



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

**Fallo orgánico en la fluidoterapia inicial en
pancreatitis aguda con Ringer lactato o Suero salino
fisiológico**

Alumno: Alejandro Pérez Fernández

Tutor: Enrique de Madaria

Curso: Máster Universitario de Investigación en Medicina Clínica

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'E. Madaria', written in a cursive style.

Firma tutor: Enrique de Madaria

A complex, abstract handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines.

Firma autor: Alejandro Pérez Fernández



RESUMEN

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en el mundo, debido en parte a la ausencia de un tratamiento específico. En su manejo, uno de los pilares sobre el que se asienta es la resucitación intensiva precoz con sueroterapia. Los últimos estudios parecen apuntar en la dirección de una mayor efectividad del Ringer lactate (RL), pero no ha podido asentarse en las últimas guías clínicas como la fluidoterapia de elección.

Objetivo

Determinar si la fluidoterapia inicial con RL en los pacientes con PA, respecto a la resucitación con Suero salino fisiológico (SSF), disminuye la incidencia de fallo orgánico transitorio o persistente. Además se valorará si repercute en un menor desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS); acidosis metabólica; alteraciones iónicas; menor elevación de proteína C reactiva (PCR); necrosis pancreática o peripancreática; gravedad de la PA; tratamiento invasivo; ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); soporte nutricional; y de sobrecarga de volumen.

Material y métodos

Ensayo clínico aleatorizado simple ciego. Son elegibles pacientes de 18 años o mayores que acuden al Servicio de Urgencias (SU) del Hospital Universitario Morales Meseguer (HUMM) siendo diagnosticados de PA de cualquier etiología y que no cumplan ninguno de los criterios de exclusión. Los pacientes son aleatorizados a recibir en las primeras 72 horas RL o SSF. Se recogerán las variables necesarias para la definición de fracaso orgánico tras la aleatorización y a las 72 horas. Además, se recogerán las variables necesarias para la evaluación de los objetivos secundarios.

ABSTRACT

Background

Acute pancreatitis (AP) are still being an important cause of morbidity and mortality in the world, due to the absence of a specific treatment for it.

In its management, one of the pillars on which it is based is early intensive resuscitation with fluid therapy. The last studies go in the direction that Lactated Ringer's (LR) has higher effectiveness than Normal saline (NS), it has not been possible to establish as the fluid therapy of choice in the last guidelines.

Objective

The objective of this article is to compare the effect of RL vs NS in the incidence of transient or persistent organ failure in AP. In addition, in this study will be evaluated the incidence of systemic inflammatory response syndrome, metabolic acidosis, ions alterations, C-protein reactive, pancreatic or peripancreatic necrosis, severity of PA, invasive treatment, admitted in Intensive Care Unit, nutritional support, and fluid overload.

Methods

Will be conducted a simple-blind, randomized, controlled trial. Patients ≥ 18 years who come to Emergency room of HUMM admitted with AP of any etiologies are eligible. Patients are randomized to receive LR or NS. The variables necessary for the definition of organ failure will be collected after randomization and at 72 hours. In addition, the variables necessary for the evaluation of the secondary objectives will be collected after randomization, at 24, 48 and/or 72 hours.

PALABRAS CLAVE/ KEYWORDS

Fluidoterapia, ringer lactato, suero salino fisiológico, fracaso orgánico, pancreatitis aguda/ fluid therapy, ringer's lactate, saline solution, organ failure, acute pancreatitis

ÍNDICE	
RESUMEN.....	3
ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE/ KEYWORDS	4
CUERPO DEL TRABAJO.....	6
Introducción.-.....	6
Objetivos.-	8
Hipótesis.-	8
Estado de la cuestión.-	8
Metodología.-.....	11
Diseño	11
Sujetos del estudio.....	13
Recogida de variables.....	14
Análisis de los datos.....	18
Dificultades y limitaciones.-	20
PLAN DE TRABAJO.	23
ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA.....	25
APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES	26
PRESUPUESTO.....	28
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	34
ANEXO I. Relación de abreviaturas.-	34
ANEXO II. Modelo de consentimiento informado.-	36
ANEXO III. Plantilla informativa y comprobadora de pauta de tratamiento aplicado.-	37
ANEXO IV. Compromiso de confidencialidad para proyectos de investigación.-.....	40
ANEXO V. Plantilla recogida de datos y variables.-	41
ANEXO VI. Solicitud de Autorización de investigación a la Comisión de Evaluación de Estudios de Investigación – CETI.-.....	43

CUERPO DEL TRABAJO

Introducción.-

La PA es la enfermedad del páncreas más frecuente, además está aumentando su incidencia. {1} Se trata de una enfermedad que precisa ingreso hospitalario debido a la intensa inflamación local que produce, la cual puede conllevar el desarrollo de un SRIS, y en algunos casos fracaso multiorgánico e incluso la muerte en un porcentaje no desdeñable, pudiendo llegar incluso al 30 % en las PA graves. {1} Por todo lo dicho, podemos deducir que es una patología con una importante morbilidad, mortalidad y un considerable coste para los sistemas de salud de los diferentes países debido en parte a la falta de un tratamiento específico que modifique la evolución natural de la enfermedad. {1, 2, 3, 4, 5}

La PA tiene la misma fisiopatología independientemente de su etiología, siendo la más frecuente por litiasis biliares (60%), seguido por el alcohol (15%) teniendo otras causas menos frecuentes como la autoinmune, por fármacos, hipertrigliceridemia, iatrogénica, idiopática, etc. {5, 6, 7} La PA produce inicialmente la liberación de factores proinflamatorios de forma local como enzimas pancreáticas activadas, citokinas y quemokinas que atraen a células inflamatorias. En ocasiones puede haber necrosis tisular que afecta al páncreas (necrosis pancreática, por trombosis de los capilares de esta glándula) y/o a la grasa peripancreática (por digestión de la lipasa y por inflamación local) {8}. Estas complicaciones locales se asocian al acúmulo de líquido en el retroperitoneo (3er espacio) que proviene de un aumento de la permeabilidad vascular, y conlleva un secuestro de líquido que puede ser importante (figura 1) {8}. Si la inflamación local es considerable, puede haber una producción de citoquinas que conlleve el desarrollo de inflamación sistémica (SIRS) y si se liberan de forma descontrolada, fallo orgánico. {8} Algunos autores proponen que una fluidoterapia enérgica precoz ayudaría al mantenimiento de la perfusión del páncreas e intestino para prevenir la necrosis del 1º y la isquemia del último y su consiguiente translocación bacteriana, y de esta forma, evitar una inflamación local importante y posteriormente infección. Algunos estudios observacionales sugieren que una fluidoterapia enérgica en una primera fase de la pancreatitis se asocia a una menor incidencia de infección pancreática, SRIS, fallo orgánico y muerte entre otros. {1, 6, 9}

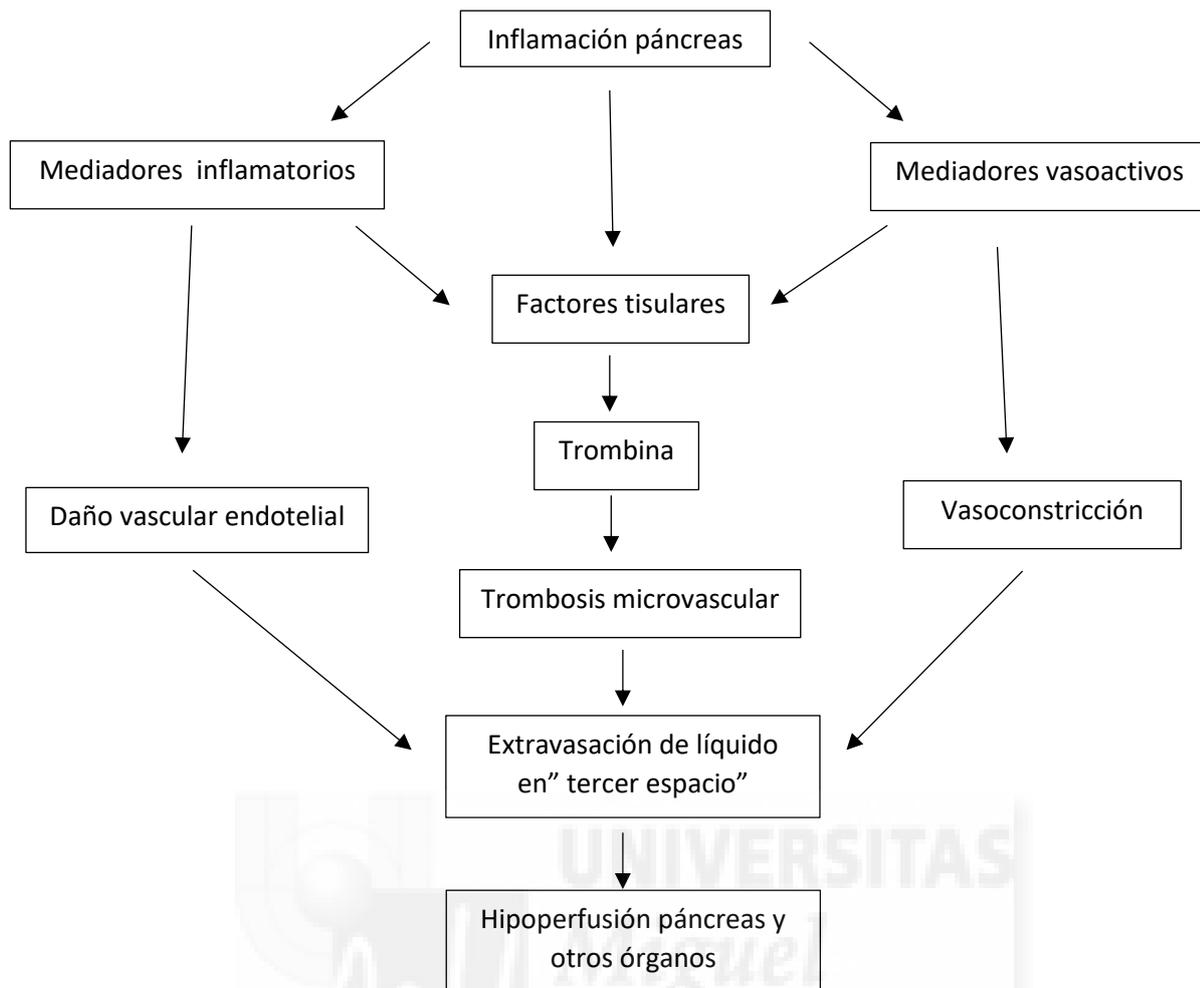


Figura 1. Fisiopatología depleción de volumen en PA {6}

¿Cuál es el tipo de fluidoterapia de elección? Tradicionalmente se ha usado SSF, siendo tipo de fluido utilizado más frecuentemente en el mundo. {5} Se postula que al tener una cantidad de cloro (Cl) mayor que el plasma humano (154 frente a 94-111 miliequivalentes [mEq] /litro [L], respectivamente) puede producir acidosis metabólica hiperclorémica, la cual puede tener un efecto pro-inflamatorio repercutiendo negativamente en la evolución de los pacientes, además de poder producir alteraciones iónicas, afectación renal y en la coagulación. {10, 11, 12} En cambio, el RL es un tipo de solución equilibrada más similar al plasma humano con una menor cantidad de Cl (109 mEq/L), y que por lo tanto, se cree que produce menos acidosis metabólica, postulándose como un tipo de sueroterapia más seguro en la fluidoterapia inicial en los pacientes con PA. Además, se le ha asociado al mismo un efecto anti-inflamatorio, por lo que su uso en los pacientes con PA puede conllevar una disminución de los parámetros inflamatorios y un menor desarrollo de

SRIS. {10} A pesar de ello, no ha conseguido asentarse como la solución de elección a emplear en la fluidoterapia inicial de los pacientes con PA. De hecho, en la última guía de práctica clínica publicada en el año 2018 por la American College of Gastroenterology, no hacen recomendaciones respecto a que fluido utilizar. {5}

Objetivos.-

Objetivo principal:

- Determinar si la fluidoterapia inicial con RL en los pacientes con PA, respecto a la fluidoterapia con SSF, disminuye la incidencia de fallo orgánico transitorio o persistente.

Objetivos secundarios:

- Determinar si la fluidoterapia inicial con RL en los pacientes con PA, respecto a la fluidoterapia con SSF, repercute en un menor desarrollo de SRIS; acidosis metabólica; alteraciones iónicas; menor elevación de PCR; necrosis pancreática o peripancreática; gravedad de la PA; tratamiento invasivo; ingreso en UCI; soporte nutricional; y de sobrecarga de volumen.

Hipótesis.-

El RL se asocia a una mejor evolución de la PA en comparación con SSF.

Estado de la cuestión.-

A pesar de que en la actualidad existen multitud de estudios que abordan distintos aspectos de la fluidoterapia en la resucitación inicial en la PA, siguen existiendo muchas incógnitas al respecto. {6} Posiblemente una fluidoterapia enérgica de inicio precoz en la PA proporciona un beneficio clínico a los pacientes que padecen esta patología, previniendo complicaciones como necrosis pancreática o el desarrollo de fracaso orgánico al preservar la microcirculación pancreática evitando la hipoperfusión del mismo, así como del resto de órganos del cuerpo humano. {1, 6, 8}

Lo que no está tan claro es que solución emplear, la forma de su administración, en cuanto a flujo o cantidad a proporcionar, si guiar la misma según unos parámetros clínicos, analíticos o ambos, etc. {6}

En cuanto al tipo de solución a usar en la fluidoterapia inicial, se cree que el RL puede constituir una alternativa más segura que el SSF, habiéndose descrito un mayor riesgo con este último de acidosis metabólica hiperclorémica por su mayor contenido en Cl, con las consecuencias negativas que puede tener en la función renal, coagulación, etc, así como una alteración de la función inmune. {11, 12, 13} De hecho, el SSF se ha asociado con un incremento de la morbilidad y mortalidad en pacientes sépticos, críticos y quirúrgicos cuando se han comparado con otras soluciones más balanceadas, entre las que se encuentra el RL, más similar al plasma humano con una menor cantidad de Cl {11, 12, 13}. Esto puede deberse a que se le ha asociado un efecto anti-inflamatorio, habiéndose podido demostrar in vitro la liberación de una menor cantidad de factores pro-inflamatorios por las células del sistema inmune en un ensayo clínico (EC) publicado en el 2018 por De-Madaria et al {14}, en el que se observó que el RL inhibía la inducción del fenotipo inflamatorio de macrófagos y liberación de ciertas citokinas, mientras que no se observaba dicho efecto al suprimir el lactato de la solución, postulando por tanto que el efecto anti-inflamatorio asociado al mismo puede ser debido a la inclusión del buffer lactato en la solución. {14}

In vivo, los resultados publicados hasta el momento son más controvertidos. Así por ejemplo, en una revisión sistemática (RS) publicada en 2013 por Haydock et al {15} en la que abordaba distintas cuestiones acerca de la fluidoterapia en pacientes con PA, de los 15 estudios que incluía, sólo 2 comparaban distintos tipos de fluidoterapia entre sí: un EC publicado por Wu et al en el año 2011 {10} en el que se comparaba el RL frente al SSF observándose un menor ascenso con el uso de RL de los parámetros inflamatorios, como la PCR, así como una menor incidencia de SRIS. {15}

Dichos resultados pudieron reproducirse en estudios posteriores, como en el EC publicado en julio de 2018 por Choosakul S et al {16}, en el que se pudo demostrar una menor incidencia de SRIS a las 24, aunque no a las 48 horas. {16}

Resultados similares fueron arrojados por el EC aleatorizado triple ciego publicado en febrero de 2018 por De-Madaria et al {14} con un tamaño muestral de 40 pacientes, en el que se pudo observar, sin llegar a ser estadísticamente significativo, una menor incidencia de SRIS en los pacientes que recibieron RL, pero sí pudiendo demostrar menores niveles de PCR. {14} En respuesta a éste último EC, Calamo-Guzmán et al {4} refiere que una de las variables del EC anterior usado para valorar el efecto anti-inflamatorio del RL, la PCR, el cual según la bibliografía, no es el mejor marcador posible

para la predicción de gravedad en la PA, además de que en dicho EC no se evaluaron otros parámetros clínicos importantes en la PA aparte del desarrollo de SRIS, como pueden ser el desarrollo de necrosis pancreática, la necesidad de soporte nutricional, la estancia hospitalaria, y en última instancia, la mortalidad. {17}

En cuanto al beneficio clínico que dicho efecto anti-inflamatorio puede tener, existen discrepancias en los resultados de los EC y RS, aunque parece que van a favor del uso de RL frente al SSF. Así, en un estudio retrospectivo publicado en el 2016 por Lipinsky et al {9} con un tamaño muestral de 103 pacientes en el que comparaba la resucitación con las dos fluidoterapias en cuestión, no consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas estudiadas: el desarrollo de necrosis pancreática, necesidad de soporte nutricional, duración estancia hospitalaria o mortalidad. Hay que tener en cuenta que el diseño del estudio no es de la mejor calidad posible, pudiendo los resultados estar condicionados por una mayor presencia estadísticamente significativa de pacientes con PA grave en el grupo que recibió RL. {9} En otro estudio retrospectivo publicado por Aboelsoud et al en 2016 {18} realizado en 198 pacientes con PA ingresados en UCI, se observó de forma estadísticamente significativa una menor mortalidad en los tratados con RL, aunque una mayor estancia hospitalaria, lo que puede deberse al hecho de que los que recibieron SSF al tener una mayor mortalidad, fallecieron precozmente, influyendo eso en la estancia hospitalaria. {18} En un EC comentado previamente (Choosakul S et al {16}), no se pudo afirmar que existieran diferencias en la mortalidad ni otras variables clínicas estudiadas, aunque sí se observó la tendencia a una menor incidencia de complicaciones locales con RL, así como en la mortalidad. {16}

Con todo lo dicho, en la última guía de práctica clínica publicada en marzo de 2018 por la American College of Gastroenterology {5}, la cual basan sus recomendaciones en la RS realizada por los mismos {17} no hacen recomendaciones respecto a que fluido utilizar, esgrimiendo para defender lo dicho que muchos de los estudios que intentan evaluar el tipo de fluidoterapia a usar, no distinguen entre fallo orgánico transitorio o persistente, agrupando ambos bajo una misma variable, lo que puede hacer que se clasifique mal la gravedad de la PA en los pacientes de los estudios en cuestión, limitando la interpretación de los resultados mostrados. Otras de las limitaciones que exponen es que los estudios a día de hoy todavía son escasos, además de que aquellos de una mayor calidad que pueden proporcionar una mayor evidencia científica han sido realizados en un número pequeño de pacientes, lo que reduce la posibilidad de obtener resultados

estadísticamente significativos, además de que evalúan variables analíticas que se han mostrado predictoras de gravedad clínica, pero que no se pueden equiparar a variables clínicas “puras” como el desarrollo de necrosis pancreática, fallo orgánico, mortalidad, etc. {5, 17} Es por ello, que no ha conseguido asentarse como la solución de elección a emplear en la fluidoterapia inicial de los pacientes con PA, pues en los distintos EC y RS realizados hasta el momento los resultados han sido poco consistentes, además de que la mayoría están basados fundamentalmente en variables analíticas relacionadas con variables clínicas.

En junio de 2018, posteriormente a la RS en la que basan sus recomendaciones la American College of Gastroenterology, ha sido publicada otra por Iqbal et al {19} que incluye 5 estudios (3 EC y 2 cohortes retrospectivas) comparando los dos fluidos en cuestión en pacientes con PA, teniendo un mayor tamaño muestral (428 pacientes) al incluir los últimos EC realizados. Se pudo demostrar un menor desarrollo de SRIS en aquellos que recibieron RL, y aunque se observó en éstos una menor mortalidad, no pudo ser demostrado estadísticamente. {19}

Por lo tanto, podemos decir que aunque los resultados ofrecidos por la fluidoterapia precoz con RL en pacientes con PA son prometedores, a día de hoy sólo se ha podido demostrar un menor nivel de inflamación, no habiéndose podido demostrar un beneficio clínico claro. {5, 17, 19}. Son necesarios más estudios al respecto y de mayor calidad para intentar aclarar las cuestiones que siguen en el aire y procurar de esta forma mejorar el manejo terapéutico de los pacientes con pancreatitis aguda {4, 5, 17, 19}

Metodología.-

Diseño

Estudio analítico experimental para comparar la fluidoterapia inicial con RL en los pacientes con PA frente a la fluidoterapia con SSF en las primeras 72 horas desde que los pacientes son diagnosticados y aleatorizados. Para ello, se realizaría un EC aleatorizado, unicéntrico y simple ciego fase IV.

Se les explicará a los pacientes al diagnóstico el EC y se hará entrega del consentimiento informado (CI) (ANEXO II). Sólo tras su firma y entrega, se llevará a cabo la aleatorización de los mismos en dos grupos (sueroterapia con RL o con SSF) mediante la generación de números aleatorios por el programa informático Epidat 3.1 (aleatorización

simple, ratio 1:1). Dicha secuencia habrá sido entregada previamente a los clínicos investigadores implicados en el estudio y se les explicará donde pueden consultarla en caso de su pérdida.

Se ocultará a la visión de los pacientes el nombre del tipo de suero terapia que le va a ser administrado de distintas formas (ocultándolo con una pegatina opaca que no se pueda despegar e introduciéndolo en un recipiente no identificado) desconociendo el grupo al que se le habrá asignado, siendo denominados para su identificación por el personal investigador con los números 1 o 2 según fueran a ser administrados al grupo de tratamiento (RL) o de control (SSF), respectivamente, siendo el personal de enfermería contratado para el estudio los encargados de ello.

Tras la aleatorización, se les comenzará a administrar el tipo de suero terapia que les corresponda en cada caso según la siguiente pauta: bolo de 10 mililitros (ml)/kilogramo (Kg) en primeros 60 minutos continuando entonces con una perfusión continua de 1 ml/Kg/hora hasta la finalización del estudio, excepto aquellos pacientes en los que tras la aleatorización se objetive un hematocrito (hto) > 44 % y/o dos o más criterios de SRIS y/o nitrógeno ureico en sangre (BUN) > 20 miligramos (mg)/decilitro (dl) y/o muestren signos de deshidratación y/o hipovolemia, que recibirán una pauta de resucitación más agresiva con el tipo de suero terapia que les corresponda: bolo de 15 ml/Kg en primeros 60 minutos seguidos de infusión continua a 1,2 ml/Kg/hora hasta el final del estudio. En aquellos pacientes en los que se objetive oliguria o hipotensión, el clínico a su cargo podrá administrar sobrecargas de 500 o 1000 ml del fluido en cuestión en 30 – 60 minutos. Si se objetiva sobrecarga de volumen, el clínico a cargo del paciente podrá disminuir la pauta de administración de la suero terapia como máximo a 0,5 ml/Kg/hora y administrar además diuréticos de asa (furosemida) si considera necesario. Además, todos los pacientes aleatorizados recibirán durante el estudio 1000 ml de dextrosa al 10 %.

Dicha pauta de tratamiento (ANEXO III), al igual que la secuencia de aleatorización, será entregada a los clínicos investigadores implicados en el estudio y se les informará dónde puede consultarse. Para comprobar que el tratamiento a estudio ha sido correctamente administrado, el personal investigador a cargo del paciente deberá además en la misma plantilla dejar plasmado que cantidad y pauta de suero terapia se le ha administrado cada día.

Al finalizar el estudio, se les realizará a todos los pacientes un TAC abdomino-pélvico con contraste intravenoso.

Sujetos del estudio

Para calcular el tamaño muestral y el tiempo de estudio necesario para reunirlo, previamente habremos entregado a la Comisión de Evaluación de Trabajos de Investigación (CETI) del HUMM una versión resumida de este protocolo de investigación junto al documento: “compromiso de confidencialidad para proyectos de investigación” (ANEXO IV), para solicitar permiso para acceder a las historias clínicas informatizadas de los pacientes diagnosticados de PA en el último año del que se disponen los datos al completo, 2017. En dicho año ingresaron 175 pacientes por PA en distintos servicios en función de su etiología: en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo (SCG) si son de origen biliar (litiasis biliar) o iatrogénico, es decir, las que son consecuencia de una intervención quirúrgica cualquiera; ingresando en el Servicio de Aparato Digestivo (SAD) el resto, exceptuando los pacientes que por su gravedad al diagnóstico son ingresados desde el SU directamente en la UCI o durante el ingreso en otros servicios. De los 175 pacientes, tras excluir aquellos con antecedentes de PA obtenemos que en ese año fueron ingresados 102 pacientes por un primer episodio de PA. Conociendo esto, hacemos una estimación muestral con el recurso informático GRANMO versión 7.12 (<https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>) obteniendo que es necesaria una muestra aleatoria de 64 individuos para estimar el porcentaje poblacional de desarrollo de fracaso orgánico en pacientes con PA, que según las fuentes consultadas, previsiblemente será de alrededor del 22 % {20}, sin considerar, dada la corta duración del mismo, que se produzcan pérdidas durante el seguimiento, con una confianza del 95 % y una precisión de más/ menos 10 unidades porcentuales. Como fueron ingresados en el año 2017 en el HUMM 102 pacientes por un primer episodio de PA concluimos que con una duración del estudio de 12 meses, nos aseguramos la consecución de un tamaño muestral apropiado según los cálculos realizados. Por lo tanto, los sujetos de nuestro estudio serán aquellos pacientes que acuden al SU del HUMM siendo diagnosticados de un primer episodio de PA durante 12 meses consecutivos, definiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: pacientes de 18 años o mayores que acuden al SU del HUMM siendo diagnosticados de PA de cualquier etiología, definida por la presencia de dos de los tres siguientes criterios: dolor abdominal característico, elevación de amilasa y/o lipasa sérica tres veces por encima del límite superior de la normalidad y/o prueba de imagen que demuestre cambios consistentes con PA; y que hayan firmado el CI.

- Criterios de exclusión: tiempo de aparición del dolor abdominal mayor de 24 horas hasta que son diagnosticados y aleatorizados; antecedente de episodio de pancreatitis aguda; historia de enfermedad renal crónica (creatinina (Cr) basal > 2 mg/dl o en diálisis), insuficiencia cardiaca (IC) según la New York Heart Association (NYHA) {21} clase mayor de II y/o enfermedad pulmonar crónica en tratamiento con oxígeno (O₂) domiciliario; infección aguda (incluyendo colecistitis y colangitis agudas); hipernatremia (definida en nuestro estudio como sodio [Na] sérico mayor de 150 mEq/L) o hiponatremia (definida en nuestro estudio como Na menor de 130 mEq/L); rabdomiolisis; cáncer activo; enfermedades autoinmunes que se asocian a una mayor inflamación sistémica; infecciones crónicas (por ejemplo, por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tuberculosis, leishmaniosis, etc).

Clase funcional	Criterios
I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea
II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física

Figura 2. Clasificación de la insuficiencia cardiaca según síntomas relacionados con la capacidad funcional (NYHA) {21}

Recogida de variables

Las variables a recoger serían:

- Variables independientes: sueroterapia con RL, sueroterapia con SSF.

- Variables dependientes: frecuencia cardiaca (FC) en latidos por minuto (lpm); tensión arterial sistólica (TAS) en milímetros de mercurio (mm Hg); frecuencia respiratoria (FR) en respiraciones por minuto (rpm); saturación de oxígeno (SatO₂) en %; fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) en %; temperatura (t^a) en grados centígrados (°C); presión arterial de oxígeno (PaO₂) en mm Hg; presión venosa o arterial de dióxido de carbono (VENO-pCO₂ o PaCO₂, respectivamente) en mm Hg; PAFI en mm Hg; PCR en mg/L; número de leucocitos en sangre periférica x10³/microlitro (μL); Cr en mg/dl; urea en mg/dl; BUN en mg/dl; Na en mEq/L; potasio (K) en mEq/L; alteraciones iónicas (incluye tanto hipernatremia, como la hiponatremia, hiperpotasemia e hipopotasemia); pH; bicarbonato (HCO₃) en mEq/L; acidosis metabólica; necrosis (incluye necrosis pancreática y peripancreática); tiempo de evolución del dolor abdominal hasta que consulta en el SU en horas; soporte nutricional (incluye nutrición enteral y/o parenteral); tratamiento intervencionista (incluye colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE], cirugía o radiología intervencionista); ingreso en UCI; cantidad de volumen administrado al día en L; cantidad total de volumen administrado en L; sobrecarga de volumen (definido por edemas en miembros inferiores y/o en radiografía [RX] antero-posterior de tórax) y si su diagnóstico es por criterios clínicos o clínicos y radiográficos; fallo orgánico (incluye tanto el fracaso orgánico transitorio como el persistente); gravedad de la PA (agrupado en dos categorías: leve y moderada-grave).
- Covariables: sexo, edad, altura en metros (m), peso en Kg e índice de masa corporal (IMC) en Kg/m².

Independientemente de las mediciones que se suelen realizar en la práctica clínica habitual, se realizará la medición y recogida de las variables consideradas en el ensayo tras la aleatorización, a las 24, 48 y 72 horas; siendo recogida la variable cantidad de volumen administrado en los mismos momentos del estudio excepto tras la aleatorización. Sin embargo, las siguientes variables sólo serán recogidas a la finalización del estudio: necrosis pancreática o peripancreática, tratamiento intervencionista, soporte nutricional, necesidad de ingreso en UCI, cantidad total de volumen administrado y sobrecarga de

volumen. La variable tiempo de evolución del dolor abdominal hasta que consulta en el SU sólo será recogido tras la aleatorización.

Se empleará sangre venosa para la medición de las variables pH, concentración de bicarbonato y pCO₂. Sólo se medirán y recogerán de sangre arterial, por ser su medición más precisa, en el caso de que sea necesario medir y recoger la PaO₂ (tras la aleatorización, a las 24, 48 y 72 horas) para calcular la PAFI si el paciente refiere disnea o se objetiva con pulsioximetría una SatO₂ menor del 95 %, en cuyo caso también se medirá y recogerá la SatO₂ obtenida por este método. La PAFI se obtendrá mediante el cociente: PaO₂(mm Hg) / FiO₂(tanto por uno).

Con las variables pH y HCO₃, crearemos la variable acidosis metabólica, definida en nuestro estudio por unos valores de pH < 7.35 con HCO₃ < 22.

Con las variables Na y K definiremos una nueva variable, alteraciones iónicas, que incluye tanto la hipernatremia, definida en nuestro estudio como un Na > 150 mEq/L; como la hiponatremia, definida como un Na < 130 mEq/L; hiperpotasemia, definida como K > 5,5 mEq/L; e hipopotasemia definida como K < 3,5 mEq/L.

La variable cantidad de volumen administrado servirá para calcular la variable volumen total administrado, la cual sólo será recogida al final del estudio.

La variable sobrecarga de volumen, se valorará con la anamnesis y con la exploración física. En caso de que el paciente refiera disnea o presente edemas en miembros inferiores al menos hasta las rodillas, deberá solicitarse una RX de tórax póstero-anterior, definiendo finalmente la presencia de sobrecarga de volumen si presenta signos de descompensación cardiopulmonar en la RX o si sólo presenta edemas en miembros inferiores, si éstos son considerables (al menos hasta la raíz de los miembros inferiores y edema de pared abdominal).

Algunas de las variables serán recogidas por partida doble, tanto por el personal médico como de enfermería pertenecientes a los distintos servicios hospitalarios implicados en el ensayo (SU, SCG, SAD y UCI): FC, TAS, FR, SatO₂, FiO₂, t^a y cantidad de volumen administrado; el resto serán recogidos exclusivamente por el personal médico implicado en el estudio. Buscando facilitar su recogida y minimizar al máximo posible los olvidos en el estudio. Buscando facilitar su recogida y minimizar al máximo posible los olvidos que puedan ocurrir en cuanto a la medición y/o anotación de las mismas, además de ser

documentadas en los medios habituales, serán recogidas en un documento ideado para el ensayo clínico (ANEXO IV).

Los valores de las variables recogidas se irán transcribiendo a una tabla de datos tipo Excel. La variable dependiente “BUN” se obtendrá multiplicando el valor de urea obtenido en las analíticas por 0,56. Las variables FiO₂, PaO₂, Cr y TAS, serán usadas para crear una variable dependiente nueva, “fracaso orgánico” tras la aleatorización y a las 72 horas, que incluye tanto el fracaso orgánico transitorio, aquel que se resuelve en menos de 48 horas, como el persistente, aquel con una duración de 48 horas o más, definidos por el Score de Marshall {22}. Se creará también la variable dependiente “gravedad de la PA” con las variables recogidas previamente que sean necesarias para su definición según la clasificación de Atlanta revisada {23, 24} tras la aleatorización y a la finalización del estudio, agrupando a los pacientes en dos categorías: leve y moderada-grave.

Score	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ */FiO ₂ *)	> 400	301 - 400	201 - 300	101 - 200	< 101
Renal (Cr* sérica)	< 1,4	1,4 – 1,8	1,9 – 3,6	3.6 – 4,9	> 4,9
Cardiovascular (TAS* en mm Hg*)	> 90	< 90	< 90	< 90	< 90
		Responde a fluidos	No responde a fluidos	pH < 7,3	pH < 7,2

*PaO₂: presión arterial de oxígeno, FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno, Cr: creatinina, TAS: tensión arterial sistólica, mm Hg: milímetros de mercurio

Una puntuación de 2 o > en un score, define un fracaso orgánico.

Figura 3. Score de Marshall modificado. {22}

Gravedad PA*	Criterios
Leve	Ausencia de fallo orgánico y de complicaciones locales o sistémicas
Moderada	Presencia de fallo orgánico transitorio (se resuelve en menos de 48 horas) y/o de complicaciones locales** y/o descompensación de comorbilidades
Grave	Presencia de fallo orgánico persistente (duración mayor de 48 horas)

*PA: pancreatitis aguda.

**Complicaciones locales: colecciones líquidas peripancreáticas, pseudoquiste (estéril o infectado), necrosis peripancreática o pancreática (estéril o infectada) o necrosis encapsulada (estéril o infectada).

Figura 4. Clasificación Atlanta 2013 revisada de gravedad PA. {23, 24}

Para el procesamiento de los datos, la tabla de Excel se exportará al programa informático SPSS ® versión 15.0 para Windows®, para una vez finalizado el periodo de estudio y se disponga de todos los datos, utilizarla para el análisis de los mismos.

Finalmente, apoyándonos en el programa informático Mendeley redactaremos las referencias bibliográficas según el estilo Vancouver propuesto por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, que puede consultarse en español en <http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/> (consultadas el 3 de febrero de 2019). Serán revisadas manualmente tras su elaboración por el programa informático.

Análisis de los datos

Se usará para el análisis de los datos el programa informático SPSS ® versión 15.0 para Windows® una vez finalizado el periodo de estudio y se disponga de todos los datos.

Antes de proceder con los análisis estadísticos, definiremos los niveles de significación estadística aceptados como aquellos con una $p < 0,05$ y comprobaremos que las variables cuantitativas a estudio cumplan los criterios de homocedasticidad u homogeneidad, esfericidad y normalidad. Para ello, para comprobar la homogeneidad, usaremos el contraste de Levene; para la esfericidad, la prueba de Mauchly; y el test de Kolmogorov-

Smirnov para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas de los grupos establecidos en el estudio en los distintos momentos del tiempo en que son medidas.

Primero se llevará a cabo un análisis descriptivo para conocer la distribución de las características basales de forma global y en las dos ramas de tratamiento del estudio (RL vs SSF) expresando las variables cuantitativas con medias, desviación estándar (como medidas de centralización y dispersión) e intervalos de confianza al 95 % para aquellas que sigan una distribución normal; como medianas y rangos aquellas que no sigan una distribución normal; y mediante porcentajes para las variables cualitativas. En el caso de que las características de los pacientes difieran entre los dos grupos, se realizaría un análisis multivariante.

Posteriormente se realizará un análisis de los datos por intención de tratar en función del grupo de estudio evaluando las variables que nos interesan para poder comprobar el objetivo principal y los secundarios del estudio:

- Para comprobar el objetivo principal del estudio, la hipótesis de si existen diferencias estadísticamente significativas entre el RL o SSF en cuanto a la presencia de fallo orgánico (transitorio o persistente), se llevará a cabo el test de Chi Cuadrado para cada variable tras la aleatorización y a las 72 horas. Se calculará mediante la corrección de Yates o test exacto de Fisher si procede.
- En cuanto a los objetivos secundarios, para evaluar las hipótesis de si existe una menor elevación de la PCR cuando comparamos RL frente al SSF, al tratarse de una variable cuantitativa, si cumple los criterios de normalidad, homogeneidad y esfericidad, llevaríamos a cabo un análisis ANOVA para datos apareados, ya que la mediremos tras la aleatorización, a las 24, 48 y 72 horas, al igual que para la variable cantidad de volumen administrado, pues será medida en los mismos momentos del tiempo excepto tras la aleatorización. Se elegirá este estadístico porque permite evaluar una variable que ha sido medida más de dos veces en el tiempo, evaluando las diferencias entre cada medida entre los distintos grupos a estudio. En el caso de que alguna de las variables en cuestión no cumplan el criterio de normalidad y/o el de homocedasticidad y/o esfericidad, llevaríamos a

cabo el test de Friedmann. Para comprobar las hipótesis de si existen diferencias estadísticamente significativas a lo largo del estudio, ya que las mediremos tras la aleatorización, a las 24, 48 y 72 horas, entre el RL o SSF en cuanto al desarrollo de SRIS, la presencia de alteraciones iónicas y acidosis metabólica, realizaremos para cada variable un test de McNemar, al igual que para la variable gravedad de la PA (medida tras la aleatorización y a las 72 horas). En cambio, para las variables: necrosis pancreática o peripancreática, necesidad de ingreso en UCI, soporte nutricional, tratamiento invasivo y presencia de sobrecarga de volumen, como sólo las evaluaremos al final del estudio, comprobaremos las hipótesis de si existen diferencias significativas entre el RL y el SSF realizando un test de Chi-cuadrado para cada variable o corrección de Yates o test exacto de Fisher si procede. Finalmente, para la variable cantidad total de volumen administrado, al tratarse de una variable cuantitativa continua que se quiere medir en una sola ocasión en los dos grupos, realizaremos un test t-Student para su análisis, siempre y cuando cumpla los criterio de normalidad, homocedasticidad y esfericidad, en caso contrario, llevaríamos a cabo un test de Mann-Whitney.

Dificultades y limitaciones.-

Una de las principales limitaciones del estudio radica en el corto periodo de tiempo durante el que se aplica el tratamiento a estudio según las directrices marcadas en el mismo, limitando la obtención de resultados a más largo plazo que pueden ser de interés, como la necesidad de soporte nutricional, necesidad de ingreso en UCI, tratamiento invasivo, sobrecarga de volumen, estancia hospitalaria, mortalidad, etc. Esta limitación acaba afectando también a la variable fracaso orgánico, que incluye tanto al denominado transitorio, como al persistente, pues al ser la duración del estudio de solo 72 horas habría pacientes que hubieran presentado uno o más fracasos orgánicos que hubieran sido catalogados como transitorios por su duración cuando quizás, si la duración del estudio fuera mayor, finalmente serían catalogados como persistentes, lo que radica en pasar de clasificar a un paciente como PA moderada, cuando realmente el paciente presenta una PA grave. Este problema que hemos observado en estudios previos y que es postulado como uno de los mayores problemas para obtener unos resultados fieles a la realidad en cuanto a la efectividad de la fluidoterapia inicial con RL frente al SSF, no hemos podido subsanarlo por limitaciones en aspectos de personal y presupuestarios que hacían

imposible alargar la duración del estudio. Para intentar amortiguarlo, hemos clasificado los fracasos orgánicos como una variable cualitativa dicotómica, es decir, los pacientes del estudio o no tienen fracaso orgánico durante el periodo de estudio o sí tienen uno o más fracasos orgánicos, tanto transitorios como persistentes. Teniendo en cuenta lo anterior, también hemos convertido la variable PA en una cualitativa dicotómica, pues no podríamos clasificar a los pacientes correctamente sin conocer la duración del fracaso orgánico, quedando la variable como presencia de PA leve o PA moderada-grave.

Dos limitaciones que pueden surgir en cuanto a la consecución del tamaño muestral preciso para su desarrollo es que la velocidad de reclutamiento puede verse afectada si los pacientes no prestan su consentimiento para participar o si los médicos que los atienden no son efectivos en el reclutamiento, teniendo que alargarse el estudio, lo que se encuentra contemplado en dicho protocolo como veremos más adelante. Otra limitación que puede afectar al tamaño muestral y que también se podría subsanar de la misma forma sería que la incidencia de fallo orgánico fuera menor de la esperada.

Otra de las limitaciones del estudio que no hemos podido subsanar es que se trata de un estudio simple ciego, sabiendo los clínicos investigadores el tratamiento que se les va a administrar a los pacientes del estudio, pudiendo incurrir en sesgos; al igual que el personal encargado posteriormente del análisis estadístico de los datos.

Las pérdidas de seguimiento se consideran mínimas al permanecer habitualmente ingresados los pacientes con PA al menos 2-3 días. A pesar de ello, estableceremos un protocolo de vigilancia de pérdidas de seguimiento valorando sus características y su posible influencia en los resultados.

En cuanto a los problemas que puedan surgir en cuanto a la aleatorización de los pacientes por desconocimiento del orden en que se encuentra la secuencia de aleatorización en el momento de incluir a un nuevo paciente en el estudio, con la creación de un grupo de “Whatsapp” integrado por todos los investigadores, usado exclusivamente para actualizar el orden de la misma se pretende que no tengan lugar errores de ese tipo.

Para asegurar una elevada calidad en la recogida de las variables y aplicación de las pautas de tratamiento definidas para el estudio, los servicios hospitalarios implicados han desarrollado unas relaciones de colaboración entre el personal contratado para la realización del estudio y el resto de personal de dichos servicios.

Aprovechándolo, se mantendrá un flujo de información y de petición de colaboración a los clínicos que los componen que será seguido por los investigadores contratados y supervisado por los jefes de los servicios en cuestión. Además, un investigador designado en cada uno de los servicios supervisará semanalmente la calidad de toda la recogida de información y aplicación de las pautas de administración de la sueroterapia, cuyos aspectos serán abordados en las reuniones acordadas que detallamos a continuación en el plan de trabajo, estableciéndose las medidas correctoras oportunas.

Para todavía más seguridad, algunas de las variables serán recogidas tanto por el personal de enfermería como médicos contratados, quedando plasmadas en los medios habituales y en la plantilla ideada para el estudio. Además, semanalmente un investigador designado en cada uno de los servicios implicados comprobará su correcta recogida comparándolo con los medios informatizados utilizados habitualmente en la práctica clínica diaria para tal fin.

Algo similar ocurrirá con la aplicación del tratamiento en estudio administrado y su pauta, pues su correcta administración será plasmada en una plantilla tanto por los médicos como los enfermeros implicados en el estudio, en la que además se detalla cómo administrar los fluidos en cuestión y los posibles ajustes en cuanto a su pauta de administración que se contemplan en el estudio como permitidos en caso de que sean necesarios para evitar un posible perjuicio a los pacientes del estudio.

Semanalmente, otro investigador distinto al anteriormente designado para la correcta comprobación de la recogida de las variables, se encargará de revisar la correcta cumplimentación de las plantillas de tratamiento, valiéndose para ello del programa de prescripción farmacológica hospitalaria “MIRA” usado en el HUMM en el que quedan documentados todos los tratamientos administrados a los pacientes ingresados en el mismo, así como la hora, forma, cantidad, vía de administración, etc.

Tanto esta plantilla como la de recogida de variables serán compartidas en un grupo de “Whatsapp” integrado por todos los investigadores del estudio, quedando a disposición de los mismos en todo momento.

Los jefes de cada servicio implicados en el estudio se encargarán de la labor organizativa de asegurar la presencia de al menos un investigador, tanto médico como enfermero, todos los días de la semana, incluyendo festivos y fines de semana,

designando además personal sustituto disponible todos los días.

PLAN DE TRABAJO.

- Primer año (2019).

Primer trimestre: en primer lugar, entregamos una versión resumida de este protocolo de investigación al tutor académico propuesto por el investigador principal, para tras su aprobación y conformidad a ejercer como tal, entregar ya el protocolo definitivo a la CETI del HUMM junto al documento compromiso de confidencialidad para proyectos de investigación” (ANEXO IV) y a la “Solicitud de Autorización de investigación a la CETI (ANEXO VI), para solicitar respectivamente, permiso para acceder a las historias clínicas informatizadas de los pacientes que serán incluidos en el estudio y para su realización, no comenzando el estudio hasta que no haya sido aprobado por el mismo.

Una vez sea aprobado, y previamente al inicio del EC, se impartirá una sesión clínica al tutor académico y personal sanitario de los servicios hospitalarios implicados (SU, SCG, SAD y UCI) para tras explicar el protocolo del mismo, reclutar y contratar el personal necesario para la realización del EC asegurando al menos la presencia de un médico y un enfermero en cada uno de los servicios implicados todos los días de la semana. Una vez se haya conseguido reunir el equipo de trabajo, se llevará a cabo una reunión del equipo para organizar el desarrollo efectivo del proyecto, acordar fechas, plazos de diversas actividades y tareas, haciendo hincapié en la recogida de datos y plan de trabajo, buscando con ello facilitar su recogida y minimizar al máximo posible los olvidos que puedan ocurrir en cuanto a la medición y/o anotación de las distintas variables, así como en el manejo de los pacientes incluidos en el estudio. En la misma reunión, se pondrá a disposición del personal contratado tanto en formato físico como digital este protocolo de investigación junto a: un documento de CI (ANEXO II) para los pacientes requerido para participar en el EC; la plantilla de recogida de variables (ANEXO V); así como un documento en el que se detalla el manejo terapéutico de los pacientes y en el que hay que recoger su forma de administración (ANEXO III); y finalmente, la secuencia de aleatorización obtenida con el programa Epidat como hemos explicado en el apartado “diseño”. El investigador principal elaborará un grupo de “Whatsapp” integrado por todos los investigadores usado por los mismos para actualizar el orden de la secuencia de

aleatorización en tiempo real, es decir, tras la inclusión de cada nuevo paciente en el estudio. Creará otro grupo en “Whatsapp” para la resolución en tiempo real de dudas y problemas que puedan surgir durante la realización del estudio en el que además se dejarán para que puedan ser descargados por los investigadores tanto la plantilla de recogida de datos como la de tratamiento. Finalmente, el investigador principal elaborará la plantilla en formato Excel en la que se recogerán las distintas variables durante el EC.

Segundo, tercer y cuarto trimestre: se comenzará a continuación el periodo de reclutamiento de los pacientes por el personal contratado y el investigador principal, así como la recogida de variables y su transcripción a la base de datos por los mismos al finalizar el seguimiento de cada paciente incluido en el estudio. A la finalización del primer mes del segundo trimestre, así como a la finalización del segundo, tercer y cuarto trimestres, se llevará a cabo una reunión del equipo investigador, incluido el tutor académico, para analizar la ejecución del EC, corrección de procedimientos, discusión y resolución de dudas y problemas que hayan podido surgir durante su realización. Se continuará además con la introducción de datos por el personal contratado en la base de datos como se ha explicado anteriormente. A la finalización del año, el investigador principal elaborará un informe anual que entregará al tutor académico en el que se detallarán los avances en el EC, así como las dudas y problemas que hayan surgido durante su realización junto a las medidas correspondientes que se hayan instaurado para su corrección, además de posibilidades de mejora en el caso de que se detecten, así como las medidas a implantar para ello.

- Segundo año (2020).

Primer trimestre: se continuará con las acciones periódicas previamente comentadas por el grupo investigador, investigador principal y tutor académico (reclutamiento de los pacientes por el personal contratado y el investigador principal, así como la recogida de variables y su transcripción a la base de datos por los mismos como hemos explicado previamente). Al terminar el trabajo de campo, tendrá lugar una reunión compuesta por todos los integrantes del equipo de investigación en la que se evaluará la consecución de los objetivos marcados durante el EC y a la finalización. También se elaborará un informe final en el que se recoja resumidos la información proporcionada en los anteriores informes, la consecución o no de los objetivos marcados, además de si se ha conseguido o no conseguir el tamaño muestral necesario calculado previamente.

Segundo trimestre: el investigador principal se encargará de trasladar la plantilla con los datos realizada en formato Excel al programa SPSS, procediendo a su análisis estadístico. Según la incidencia de fallo orgánico obtenida en la muestra, el investigador principal realizará una nueva estimación del tamaño muestral requerido, considerando ampliar durante un trimestre más la duración de las acciones periódicas de campo explicadas con anterioridad.

Tercer trimestre: en el caso de que no sea preciso alargar el periodo de trabajo de campo, el investigador principal se encargará de elaborar un informe en el que aparezcan plasmados los resultados por objetivos obtenidos con el análisis estadístico, los cuales serán distribuidos al personal contratado para la realización del EC en una reunión, en la que se acordará además como se llevará a cabo la distribución al resto del personal sanitario del HUMM, y los encargados de la redacción de los trabajos para su divulgación tanto en ámbito local, regional, nacional e internacional.

Cuarto trimestre: el investigador principal y un investigador designado en cada servicio implicado en el estudio, comprobará toda la información obtenida durante el EC por el grupo investigador. Tras comprobar que los resultados obtenidos provienen de una correcta recogida de información y ejecución del EC, se procederá a la redacción final de los manuscritos por el personal designado previamente para su divulgación. El investigador principal realizará la memoria anual a la finalización del año.

- Tercer año (2021).

Primer, segundo, tercer y cuarto trimestres: divulgación de los manuscritos previamente elaborados. Finalmente, el investigador principal realizará la memoria anual y final.

Todas las acciones con presencia de todo el grupo se realizarán en el HUMM, así como la recogida de los datos, su transcripción a la base de datos y su análisis estadístico.

ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA

Se les explicará a los pacientes al diagnóstico el EC, resolviendo todas las dudas al respecto que les puedan surgir, tras lo que se les hará entrega del CI. Sólo tras su firma y

entrega, se llevará a cabo la aleatorización de los mismos en dos grupos, pudiendo ser revocada en cualquier momento.

Los datos de los pacientes incluidos en el estudio se anonimizarán y depurarán creándose una base de datos que será borrada posteriormente, siendo los mismos identificados en la misma con un número según su orden de inclusión en el estudio.

En cuanto a la pauta de tratamiento a seguir y la repercusión que puede tener en los pacientes del estudio, se han protocolizado “rescates” y modificaciones de la pauta de su administración según la evolución clínica de los pacientes y su estado al diagnóstico, confiriendo cierta libertad y margen de maniobra en el manejo terapéutico a los clínicos implicados, para de esta forma, intentar conseguir el mejor beneficio clínico posible, y por lo tanto, evitar repercutir negativamente en la salud de los pacientes.

Además, independientemente de las acciones protocolizadas en el EC, los clínicos disponen de libertad para realizar las pruebas diagnósticas que consideren y aplicar otros tratamiento distintos a la sueroterapia que necesiten los pacientes durante la realización del estudio.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

En cuanto a la relevancia del proyecto en el impacto clínico-asistencial, pretendemos aclarar las dudas que existen a día de hoy acerca de qué tipo de solución elegir en la fluidoterapia inicial en los pacientes con PA, como se reconoce en la última guía de práctica clínica {5} que hemos mencionado en el apartado “estado de la cuestión”, proporcionando evidencia científica de calidad sobre la que se fundamenten las próximas guías para hacer decantar la balanza a favor del RL como el tipo de fluido de elección, ya no solo por su beneficio analítico, si no por su beneficio clínico; o desechar la hipótesis de que su efecto anti-inflamatorio se asocia a un beneficio clínico en los pacientes con PA.

Además, con este proyecto pretendemos familiarizar a los clínicos de nuestro hospital con el uso del RL, que salvo los clínicos de UCI y SAD, apenas lo usan, desconociendo sus características diferenciales respecto al SSF, las cuales pueden ser beneficiosas en ciertas situaciones.

En cuanto a su impacto bibliométrico, tanto si los resultados muestran, como cabe esperar, un beneficio analítico y clínico del RL frente al SSF, como si no, contribuirán a modificar las decisiones clínicas en pacientes a los que se les diagnostica PA. Se modificará si procede el protocolo existente en nuestro hospital acerca del manejo de los pacientes con PA y se hará llegar a los servicios implicados habitualmente en su manejo (SU, SAD, SCG y UCI), que constituyen además los servicios participantes en el proyecto, teniendo un impacto inmediato que determinarán una decisión más fundamentada ante qué tipo de fluidoterapia administrar a los pacientes que se les diagnostica PA.

Independientemente de lo anterior, esperamos publicar y comunicar en congresos los siguientes temas y resultados:

¿Qué tipo de fluido es mejor utilizar en la fluidoterapia inicial de los pacientes con pancreatitis aguda? ¿Ringer lactato o suero salino fisiológico 0,9 %? Revista: The American Journal of Gastroenterology (AJG).

Comparación de incidencia de fallo orgánico en pacientes con pancreatitis aguda según se administre Ringer lactato o suero salino fisiológico 0,9 % en la resucitación inicial. Revista: Pancreatology.

Necesidad de tratamiento intervencionista endoscópico en pacientes con pancreatitis aguda según se administre Ringer lactato o suero salino fisiológico 0,9 % en las primeras horas. Revista: United European Gastroenterology Journal (SAGE).

Comparación de eficacia y seguridad de la fluidoterapia inicial en pacientes con pancreatitis aguda según se les administre Ringer lactato o suero salino fisiológico 0,9 %. Revista: Gastroenterology.

¿Puede el tratamiento inicial en los pancreatitis aguda con Ringer lactato o suero salino fisiológico 0,9 % disminuir la necesidad de tratamiento quirúrgico en los primeros días tras su ingreso? Revista: Annals of Surgery.

¿Se traduce el beneficio anti-inflamatorio del Ringer lactato en un beneficio clínico en los pacientes con pancreatitis aguda cuando lo comparamos con suero salino fisiológico 0,9 %? Revista: Revista Española de Enfermedades Digestivas (REED).

Acidosis metabólica y sueroterapia, ¿es más seguro el Ringer lactato que el suero salino fisiológico 0,9 % en pacientes con pancreatitis aguda? Revista: Critical Care.

Aunque se redactarán otros artículos posteriormente, el objetivo principal es la difusión en las revistas citadas, con un importante impacto bibliométrico de sus respectivas áreas, además de acercar nuestros resultados a los clínicos implicados en el manejo de la PA de nuestra región y país, exponiéndolos en sendos congresos, en la Semana de las Enfermedades Digestivas (SED) y Jornadas de la Sociedad de Aparato Digestivo de la Región de Murcia (SADRM), respectivamente, así como a nivel internacional en el Congreso Europeo de Gastroenterología (UEG WEEK).

PRESUPUESTO

El HUMM y en concreto, los servicios participantes en el estudio, cuentan con la infraestructura física necesaria, proporcionando las instalaciones físicas para reuniones y trabajo con puestos informáticos equipados para el proyecto, así como los programas de análisis epidemiológicos y estadísticos oportunos.

También disponen del personal necesario, que facilitará diversas tareas del ensayo clínico, como los aspectos organizativos para garantizar la presencia de al menos un clínico y enfermero contratados en el estudio cada uno de los días de la semana, la recogida de las variables, etc. Además, tienen experiencia investigadora, por lo que la mayoría del personal contratado se encuentra habituado al tipo de tareas a desarrollar durante el ensayo; así como también cuentan con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con PA, en los que se integrarán fácilmente los del proyecto, además de una colaboración fluida, permanente y una coordinación activa, requisitos fundamentales para la correcta organización y ejecución del mismo. Finalmente, los clínicos investigadores contratados cuentan, al igual que el resto de médicos contratados por el Sistema Murciano de Salud (SMS), con los servicios generales del SMS de acceso a fondos bibliográficos, fundamentales en la planificación y redacción del proyecto de investigación del EC, así como posteriormente para la redacción y publicación de los manuscritos derivados del mismo.

En cuanto a los gastos generados por la asistencia a congresos nacionales e internacionales, valiéndonos de los gastos invertidos en años anteriores en el SAD, calculamos que serán preciso 3000 euros para tal fin.

Otro capital disponible es la colaboración fluida con el Servicio de Documentación Clínica, como ya hemos podido comprobar con la entrega por el mismo de una base de

datos en Excel de los pacientes ingresados en el HUMM en el año 2017 en la que nos hemos basado para estimar el tiempo de realización de los trabajos de campo necesario para obtener el tamaño muestral calculado, además de poder servirnos para facilitar sobremanera el seguimiento y la revisión de historias clínicas en el futuro si quisiéramos ampliar el estudio.

El hospital cuenta con la infraestructura administrativa conveniente en estos casos, estando normalizado el pago por trabajo extra atribuible al proyecto con todos los servicios implicados en el mismo, hecho que facilita la gestión y posibilita la ejecución del proyecto.



BIBLIOGRAFÍA

1. Janisch NH, Gardner TB. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* [revista on-line] marzo 2016 [consultado el 24 de enero de 2019]; 45(1): 1-8. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.004.
2. Bolado F, De Madaria E. Novedades en el manejo de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol hepatol* [revista on-line] septiembre 2016 [consultado el 23 de enero de 2019]; 39(nº especial): 102-8. doi: 10.1016/S0210-5705(16)30181-9.
3. Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *J Emerg Med* [revista on-line] diciembre 2018 [consultado el 24 de enero de 2019]; 55(6): 769-79. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.08.009.
4. Calamo-Guzman, B, De Vinatea-Serrano, L, Piscocoya A. In response to fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs. normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J* [revista on-line] abril 2018 [consultado el 24 de enero de 2019]; 6 (3): 480-1. doi: 10.1177/2050640617753281.
5. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* [revista on-line] marzo 2018 [consultado el 1 de febrero de 2019]; 154(4): 1096-101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
6. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* [revista on-line] diciembre 2014 [consultado el 24 de enero de 2019]; 20(48): 18092-103. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18092.
7. Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J* [revista on-line]

- noviembre 2017 [consultado el 24 de enero de 2019]; 110(11): 727-32. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000727.
8. 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* [revista on-line] enero 2013 [consultado el 1 de febrero de 2019]; 62: 102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
 9. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol* [revista on-line] agosto 2015 [consultado el 23 de enero de 2019]; 21(31): 9367-72. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9367.
 10. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* [revista on-line] agosto 2011 [consultado el 24 de enero de 2019]; 9(8): 710-7. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.026.
 11. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* [revista on-line] 2010 [consultado el 1 de febrero de 2019]; 14(5): 325. doi: 10.1186/cc9230.
 12. Thomson, A. Intravenous fluid therapy in acute pancreatitis: a critical review of the randomized trials. *ANZ J Surg* [revista on-line] julio-agosto 2018 [consultado el 24 de enero de 2019]; 88(7-8): 690-6. doi: 10.1111/ans.14320.
 13. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Byrne DW, Wang L et al. Saline versus balanced crystalloids for intravenous fluid therapy in the emergency department: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials* [revista on-line] abril 2017 [consultado el 1 de febrero de 2019]; 18(1): 178. doi: 10.1186/s13063-017-1923-6.

14. De-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J* [revista on-line] febrero 2018 [consultado el 24 de enero de 2019]; 6(1): 63-72. doi: 10.1177/2050640617707864.
15. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* [revista on-line] febrero 2013 [consultado el 24 de enero de 2019]; 257(2): 182-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827773ff.
16. Choosakul S, Harinwan, K, Chirapongsathorn S, Opuchar K, Sanpajit T, Piyanirun W et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreas* [revista on-line] julio 2018 [consultado el 24 de enero de 2019]; 18 (5): 507-12. doi: 10.1016/j.pan.2018.04.016.
17. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology* [revista on-line] marzo 2018 [consultado el 1 de febrero de 2019]; 154(4): 1103-39. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.031.
18. Aboelsoud MM, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi MO. Fluid Choice Matters in Critically-ill Patients with Acute Pancreatitis: Lactated Ringer's vs Isotonic Saline. *R I Med J* (2013) [revista on-line] octubre 2016 [consultado el 24 de enero de 2019]; 99(10): 39-42. Available in: <http://rimed.org/rimedicaljournal-2016-10.asp>
19. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* [revista on-line] junio 2018 [consultado el 24 de enero de 2019]; 19(6): 335-41. doi: 10.1111/1751-2980.12606.

20. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [revista on-line] febrero 2010 [consultado el 28 de enero de 2019]; 105(2): 435-41; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622.
21. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9ª ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
22. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* [revista on-line] octubre 1995 [consultado el 2 de febrero de 2019]; 23(10): 1638–52. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587228?dopt=Abstract>.
23. Goldenberg DE, Gordon SR, Gardner TB. Management of acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [revista on-line] agosto 2014 [consultado el 24 de enero de 2019]; 8(6): 687-94. doi: 10.1586/17474124.2014.907524.
24. 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* [revista on-line] enero 2013 [consultado el 1 de febrero de 2019]; 62: 102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

ANEXOS

ANEXO I. Relación de abreviaturas.-

- PA: pancreatitis aguda.
- RL: Ringer lactato.
- SSF: suero salino fisiológico 0,9 %.
- SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- PCR: proteína C reactiva.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- SU: Servicio de Urgencias.
- HUMM: Hospital Universitario Morales Meseguer.
- AP: acute pancreatitis.
- RL: Lactated ringer's.
- NS: Normal saline.
- Cl: cloro.
- mEq: miliequivalentes.
- L: litro.
- EC: ensayo clínico.
- RS: revisión sistemática.
- CI: consentimiento informado.
- ml: mililitro.
- Kg: kilogramo.
- hto: hematocrito.
- BUN: nitrógeno ureico en sangre.
- mg: miligramos.
- dl: decilitro.
- CETI: Comisión de Evaluación de Estudios de Investigación.
- SCG: servicio de cirugía general y del aparato digestivo.
- SAD: servicio de aparato digestivo.
- Cr: creatinina.
- IC: insuficiencia cardiaca.
- O₂: oxígeno.
- NYHA: New York Heart Association.

- Na: sodio.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- FC: frecuencia cardiaca.
- lpm: latidos por minuto.
- TAS: tensión arterial sistólica.
- mm Hg: milímetros de mercurio.
- FR: frecuencia respiratoria.
- rpm: respiraciones por minuto
- SatO₂: saturación de oxígeno.
- FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno.
- t^a: temperatura corporal.
- °C: grados centígrados.
- PaO₂: presión arterial de oxígeno.
- VenopCO₂: presión parcial de dióxido de carbono venosa.
- PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial.
- µl: microlitro.
- K: potasio.
- HCO₃: bicarbonato.
- CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- RX: radiografía.
- m: metro.
- IMC: índice de masa corporal.
- AJG: American Journal of Gastroenterology.
- REED: Revista Española de Enfermedades Digestivas.
- SED: Semana de las Enfermedades Digestivas.
- SADRM: Sociedad de Aparato Digestivo de la Región de Murcia.
- UEG Week: Congreso Europeo de Gastroenterología
- SMS: Servicio Murciano de Salud.

ANEXO II. Modelo de consentimiento informado.-

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPACIÓN ESTUDIO
INVESTIGACIÓN

Yo,

(Nombre y apellidos)

declaro que:

- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con:

(Nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- He expresado libremente mi conformidad para participar en el estudio y para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma

del

investigador:

Murcia a

ANEXO III. Plantilla informativa y comprobadora de pauta de tratamiento aplicado.-

PROYECTO: “Fallo orgánico en la resucitación inicial en pancreatitis aguda con Ringer lactato o suero salino fisiológico”

- N° paciente:

- Peso (Kg):

- Grupo tratamiento:

- N° historia clínica:

- Fecha nacimiento:

- Fecha cumplimentación:

<u>Datos de los investigadores a cargo del paciente</u>			
Nombre y apellidos	Profesión	Servicio	Fecha
			// hasta //

Tipo fluidoterapia (RL o SSF)	Cantidad administrada (litros)	Pauta administración (ml/Kg/hora)	Fecha
			// hasta //

PAUTA (SSF O RL + DEXTROSA 10 % ± RESCATES ± AJUSTES PAUTA):

Dextrosa 10 %.-

Todos los pacientes aleatorizados recibirán durante el estudio 1000 ml de dextrosa al 10 % de la forma que cada clínico considere oportuna, recomendando una infusión continua a 14 ml/hora desde la aleatorización.

SSF o RL.-

Tras la aleatorización, se les comenzará a administrar el tipo de sueroterapia que les corresponda, considerando previamente si el paciente presenta uno o más de los siguientes criterios:

1. Hto > 44 %.
2. Dos o más criterios de SRIS.
3. BUN > 20 mg/dl.
4. Signos de deshidratación y/o hipovolemia (definidos como signo del pliegue positivo, sequedad de piel y mucosas, hipotensión arterial [que definimos para nuestro estudio si el paciente no es hipertenso: TAS < 90 y/o TAD < 60, y si es hipertenso: TAS < 100 y/o TAD < 70]).

En cuyo caso, recibirán una pauta de fluidoterapia agresiva con el tipo de sueroterapia que les corresponda: bolo de 15 ml/Kg en primeros 60 minutos seguidos de infusión continua a 1,2 ml/Kg/hora hasta el final del estudio.

Si no presentan ninguno de los siguientes criterios, se les administrará el fluido que les corresponda según la siguiente pauta: bolo inicial de 10 mililitros ml/Kg en primeros 60 minutos continuando entonces con infusión continua a 1 ml/Kg/hora hasta la finalización del estudio.

Rescates:

Si se objetiva:

1. Oliguria (definida en nuestro estudio como diuresis < 400 ml en 24 horas o < 0,5 ml/Kg/hora).
2. Hipotensión (definida en nuestro estudio si el paciente no es hipertenso: TAS < 90 y/o TAD < 60, y si es hipertenso: TAS < 100 y/o TAD < 70).

Podrá administrarse sobrecargas de 500 o 1000 ml del fluido en cuestión en 30 – 60 minutos.

Ajustes pauta.-

Si se objetiva sobrecarga de volumen, definida como:

1. Edemas en miembros inferiores hasta la raíz de los miembros inferiores o más.
2. RX postero-anterior de tórax* con signos de descompensación cardiopulmonar.

*Deberá solicitarse una RX de tórax postero-anterior en caso de que el paciente refiera disnea o presente edemas en miembros inferiores al menos hasta las rodillas.

Se podrá disminuir la pauta de administración de la sueroterapia como máximo a 0,5 ml/Kg/hora y administrar además diuréticos de asa (furosemida) si considera necesario.



ANEXO IV. Compromiso de confidencialidad para proyectos de investigación.-

ÁREA VI.- SERVICIO MURCIANO DE SALUD

A través del Director Gerente del Área VI, se ha AUTORIZADO la realización del estudio titulado “.....” por parte de D.ª..... y bajo la dirección/supervisión de

El estudio tiene como objetivo: y solicitan (acceder al contenido de las historias clínicas, realizar una entrevista a los pacientes, etc.).

El abajo firmante hace constar:

- Que se compromete a tratar la documentación, información, resultados y datos relacionados con el estudio conforme a su carácter confidencial y secreto, velando por la circulación restringida de dicha información.
- El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se rige por lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (UE) 2016/679, de 27 de abril de 2016, del Parlamento Europeo y del Consejo, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Que los investigadores colaboradores y personal de apoyo velaran igualmente por las cláusulas precedentes.

Murcia, a de de 20.....

Fdo.:

Investigador Principal

ANEXO V. Plantilla recogida de datos y variables.-

PROYECTO: “Fallo orgánico en la resucitación inicial en pancreatitis aguda con Ringer lactato o suero salino fisiológico”

- N° paciente:
- Grupo tratamiento:
- N° historia clínica:
- Fecha nacimiento:
- Fecha cumplimentación:

<u>Datos de los investigadores a cargo del paciente</u>			
Nombre y apellidos	Profesión	Servicio	Fecha
			// hasta //

Variables	Tras la aleatorización	24 horas	48 horas	72 horas
Sexo (hombre o mujer)				
Edad (años)				
Peso (kilogramos [Kg])				
Altura (metros [m])				
IMC (Kg/m ²)				
Tiempo de evolución del dolor abdominal (horas)				
Frecuencia cardiaca (lpm)				
Tensión arterial sistólica (mm Hg)				
Temperatura (°C)				
Frecuencia respiratoria (rpm)				
Saturación O₂ (%)				

Fracción inspiratoria de O₂ (%)				
PCR (mg/L)				
Leucocitos (x10³/uL)				
Creatinina (mg/dl)				
Urea (mg/dl)				
BUN (mg/dl)				
Sodio (mEq/L)				
Potasio (mEq/L)				
pH				
Bicarbonato (mmol/L)				
Acidosis metabólica (sí/no)				
Presión parcial venosa de CO₂ (mm Hg)				
Presión parcial arterial de CO₂ (mm Hg)				
Presión arterial de O₂ (mm Hg)				
PAFI (mm Hg)				
Necrosis (sí/no)				
Soporte nutricional (sí/no)				
Ingreso en UCI (sí/no)				
Tratamiento invasivo (sí/no)				
Cantidad de volumen administrado (L)				
Sobrecarga de volumen (sí/no y si el diagnóstico es radiográfico o clínico y radiográfico)				
Fallo orgánico (sí/no)				
Gravedad pancreatitis (leve/ moderada-grave)				

ANEXO VI. Solicitud de Autorización de investigación a la Comisión de Evaluación de Estudios de Investigación – CETI.-

Datos del Solicitante (Investigador principal)

D./Dña.....
.....

Titulación:
.....
.....

Puesto de trabajo:.....
.....

Datos del Director o Tutor Académico (si procede)

D./Dña.....
.....

Cargo:
.....
.....

Datos del Tutor en el Área de Salud (profesional sanitario que supervisará la realización del estudio en el centro sanitario):

D./Dña.....
.....

Cargo:
.....
.....

Solicitan la Autorización para realizar el trabajo de investigación titulado:

.....
.....

Murcia, a de de 20.....

Director o tutor académico

Tutor en el Área de Salud

Investigador Principal