



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.**

---

---

**DESENLACES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA  
REANIMACIÓN HÍDRICA AGRESIVA VS REANIMACIÓN  
HÍDRICA CONSERVADORA  
EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

**TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**ISSAC OCTAVIO VARGAS OLMOS**

TUTOR DE TESIS:

**MARIO CÉSAR PELÁEZ LUNA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO  
13 DE SEPTIEMBRE DEL 2023





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **ÍNDICE**

<b>GLOSARIO</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
Epidemiología	6
Bases fisiopatológicas	7
Selección de líquidos	8
Velocidad y tasa de reanimación	10
Metas de reanimación	12
Hidratación controlada	13
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>16</b>
Diseño del estudio	16
Universo de trabajo	16
Criterios de selección del estudio	16
Variables	18
Estrategia de estudio, recolección de datos y procedimientos clínicos	19
Recursos	20
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>20</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>21</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>30</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>31</b>

## **GLOSARIO**

- A) PA: Pancreatitis aguda.
- B) MI: Mililitros.
- C) SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- D) RL: Ringer lactato.
- E) GIPS: síndrome de aumento de permeabilidad global.
- F) Kg: Kilo.
- G) H: Hora.
- H) BUN: Nitrógeno de urea.
- I) Hto: Hematocrito.
- J) FC: Frecuencia cardiaca.
- K) TAM: Tensión arterial media.
- L) GU: Gasto urinario.

## **INTRODUCCIÓN**

La pancreatitis aguda es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes y críticas con una incidencia anual de 34 casos por 100 000 personas y 1.6 muertes por 100 000 personas año.<sup>1</sup> Así mismo, tiene un espectro amplio de presentación, desde enfermedad leve y autolimitada, hasta enfermedad severa, con falla multiorgánica y alto riesgo de mortalidad. Se ha estimado que El 80% de los casos de pancreatitis aguda son leves, que requieren tratamiento sin cuidados intensivos. Sin embargo, el 15-20% de los casos son moderadamente graves o graves, con potencial desarrollo de falla orgánica múltiple y tiene una mortalidad del 20-40%. y está asociada con peores desenlaces.<sup>2</sup>

A pesar de avances en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y sus complicaciones, el manejo sigue siendo un reto y se basa, principalmente, en resucitación con líquidos, manejo del dolor y nutrición enteral temprana.<sup>3</sup> La reanimación con líquidos es la piedra angular del manejo inicial, y las guías de tratamiento de pancreatitis aguda reiteran la importancia de la resucitación con líquidos en la fase temprana, sin embargo no existe suficiente evidencia para llegar a un consenso en el tipo de solución que debe utilizarse, así como la velocidad de infusión de la misma.<sup>4-5</sup> La mayoría de las guías recomiendan una reanimación agresiva, no obstante, algunos estudios recientes sugieren que una reanimación conservadora podría tener mejores desenlaces.<sup>6</sup>

No existe una cantidad ni una velocidad de infusión correcta de administración de líquidos IV para prevenir o revocar la evolución a falla orgánica múltiple y reducir las complicaciones por sobrecarga.<sup>2</sup> Previamente se pensaba que la reanimación intensiva mejoraba la perfusión pancreática y mantenía la densidad capilar funcional. Actualmente, se ha demostrado que la reanimación intensiva no inhibe la isquemia pancreática ni disminuye el consumo de oxígeno.

Es frecuente que la reanimación intensiva genere complicaciones como edema agudo pulmonar o edema de tejidos blandos cuando existe un estado de aumento de permeabilidad capilar.<sup>3-8</sup> La velocidad de infusión de los líquidos parenterales en la reanimación de la pancreatitis aguda no se ha establecido, y existen dos tendencias entre reanimación agresiva contra reanimación conservadora.<sup>8</sup>

La evidencia más reciente nos dice que la reanimación agresiva en comparación con los pacientes con reanimación moderada, no hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto al desarrollo de pancreatitis aguda moderadamente severa

o severa. Por otro lado, la reanimación agresiva se asocia a mayor sobrecarga hídrica, estancia intrahospitalaria y pancreatitis necrotizante necrotizante.<sup>10</sup>

La terapia con líquidos debe ser adaptada para las necesidades de cada paciente, debe ser mayor en las primeras horas y solo continuarse durante un tiempo establecido.<sup>6-11</sup> Actualmente no existe un consenso para normar la conducta adecuada de hidratación en PA, por lo que se ha propuesto una reanimación basada en metas.<sup>12</sup> Las metas de resucitación con líquidos pueden dividirse de la siguiente manera: parámetros clínicos (FC menor a 120, TAM 65-85 mmHg, GU mayor 0.5 ml/kg/h, mottling score y llenado capilar), parámetros invasivos (catéter central, termodilución, y parámetros de laboratorio (lactato, saturación venosa central)).<sup>2</sup>

Como se ha mencionado, existe evidencia contradictoria entre los beneficios de la hidratación agresiva y la hidratación controlada. Algunos investigadores argumentan que la hidratación agresiva repone el componente intravascular y resulta en perfusión tisular más efectiva, revirtiendo la isquemia pancreática. Por otro lado, los que están a favor de la hidratación controlada, argumentan que para el momento de la intervención, la necrosis pancreática ya no es reversible y que la hidratación agresiva sólo lleva a más falla respiratoria e hipertensión intraabdominal. Por lo tanto, una reanimación que busque mantener una tensión arterial media efectiva y un gasto urinario > 0.5 ml/kg probablemente sea la mejor estrategia.<sup>6-13</sup>

## MARCO TEÓRICO

### Epidemiología

La pancreatitis aguda es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes y críticas con una incidencia anual de 34 casos por 100 000 personas y 1.6 muertes por 100 000 personas año.<sup>1</sup> Así mismo, tiene un espectro amplio de presentación, desde enfermedad leve y autolimitada, hasta enfermedad severa, con falla multiorgánica y alto riesgo de mortalidad. Se ha estimado que El 80% de los casos de pancreatitis aguda son leves, que requieren tratamiento sin cuidados intensivos. Sin embargo, el 15-20% de los casos son moderadamente graves o graves, con potencial desarrollo de falla orgánica múltiple y tiene una mortalidad del 20-40%. y está asociada con peores desenlaces. Existen 2 picos de mortalidad identificados: durante la primera semana (fase temprana) caracterizado por la respuesta inflamatoria sistémica y falla multiorgánica como principales causas. Por otro lado, posterior a la primera semana de inicio de síntomas (fase tardía) la sepsis y las complicaciones locales encabezan las principales causas de mortalidad.

2

A pesar de avances en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y sus complicaciones, el manejo sigue siendo un reto y se basa, principalmente, en resucitación con líquidos, manejo del dolor y nutrición enteral temprana.<sup>3</sup> Así mismo, ningún agente farmacológico ha mostrado impactar el curso de la enfermedad, por lo que la investigación en estos pilares es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes con pancreatitis aguda.<sup>4</sup> Ya que un manejo inicial adecuado puede significativamente afectar curso de enfermedad y duración de hospitalización.<sup>1</sup>

La reanimación con líquidos es la piedra angular del manejo inicial, y las guías de tratamiento de pancreatitis aguda reiteran la importancia de la resucitación con líquidos en la fase temprana, sin embargo no existe suficiente evidencia para llegar a un consenso en el tipo de solución que debe utilizarse, así como la velocidad de infusión de la misma.<sup>4-5</sup> La mayoría de las guías recomiendan una reanimación agresiva, no obstante, algunos estudios recientes sugieren que una reanimación conservadora podría tener mejores desenlaces.<sup>6</sup>

### **Bases fisiopatológicas**

El insulto pancreático secundario a cualquier etiología resulta en una liberación de mediadores inflamatorios y factores vasoactivos, los cuales llevan a vasoconstricción, aumento de permeabilidad vascular y estasis circulatoria, produciendo isquemia tisular. Consecuentemente, la fuga capilar general depleción intravascular hipotensión, con lo que se puede establecer el estado de choque. Por otro lado, la acumulación de mediadores inflamatorios, con potenciación de las interacciones entre los leucocitos y el endotelio, resulta en la activación de la cascada de coagulación e hipercoagulabilidad. La trombosis microvascular lleva a hipoxia y, finalmente, al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La disfunción orgánica usualmente ocurre de manera temprana, generando una mortalidad de hasta el 50%, a menos que se establezca un manejo temprano. Debido a esto, las primeras 48 horas son considerados la “ventana terapéutica”, durante la cual, una reanimación adecuada puede corregir las pérdidas al tercer espacio y mejorar la perfusión tisular, previniendo la falla orgánica múltiple y/o la necrosis pancreática.<sup>6</sup>

Hay diferentes factores que contribuyen a la pérdida de líquido intravascular: primero, el vómito y el dolor abdominal alteran la alimentación y aumenta la



depleción de líquido gastrointestinal. Segundo, las pérdidas insensibles están incrementadas debido a la taquipnea, diaforesis, inflamación sistémica y fiebre. Por último, la inflamación pancreática y SIRS están asociadas aumento de permeabilidad capilar favoreciendo el acumulo de líquido extracelular. La hipovolemia en pancreatitis aguda no es una simple pérdida de volumen intravascular, sino una combinación de hipovolemia y disfunción micro circulatoria por SIRS. <sup>2</sup>

El razonamiento para la hidratación se basa en la necesidad de resolver la hipovolemia y además, provee soporte micro y macro circulatorio para estabilizar la fuga capilar a nivel esplácnico, modular la reacción inflamatoria, mantener la función de barrera intestinal y prevenir la cascada de eventos que lleva a la necrosis pancreática.<sup>6</sup> Por esto, la resucitación con líquidos temprana previene o limita la progresión a necrosis, reduce la respuesta inflamatoria sistémica, previene la falla orgánica múltiple y preserva la microcirculación pancreática.<sup>5</sup>

### **Selección de líquidos**

Existen dos tipos de soluciones que se usan en reanimación, los cristaloides (solución salina 0.9%, ringer lactato, mixta) y los coloides (dextranos, almidones, albúmina), estos se consideran superiores a los cristaloides en cuanto a la optimización de la respuesta hemodinámica por un efecto teórico de mayor retención en el compartimiento intravascular debido a su mayor tamaño, con lo que contribuyen a mejorar la circulación. Sin embargo, los coloides pueden generar sobrecarga del volumen intravascular, lesión renal aguda, coagulopatía y reacciones anafilácticas, por lo que no juegan un rol en el tratamiento de la pancreatitis aguda.<sup>6</sup> Por lo antes mencionado, no se promueve el uso de coloides

por sus efectos adversos en pacientes críticos que se han demostrado ampliamente. Sin embargo, existe un estudio controlado aleatorizado que demostró menor tiempo para lograr estabilidad hemodinámica y perfusión micro-circulatoria en pacientes resucitados con coloides en pancreatitis aguda.<sup>2</sup>

En cuestión de la selección de cuál es la solución ideal en los pacientes con pancreatitis aguda, no existe evidencia concluyente sobre la solución ideal, sin embargo, la mayoría de las guías recomiendan el uso de soluciones balanceadas (ringer lactato).<sup>2</sup> Esto debido a que se ha demostrado que a quienes se les administra solución balanceada (ringer lactato), a comparación de quienes reciben solución salina 0.9%, tienen menor incidencia de días con >2 criterios de SIRS o en la menor concentración de proteína C reactiva a las 48 y 72 horas.<sup>2-5</sup> Por otro lado, la acidosis metabólica hiperclorémica promovida por el uso de solución salina y su diferencia de iones fuertes, puede empeorar la pancreatitis aguda ya que la acidificación local del acino pancreático favorece el edema/necrosis, aumento de respuesta inflamatoria sistémica y a incrementar la vasoconstricción renal.<sup>3</sup>

En un metaanálisis de Selena Zhou, et al. en 2021, se encuentran resultados con una tendencia a favor de la solución ringer lactato sobre la solución salina en varios desenlaces: menos complicaciones locales con un Odds Ratio de 0.42 (0.20-0.88)  $I^2$  0% P 0.76, menor ingreso a terapia intensiva Odds Ratio de 0.33 (0.13-0.81)  $I^2$  0% P 0.999, y menor días de estancia intrahospitalaria un Odds Ratio de 0.18 (0.07-0.43)  $I^2$  0% P 0.48.<sup>7</sup>

## Velocidad y tasa de reanimación

No existe una cantidad ni una velocidad de infusión correcta de administración de líquidos IV para prevenir o revocar la evolución a falla orgánica múltiple y reducir las complicaciones por sobrecarga.<sup>2</sup> Previamente se pensaba que la reanimación intensiva mejoraba la perfusión pancreática y mantenía la densidad capilar funcional. Actualmente, se ha demostrado que la reanimación intensiva no inhibe la isquemia pancreática ni disminuye el consumo de oxígeno. Es frecuente que la reanimación intensiva genere complicaciones como edema agudo pulmonar o edema de tejidos blandos cuando existe un estado de aumento de permeabilidad capilar, lo que explica por qué la reanimación agresiva es mejor tolerada en pacientes con pancreatitis aguda leve debido a que el paciente es capaz de eliminar el exceso de líquido. Sin embargo, no es así en pacientes con falla orgánica persistente y permeabilidad vascular incrementada.<sup>3-8</sup> Esto se demostró en un metaanálisis de Juyang Liao, et al. donde se valida como en los pacientes con pancreatitis grave se favorecen de una reanimación conservadora con un Odds Ratio de 1.75 (1.32-2.33)  $I^2$  18%  $P < 0.00001$ , sin ser significativo en pancreatitis leve con una Odds Ratio de 1.27 (0.65-2.47)  $I^2$  39%  $P < 0.49$ .<sup>9</sup>

Un balance líquidos positivo se asocia a peores desenlaces en pacientes críticos: aumento de presión intrabdominal, aumento de falla orgánica múltiple y mortalidad. En el contexto de pacientes críticos se puede desarrollar GIPS (síndrome de aumento de permeabilidad global) debido a la inflamación sistémica persistente.<sup>2-3</sup>

La velocidad de infusión de los líquidos parenterales en la reanimación de la pancreatitis aguda no se ha establecido, y existen dos tendencias entre

reanimación agresiva contra reanimación conservadora.<sup>8</sup> La evidencia más reciente, en el estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado más reciente publicado por E. de Madaria, et al. se encontró que la reanimación agresiva (bolo de 20 ml/kg en 2 horas, seguido de una infusión de 3 ml/kg/h) en comparación con los pacientes con reanimación moderada (1.5 ml/kg/h +/- bolo de 10 ml/kg en casos de hipovolemia), no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al desarrollo de pancreatitis aguda moderadamente severa o severa, lo cual ocurrió en 22.1% vs 17.3% de los pacientes respectivamente RR 1.30 IC 95% (0.78-2.18) P=0.32, sin diferencia en la falla orgánica 7.4% vs 3.9% respectivamente. Por otro lado, la reanimación agresiva se asoció a mayor sobrecarga hídrica en 20.5% vs 6.3% de los casos respectivamente RR 2.85 IC95% (1.36-5.94) P=0.004, estancia intrahospitalaria 6 días RIC (4-8) vs 5 días RIC (3-7) y pancreatitis necrotizante necrotizante en 13.9% vs 7.1% respectivamente.<sup>10</sup>

Un metaanálisis de Xiu-Wei Li, et al. el cual incluyó el estudio WATERFALL antes mencionado, mostró un incremento de mortalidad en hidratación agresiva vs no agresiva (RR 2.45, IC 1.37 – 4.4), en PA severa, mientras en PA no severa no hubo significancia estadística (RR 2.26, IC: 0.54- 9.44). Sin embargo, la reanimación agresiva mostró un incremento las complicaciones asociadas a sobrecarga hídrica tanto en PA severa RR 2.22 IC95% (1.36-3.63), como en PA no severa RR 3.25 IC95% 1.53-6.93). De igual manera la hidratación agresiva mostro cambios en APACHE II (MD 3.3 IC 1.79 - 4,84) en paciente con pancreatitis severa.<sup>1</sup>

La terapia con líquidos debe ser adaptada para las necesidades de cada paciente, debe ser mayor en las primeras horas y solo continuarse durante un tiempo establecido. Generalmente se discontinúa o se reduce de manera significativa después de las 24 horas del ingreso.<sup>6-11</sup> Actualmente no existe un consenso para

normar la conducta adecuada de hidratación en PA, por lo que se ha propuesto una reanimación basada en metas, lo cual en algunas guías internacionales sigue siendo el estándar de tratamiento.<sup>12</sup>

### **Metas de reanimación**

Las metas utilizadas para guiar resucitación con líquidos son: gasto urinario, cese de la taquicardia, aumento de la presión arterial, BUN y Hto. En la mayoría de los casos se considera que un volumen total de 2.5-4 litros es suficiente para alcanzar las metas de resucitación. Las metas de resucitación con líquidos pueden dividirse de la siguiente manera: parámetros clínicos (FC menor a 120, TAM 65-85 mmHg, GU mayor 0.5 ml/kg/h, mottling score y llenado capilar), parámetros invasivos (catéter central, termodilución, y parámetros de laboratorio (lactato, saturación venosa central). Se recomienda una valoración estrecha cada 2-3 horas para ajustar la administración de líquidos.<sup>2</sup>

El aumento de hematocrito y BUN han sido considerados marcadores de hipovolemia por lo que pueden utilizarse para la evaluación de estado de volemia. Valores altos al ingreso y/o su aumento en las primeras 24-48 horas indican resucitación con líquidos inadecuada. Se considera que el Hto es un mejor punto para usar como guía de resucitación debido a que está menor influenciado por otras patologías a diferencias del BUN (influenciado por lesión renal, aumento de catabolismo proteico, sangrado de tubo digestivo).<sup>2</sup> La hemoconcentración, como marcador de hipovolemia y severidad de la pancreatitis, así como la falla para reducirlo en las primeras 24 horas, se ha descrito como el principal factor de riesgo para el desarrollo de necrosis.<sup>6</sup> Un hematocrito >44% al ingreso o la disminución insuficiente o nula del mismo en las primeras 24 horas son factores de riesgo

importantes para el desarrollo de falla orgánica múltiple y necrosis pancreática.<sup>8</sup> De la misma forma, se ha demostrado que la expansión de volumen generaba anemia por la expansión de volumen y hemodilución extrema, en lugar de disminuir la necrosis pancreática y mortalidad. La hemodilución rápida contribuye a la disminución del hematocrito, que genera hipoperfusión orgánica, SIRS y síndrome de disfunción orgánica múltiple. Esta hemodilución aguda genera también una respuesta endotelial trombogénica y proinflamatoria. Asimismo, un hematocrito <20% se asocia con daño cerebral. Además de la anemia por hemodilución, se ha observado que una gran cantidad de eritrocitos se pierden debido a la presencia de sangrado retroperitoneal en la pancreatitis aguda grave.<sup>8</sup>

### **Hidratación controlada**

Como se ha mencionado, existe evidencia contradictoria entre los beneficios de la hidratación agresiva y la hidratación controlada. Algunos investigadores argumentan que la hidratación agresiva repone el componente intravascular y resulta en perfusión tisular más efectiva, revirtiendo la isquemia pancreática. Por otro lado, los que están a favor de la hidratación controlada, argumentan que, para el momento de la intervención, la necrosis pancreática ya no es reversible y que la hidratación agresiva sólo lleva a más falla respiratoria e hipertensión intraabdominal. Por lo tanto, una reanimación que busque mantener una tensión arterial media efectiva y un gasto urinario > 0.5 ml/kg probablemente sea la mejor estrategia.<sup>6-13</sup>

Se recomienda seguir el protocolo R.O.S.E. (resucitación, optimización, estabilización y evacuación) individualizando para cada paciente, adaptado a pacientes con pancreatitis aguda y asumir que la reanimación en estos pacientes es un proceso dinámico que se va modificando con el estado clínico de cada paciente.<sup>2</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Recientemente se han publicado múltiples ensayos que demuestran una importante disminución en la mortalidad y en la frecuencia de efectos adversos asociados a sobrecarga de volumen. Sin embargo, estos resultados pueden variar de acuerdo a la clasificación según gravedad clínica y características individuales de los pacientes, volviendo relativo el beneficio clínico y bioquímico de cada estrategia de intervención. Debido a esta falta de consenso, se requieren de más datos que aporten evidencia para definir las intervenciones que mejoren los desenlaces en los pacientes con pancreatitis aguda.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pancreatitis aguda es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes y críticas en el contexto hospitalario. Se calculan 34 casos por cada 100 000 personas / año. El tratamiento tiene como piedra angular la reanimación temprana con líquidos, el manejo del dolor y la nutrición enteral temprana. A pesar de ello, dentro de las sociedades internacionales existe una gran heterogeneidad en las recomendaciones, proponiendo algunas de ellas una estrategia de reanimación agresiva, otra conservadora y algunas otras, guiada por metas. Previamente se argumentaba que la reanimación agresiva, al expandir el compartimento intravascular, mejoraría la perfusión tisular y pancreática. Por otra parte, al tratarse de un proceso inflamatorio sistémico, existe un incremento en la permeabilidad capilar, llevando a un exceso de extravasación hídrica e incremento en complicaciones como falla respiratoria e hipertensión intraabdominal.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

1.- Comparar los desenlaces clínicos y bioquímicos de los pacientes con pancreatitis aguda que reciben reanimación agresiva contra los que reciben reanimación conservadora.

### **Objetivos Específicos:**

1.- Determinar si en los pacientes que reciben reanimación agresiva tienen mayor requerimiento analgésico en comparación con los que reciben reanimación conservadora.

2.- Determinar si los pacientes que reciben reanimación agresiva desarrollan mayor lesión renal aguda en comparación con los que reciben reanimación conservadora.

3.- Determinar si los pacientes que reciben reanimación agresiva tienen mayor estancia intrahospitalaria en comparación con los que reciben reanimación conservadora.

4.- Determinar si los pacientes que reciben reanimación agresiva tienen mayores niveles de proteína C reactiva en comparación con los que reciben reanimación conservadora.

5.- Determinar si en los pacientes que reciben reanimación agresiva es mayor retraso en inicio a la vía oral en comparación con los que reciben reanimación conservadora.



6.- Determinar si en los pacientes que reciben reanimación agresiva tienen balances hídricos positivos y por lo tanto mayores dosis de diurético en comparación con los que reciben reanimación conservadora.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño del estudio:** Estudio observacional de alcance correlacional en una cohorte retrospectiva.

**Lugar donde se desarrolló el protocolo de investigación:** Centro Médico ABC.

**Periodo que abarca el estudio:** La población estudiada abarca el periodo de enero de 2016 a enero de 2023.

**Universo de trabajo:** Población de pacientes con pancreatitis aguda del Centro Médico ABC.

### **Criterios de selección del estudio**

#### **Criterios de inclusión:**

- A) Ambos sexos.
- B) Mayores de 18 años.
- C) Paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda según la Clasificación Revisada de Atlanta.
- D) Expediente completo.

**Criterios de exclusión:**

- A) Estado de choque al ingreso.
- B) Insuficiencia respiratoria al ingreso.
- C) Lesión renal aguda de otra etiología.
- D) Antecedente de insuficiencia cardíaca NYHA III o IV.
- E) Antecedente de hipertensión arterial descontrolada.
- F) Antecedente pancreatitis crónica o pancreatitis recurrente.
- G) Antecedente de enfermedad renal crónica KDIGO IIIb, IV y V.
- H) Antecedente de cirrosis descompensada Child Pugh B o C.
- I) Pacientes que acudieron a urgencias posterior a 48 horas del inicio de síntomas.

<b>Variables</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Dependiente/desenlace</b>			
<b>Lesión renal aguda</b>	Lesión renal aguda definida por los criterios de KDIGO.  Un aumento de la creatinina de 0.3 o una elevación >1.5 veces su basal a las 48 horas.	Catagórica nominal	Mg/dl
<b>Días de estancia intrahospitalaria</b>	Número de días desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso.	Numérica discreta	Número de días
<b>Delta de proteína C reactiva</b>	Valor cuantitativo de proteína c reactiva medido por el laboratorio del Centro Médico ABC, expresado en mg/dl,  Niveles de ingreso menos niveles a las 48 horas de hospitalización y tratamiento.	Numérica continua	Mg/dl
<b>Delta de hematocrito</b>	Valor cuantitativo de hematocrito medido por el laboratorio del Centro Médico ABC, expresado en porcentaje %,  Niveles de ingreso menos niveles a las 48 horas de hospitalización y tratamiento.	Numérica continua	Porcentaje %
<b>Delta de leucocitos</b>	Valor cuantitativo de leucocitos medido por el laboratorio del Centro Médico ABC, expresado en porcentaje $10^3/uL$  Niveles de ingreso menos niveles a las 48 horas de hospitalización y tratamiento.	Numérica continua	$10^3/uL$
<b>Requerimiento de analgésico</b>	Número de horas que el paciente requirió analgésico con horario, oral o intravenoso.	Numérica discreta	Horas
<b>Inicio de la vía oral</b>	Número de horas que el paciente se mantuvo en ayuno desde su ingreso hospitalario e inicio del tratamiento.	Numérica discreta	Horas
<b>Necesidad de diurético</b>	Uso de diurético de asa durante la hospitalización.  Dosis de diurético de asa cuantificado en mg.	Catagórica nominal	miligramos
<b>Independiente/maniobra principal</b>			
<b>Reanimación agresiva Por velocidad de infusión</b>	Recibir un total de >2.5ml/kg/h de hidratación en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario.	Numérica continua	ml/kg/h

<b>Reanimación conservadora por velocidad de infusión</b>	Recibir un total de <2.5 ml/kg/h de hidratación en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario.	Numérica continua	ml/kg/h
<b>Reanimación agresiva por balance hídrico global</b>	Balance global de líquidos >4 litros positivo a las 48 horas de la hospitalización y del inicio del tratamiento. Calculado con la diferencia entre los ingresos y egresos del paciente.	Numérica discreta	Mililitros
<b>Reanimación conservadora por balance hídrico global</b>	Balance global de líquidos <4 litros positivo a las 48 horas de la hospitalización y del inicio del tratamiento. Calculado con la diferencia entre los ingresos y egresos del paciente.	Numérica discreta	Mililitros
<b>Variables del estado basal/estratificación pronóstica</b>			
<b>Gravedad por Atlanta</b>	Criterios revisados de Atlanta. Leve: Sin complicaciones locales, Moderada: Falla orgánica transitoria +/- complicaciones locales, Grave: falla orgánica persistente	Categórica ordinal	Leve, moderada o severa

### **Estrategia de estudio, recolección de datos y procedimientos clínicos**

La recolección de datos se llevó a cabo mediante la consulta del expediente clínico electrónico de cada paciente, con lo que se obtuvieron datos demográficos, antecedentes personales patológicos relevantes de las notas de ingreso; así como datos de su evolución, estudios de laboratorio relevantes y desenlaces. Toda la información se capturó en formato de Excel y se analizó con el programa SPSS versión 25.

Se revisaron más de 400 expedientes electrónicos, y aplicando los criterios de inclusión y exclusión que se plantearon en el protocolo de investigación de incluyeron 195 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos: pacientes que

recibieron hidratación agresiva definida por velocidad de infusión ( $>2.5$  ml/kg/h) y los pacientes que recibieron hidratación conservadora ( $<2.5$  ml/kg/h) durante las primeras 48 horas de hospitalización. Se realizó una segunda división de grupos basada en balance hídrico global: reanimación agresiva ( $>4$  litros positivo) y reanimación conservadora ( $<4$  litros positivo) a las 48 horas de hospitalización y tratamiento.

## **Recursos**

### **a) Humanos**

- - Investigador principal: Issac Octavio Vargas Olmos
- - Tutor: Dr. Mario César Peláez Luna

### **b) Materiales**

Equipos de cómputo, Excel, Sistema TIMSA y Onbase, Programa SPSS versión 25.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva, expresando en medias y desviaciones para todas las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Para las variables numéricas se realizó análisis multivariado para lo que se determinó la distribución de los datos de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff encontrando normalidad.

Se utilizó una prueba T para muestras independientes para identificar diferencias significativas entre grupos, finalmente realizamos una prueba de Chi cuadrada para encontrar asociaciones significativas en tablas cruzadas de variables. Se consideró una  $p < 0.05$  para todos los análisis y nos apoyamos del paquete estadístico SPSS 25 (IBM).

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación cumple con las propuestas éticas internacionales, y fue aprobado por el comité de Ética del Centro Médico ABC, con el número de registro: CMABC-23-27. Al ser un estudio observacional retrospectivo, se evaluaron los desenlaces posteriores a la intervención, que en su momento se consideró la más óptima de acuerdo a la evidencia existente y la experiencia del médico tratante. Se respetaron respetan los lineamientos de datos personales y anonimato de los pacientes en cuestión.

Toda la información que se obtuvo fue utilizada con apego a las normas de confidencialidad establecidas.

## **RESULTADOS**

Se analizaron 195 pacientes con pancreatitis aguda, en la Tabla 1 se enlistan las características clínicas y bioquímicas de los pacientes. La media de edad fue de 53.5 años, con una media de estancia hospitalaria de 5.98 días. Los signos vitales al ingreso presentaron el siguiente comportamiento: TAM con un promedio de 86 mmHg y FC con un promedio de 78 lpm. En cuestión de la reanimación con líquidos intravenosos la media de ingresos durante el primer y el segundo día fueron de 2782 ml (2.06 ml/kg/h) y de 2472 ml (1.38 ml/kg/h), respectivamente, con unas medias de uresis de 1316 ml (0.95 ml/kg/h) y 1981 ml (1.11 ml/kg/h). De acuerdo a esto, el balance global a las 48 horas tuvo una media de 2814 ml. El promedio de tiempo para el inicio de la vía oral fue de 48 horas y el del requerimiento de analgesia fue de 78 horas.

Las medias de los resultados de laboratorio se comportaron de la siguiente manera en la valoración inicial: lipasa 2286.66, PCR 5.09, procalcitonina 1.83, NT-proBNP 340.31, lactato 1.89, Hto 43.35, BUN 17.69, creatinina 1.09. Por otro lado, a las 48 horas fueron los siguientes: PCR 11.41, Hto 38.77, BUN 16.49 y creatinina 1.06.

<b>TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES</b>			
	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
<b>Edad (años)</b>	18	99	53.5
<b>Días de estancia</b>	1	44	5.98
<b>Peso (kg)</b>	43	143	76.4
<b>TAM inicial (mmHg)</b>	45	106	86
<b>FC inicial (lpm)</b>	51	121	78
<b>Ingresos soluciones día 1 (ml)</b>	320	7890	2782.18
<b>Velocidad de hidratación día 1 (ml/kg/h)</b>	0.53	9.03	2.06
<b>Ingresos totales día 1 (ml)</b>	400	9950	3478
<b>Uresis día 1 (ml)</b>	110	5450	1316
<b>Gasto urinario día 1 (ml/kg/h)</b>	0.1	4.73	0.95
<b>Ingresos soluciones día 2 (ml)</b>	200	6800	2472
<b>Velocidad de hidratación día 2 (ml/kg/h)</b>	0.3	4.31	1.38
<b>Ingresos totales día 2 (ml)</b>	350	7500	3563
<b>Uresis día 2 (ml)</b>	200	4310	1981
<b>Gasto urinario día 2 (ml/kg/h)</b>	0.11	3.68	1.11
<b>Velocidad de hidratación días 1 y 2 (ml/kg/h)</b>	0.32	4.5	1.65
<b>Gasto urinario de días 1 y 2 (ml/kg/h)</b>	0.06	3.08	1.04
<b>Balance global a las 48 hrs (ml)</b>	-3070	+ 9192	+2814
<b>Tiempo en iniciar vía oral (h)</b>	2	355	58
<b>Requerimiento de analgesia (h)</b>	1	240	78

<b>PCR inicial (mg/l)</b>	0.01	39.4	5.09
<b>PCR a las 48 hrs (mg/l)</b>	0.14	56	11.41
<b>Hematocrito inicial (%)</b>	16.1	58	43.45
<b>Hematocrito a las 48 hrs (%)</b>	8.6	54.1	38.77
<b>BUN inicial (mg/dl)</b>	5.8	126	17.69
<b>BUN a las 48 hrs (mg/dl)</b>	5	185	16.43
<b>Creatinina inicial (mg/dl)</b>	0.1	17.9	1.09
<b>Creatinina a las 48 hrs (mg/dl)</b>	0.09	7.7	1.06

En el grupo de reanimación conservadora (< 2.5 ml/kg/h ) con 165 pacientes, la media de estancia hospitalaria fue de 5.8 días, requerimiento de analgesia de 73.9 horas y un tiempo para iniciar la vía oral de horas 55.4 horas. Los cambios en los parámetros de laboratorio se comportaron de la siguiente manera a las 48 horas: Delta Cr - 0.14, delta PCR + 6.8, delta BUN - 1.47, delta Hto - 4.22 y delta Leucocitos - 1.68.

Por otro lado, el grupo de reanimación agresiva (> 2.5 ml/kg/h) con 23 pacientes, presentó una media en estancia hospitalaria de 6.87 días, con un requerimiento de analgesia de 105 horas y un tiempo para iniciar la vía oral de 79 horas. Los cambios en los estudios de laboratorio se comportaron de la siguiente manera a las 48 horas: Delta Cr + 0.26, delta PCR + 5.2, delta BUN + 2.1, delta Hto - 7.3 y delta leucocitos - 1.3 (Tabla 2).

Con relación a lo anterior, los pacientes con reanimación agresiva, presentaron un aumento estadísticamente significativo en el delta PCR menor en comparación grupo con reanimación conservadora 5.2 vs + 6.8, p 0.035 a las 48 horas de



reanimación hídrica. Por otro lado, no hubo diferencia significativa en el resto de los desenlaces clínicos y bioquímicos.

<b>TABLA 2. RESULTADOS SEGÚN VELOCIDAD DE LÍQUIDOS INTRAVENOSOS</b>			
	<b>Velocidad de líquidos iV</b>	<b>Media</b>	<b>p</b>
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	< 2.5 ml/kg/h	5.83	0.30
	> 2.5 ml/kg/h	6.87	
<b>Requerimiento de analgesia (h)</b>	< 2.5 ml/kg/h	73.39	0.64
	> 2.5 ml/kg/h	105.44	
<b>Tiempo para iniciar la vía oral (h)</b>	< 2.5 ml/kg/h	55.48	0.28
	> 2.5 ml/kg/h	79.36	
<b>Delta de creatinina a las 48h (mg/dl)</b>	< 2.5 ml/kg/h	- 0.14	0.73
	> 2.5 ml/kg/h	+0.25	
<b>Delta de PCR a las 48h (mg/dl)</b>	< 2.5 ml/kg/h	+6.86	<b>0.035</b>
	> 2.5 ml/kg/h	+5.2	
<b>Delta de BUN a las 48h (mg/dl)</b>	< 2.5 ml/kg/h	-1.47	0.66
	> 2.5 ml/kg/h	+2.11	
<b>Delta de hematocrito a las 48h (%)</b>	< 2.5 ml/kg/h	-4.22	0.207
	> 2.5 ml/kg/h	-7.34	
<b>Delta de leucocitos a las 48h (10<sup>3</sup>/uL)</b>	< 2.5 ml/kg/h	-1.68	0.30
	> 2.5 ml/kg/h	-1.3	

Posterior al primer análisis se reclasificaron a los pacientes en 2 grupos en base al balance global de líquidos a las 48 horas. Un grupo de reanimación agresiva (balance global >4000 ml a las 48 horas) con 129 pacientes y un grupo de reanimación conservadora (balance global <4000 ml a las 48 horas) con 61 pacientes.

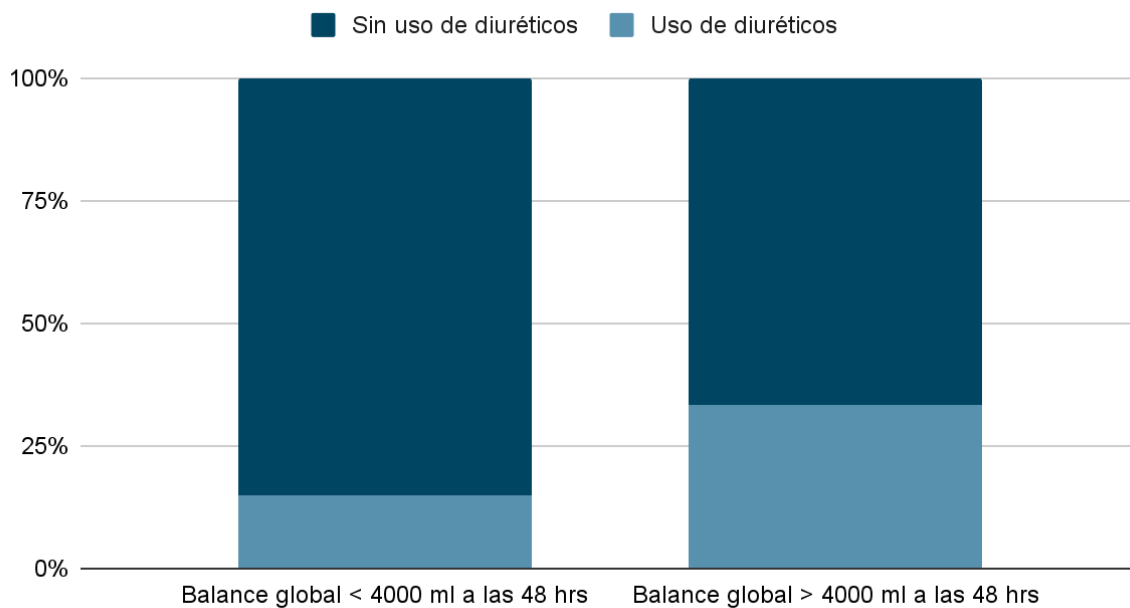
Al comparar a los pacientes de reanimación agresiva vs conservadora de acuerdo al balance global a las 48 horas de hospitalización, los pacientes con un balance global < 4000 ml presentaron una media de estancia hospitalaria de 5.8 días, con un requerimiento de analgesia de 73 horas y un promedio de tiempo para iniciar la vía oral de 55 horas. Las modificaciones en los estudios de laboratorio se comportaron de la siguiente manera a las 48 horas de hospitalización y tratamiento: Delta Cr - 0.27, delta PCR + 3.94, delta BUN - 3.53, delta Hto - 3.89, delta leucocitos - 1.87. Por otro lado, el grupo que tuvo un balance global > 4000 ml, presentó un media en estancia hospitalaria de 6.87 días, requerimiento de analgesia de 97.6 horas y un tiempo para iniciar la vía oral de 79.36 horas, con los siguientes cambios en los estudios de laboratorio a las 48 horas: Delta Cr + 0.26, delta PCR + 11.46, delta BUN + 3.62, delta Hto - 5.75 y delta leucocitos - 1.14 (Tabla 3).

Con base a lo anterior, los pacientes que recibieron reanimación agresiva con un balance global > 4000 ml a las 48 horas, presentaron un aumento significativamente mayor en el delta de proteína C reactiva a las 48 horas (+ 11.46 vs + 3.94, p 0.012) en comparación al grupo de reanimación conservadora así como mayor tiempo para el inicio de la vía oral (79.36 vs 55 hrs, p 0.024) y mayor requerimiento de diurético de asa (33.3% vs 14.8%, p 0.006) tabla 4 y gráfico 1.

<b>TABLA 3. RESULTADOS SEGÚN BALANCE GLOBAL A LAS 48 HORAS</b>			
	<b>Balance global</b>	<b>Media</b>	<b>p</b>
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	< 4000 ml	5.81	0.237
	> 4000 ml	6.48	
<b>Requerimiento de analgesia (h)</b>	< 4000 ml	67.62	0.147
	> 4000 ml	97.63	
<b>Tiempo para iniciar la vía oral (h)</b>	< 4000 ml	47.5	<b>0.024</b>
	> 4000 ml	79.8	
<b>Delta de creatinina a las 48h (mg/dl)</b>	< 4000 ml	-0.27	0.86
	> 4000 ml	+0.26	
<b>Delta de PCR a las 48h (mg/dl)</b>	< 4000 ml	+3.94	<b>0.012</b>
	> 4000 ml	+11.46	
<b>Delta de BUN a las 48h (mg/dl)</b>	< 4000 ml	-3.53	0.177
	> 4000 ml	+3.62	
<b>Delta de hematocrito a las 48h (%)</b>	< 4000 ml	-3.89	0.883
	> 4000 ml	-5.75	
<b>Delta de leucocitos a las 48h (10<sup>3</sup>/uL)</b>	< 4000 ml	-1.87	0.171
	> 4000 ml	-1.14	

TABLA 4. REQUERIMIENTO DE DIURÉTICO SEGÚN BALANCE GLOBAL A LAS 48 HORAS					
Balance global	Uso de diurético	Sin uso de diurético	Total	%	p
< 4000 ml	18	103	121	14.87	0.006
> 4000 ml	17	34	51	33.33	

**Gráfico 1**



Por último se realizó un análisis multivariado, donde se encontró una disminución significativamente mayor en en las cifras de hematocrito a las 48 horas en los pacientes con reanimación agresiva en comparación al grupo de reanimación conservadora, lo cual nos corrobora mayor hemodilución y por lo tanto una mayor cantidad de líquidos intravenosos recibidos.

## DISCUSIÓN

Con los resultados antes mencionados podemos observar que al comparar reanimación hídrica conservadora ( $>2.5\text{ml/kg/h}$ ) con agresiva ( $>2.5\text{ ml/kg/h}$ ) en las primeras 48 horas de hospitalización, no existen diferencias en la mayoría de los desenlaces clínicos y bioquímicos, a excepción de los niveles de PCR, donde si hay una diferencia estadísticamente significativa con mayores niveles de delta PCR a las 48 horas en los pacientes que se reanimaron de manera conservadora. Este valor al ser un marcador que correlaciona directamente con la gravedad y pronóstico de la pancreatitis aguda, parecería tener un mejor desenlace bioquímico la reanimación agresiva sobre la conservadora.

Por otro lado, al analizar la reanimación hídrica no solo con velocidad de infusión de los líquidos parenterales si no con los balances hídricos en la hospitalización, observamos como los pacientes con un balance positivo superior a los 4 litros en las primeras 48 horas, se asocia a mayor nivel de delta PCR y a mayor retraso en inicio a la vía oral, lo cual en conjunto con el resultado previo parece ser el resultado más valioso del estudio.

Los pacientes con pancreatitis aguda que recibieron reanimación agresiva tuvieron menores niveles de delta PCR en comparación a la reanimación conservadora, sin embargo, la reanimación hídrica al ser un proceso dinámico, debemos asegurarnos que el líquido infundido es bien tolerado por los pacientes, evitando la sobrecarga hídrica y los balances altamente positivos, ya que con un nivel de balance hídrico global mayor de 4 litros los pacientes tienen un nivel estadísticamente significativo mayor de delta PCR y de retraso en inicio a la vía oral. Teniendo en cuenta que este último desenlace clínico se ha asociado a mayor

incidencia de complicaciones locales y sistémicas, altera el curso de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes.

Este al ser un estudio retrospectivo no se pudieron explorar físicamente a los pacientes, sin embargo, podemos ver como a los pacientes que tuvieron un balance global mayor de 4 litros fueron manejados con mayores dosis de diurético de asa, lo que podría asociarse a mayor incidencia de edema periférico, derrame pleural, requerimiento de oxígeno suplementario, sin mencionar las implicaciones de exponer a los pacientes a un medicamento, tales como mayor gasto de recursos, efectos adversos, etc. Esto es prevenible en caso de que realicemos una reanimación hídrica juiciosa no solo basada en guías y laboratorios, si no tomando en cuenta el estado clínico de los pacientes y la revaloración continua de cuando requiere mayor o menor dosis de líquidos intravenosos.

En el análisis multivariado se muestra como el nivel de delta hematocrito es menor en los pacientes que recibieron reanimación agresiva en comparación a los pacientes con reanimación conservadora, un resultado esperado por hemodilución de la serie roja al recibir mayor dosis de líquidos parenterales.

En el marco teórico se enlistan diferentes estudios donde se comparan distintos esquemas de hidratación, tipos de soluciones y la literatura más reciente apoya a esquemas conservadores debido a los efectos adversos que puede tener el uso indiscriminado de los líquidos parenterales. En este estudio vemos como tienen un beneficio en los niveles de PCR siempre y cuando su uso sea monitorizado, revalorado continuamente y con modificaciones en base al estado clínico del paciente.

Estos resultados refuerzan algo fundamental en el tratamiento de la pancreatitis aguda y de cualquier enfermedad, nos demuestra cómo no basta saber la parte teórica del tratamiento, si no también tomar en cuenta el estado clínico de los pacientes en cada pase de visita, evaluando signos vitales, datos de perfusión en la macro y microcirculación como llenado capilar, gasto urinario, estado neurológico, vigilar datos de sobrecarga hídrica, etc. Entender que los líquidos intravenosos son un medicamento, con indicaciones, dosis, beneficios y efectos adversos, que debemos evitar con el uso adecuado de estos.

La reanimación hídrica juega un papel fundamental en el tratamiento de la pancreatitis aguda, su uso adecuado se asocia a mejores desenlaces en los pacientes, sin embargo, un balance global positivo no solo hace que se pierda ese beneficio, si no que empeora los desenlaces clínicos y bioquímicos de los pacientes con pancreatitis aguda.

## **CONCLUSIÓN**

La reanimación hídrica agresiva ( $>2.5$  ml/kg/h) en pancreatitis aguda se asocia a menores niveles de delta PCR en comparación a la reanimación conservadora ( $<2.5$ ml/kg/h) en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario 5.2 vs 6.8 mg/dl p 0.035, siempre y cuando los pacientes no tengan un balance global hídrico positivo mayor a 4 litros a las 48 horas, ya que en este punto los niveles de delta PCR 11.4 vs 3.9 mg/dl p 0.012 y de retraso en el inicio de la vía oral 79 vs 47 horas p 0.024 son mayores en comparación a los pacientes con un balance global menor a 4 litros, además de requerir mayor dosis de diurético de asa 33% vs 14% p 0.006.

## REFERENCIAS

- 1.- Xiu-Wei Li. et al. Comparison of clinical outcomes between aggressive and non-aggressive intravenous hydration for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* (2023) 27:122.
- 2.- Crosignani et al. Intravenous fluid therapy in patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit: a narrative review *Annals of Intensive Care* (2022) 12:98.
- 3.- Marcello Di Martino, et al. Systematic review and meta-analysis of fluid therapy protocols in acute pancreatitis: type, rate and route, *HPB* 2021, 23, 1629–1638.
- 4.- James L. Buxbaum, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:797–803.
- 5.- E de-Madaria et al., Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial, *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(1) 63–72.
- 6.- A. Aggarwal, M. Manrai, R. Kochhar. Fluid resuscitation in acute pancreatitis *World J Gastroenterol* 2014 December 28; 20(48): 18092-18103.
- 7.- S. Zhou, C. Buitrago, A. Foong et al. Comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials of Lactated Ringer's versus Normal Saline for acute pancreatitis *Pancreatology* 21 (2021) 1405-1410.
- 8.- MAO En-qiang, et al Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis, *Chinese Medical Journal* 2010;123(13):1639-1644.
- 9.- J. Liao, Y. Zhan, H. Wu et al. Effect of aggressive versus conservative hydration for early phase of acute pancreatitis in adult patients: A meta-analysis of 3,127 cases *Pancreatology* 22 (2022) 226-234.
- 10.- E. de-Madaria, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* Sep 2022 387;11.



- 11.- K. Garg, Optimum Fluid Therapy in Acute Pancreatitis Needs an Alchemist. AGA 2021 0016-5085.
- 12.- Buxbaum JL, et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis, Turk J Gastroenterol 2017; 28: 322-3.
- 13.- MAO En-qiang, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. Chinese Medical Journal 2009;122(2):169—173.
- 14.- M. Aziz, Z. Ahmed, S. Weissman et al. Lactated Ringer's vs normal saline for acute pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis Pancreatology 21 (2021) 1217-1223.
- 15.- M. Mederos, et al. Acute Pancreatitis A Review. JAMA. 2021;325(4):382–390
- 16.- S. Crockett , et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 2018;154(4):1096–1101.
- 17.- M. Gad, et al. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. World J Gastroenterol. 2020;26(10):1098–1106.