-51.
12. Forsmark CE, Baillie J, Practice AGAIC, Economics C, Board AGAIG. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology. 2007;132(5):2022-44.
13. Navarro S, Amador J, Arguello L, Ayuso C, Boadas J, de Las Heras G, et al. [Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the Treatment of Acute

Pancreatitis. Consensus development conference]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2008;31(6):366-87.

14. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine*. 2011;171(7):669-76.

15. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):129-35.

16. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(8):705-9.

17. Wall I, Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. 2011;40(4):547-50.

18. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chinese medical journal*. 2009;122(2):169-73.

19. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chinese medical journal*. 2010;123(13):1639-44.

20. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1400-15; 16.

21. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration

strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2012;308(15):1566-72.

22. Noble MD, Romac J, Vigna SR, Liddle RA. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis. Gut. 2008;57(11):1566-71.

23. Bhoomagoud M, Jung T, Atladottir J, Kolodecik TR, Shugrue C, Chaudhuri A, et al. Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats. Gastroenterology. 2009;137(3):1083-92.

24. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2011;9(8):710-7 e1.

25. Du XJ, Hu WM, Xia Q, Huang ZW, Chen GY, Jin XD, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. Pancreas. 2011;40(8):1220-5.

26. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, Lopez-Font I, Martinez J, Gomez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. The American journal of gastroenterology. 2011;106(10):1843-50.

27. Wu BU. Editorial: fluid resuscitation in acute pancreatitis: striking the right balance. The American journal of gastroenterology. 2011;106(10):1851-2.

28. de-Madaria E, Martinez J, Perez-Mateo M. The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2012;10(1):95-6; author reply 6.

