



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Universidad Miguel Hernández de Elche

**Impacto de características basales, signos, síntomas y
administración de fluidoterapia en la evolución de la
pancreatitis.**

Lucía Guilabert Sanz

Director de la tesis:

Dr. Enrique de Madaria Pascual

Codirector de la tesis:

Dr. Rodrigo Jover Martínez

Universidad Miguel Hernández de Elche

La presente tesis doctoral, con título “**Impacto de características basales, signos, síntomas y administración de fluidoterapia en la evolución de la pancreatitis**”, se presenta en modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes publicaciones:

Artículo 1

Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, Vaillo-Rocamora A, Sempere L, de-Madaria E. **Should gastrointestinal bleeding and impaired mental status be considered organ failure in patients with acute pancreatitis?** Pancreatology. 2025 Aug;25(5):755-757. doi: 10.1016/j.pan.2025.06.015. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40769854 (ANEXO I).

Artículo 2

Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, Buxbaum JL, García García de Paredes A, Vaillo-Rocamora A, Donate-Ortega J, Tavío Hernández E, Lozada-Hernández EE, Hinojosa Ugarte D, Lira-Aguilar A, Pedregal Pascual P, Mehta RM, Adhvaryu DD, Navarro Cortés P, Pascual Moreno I, Sánchez-Marin C, Cobreros-Del-Caz M, Fernández-Cabrera I, Casals-Seoane F, Casas-Deza D, Lauret-Braña E, García-Gómez A, Camacho-Montaña LM, Ruíz-Clavijo García D, González de la Higuera Carnicer B, Bolado F, Jover R, Mira JJ, de-Madaria E. **Evaluation of the PAN-PROMISE Symptom Scale in a Randomized Controlled Trial of Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis.** Am J Gastroenterol. 2025 Jun 5. doi: 10.14309/ajg.0000000000003570 (ANEXO II).

Artículo 3

Guilabert L, Buxbaum JL, García García de Paredes A, Lozada-Hernández EE, Jover R, de-Madaria E; ERICA Consortium. **Impact of Fluid Therapy in the Emergency Department in Acute Pancreatitis. A post hoc analysis of the WATERFALL trial.** Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2025 Apr 15:S1542-3565(25)00294-0. doi: 10.1016/j.cgh.2025.01.038 (ANEXO III).

Artículo 4

Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, Vaillo-Rocamora A, García García de Paredes A, Chhoda A, Sheth SG, López-Valero C, Zapater P, Navarrete-Muñoz EM, Maisonneuve P, Hernández-Barco YG, Capurso G, Buxbaum JL, de-Madaria E; ERICA consortium. **Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol.** Trials. 2024 Oct 21;25(1):699. doi: 10.1186/s13063-024-08539-2. Erratum in: Trials. 2024 Nov 15;25(1):769. doi: 10.1186/s13063-024-08581-0. PMID: 39434191; PMCID: PMC11492666 (ANEXO IV).

Forma parte de la tesis doctoral, aunque todavía no se encuentre publicado, el Artículo 5. Actualmente este se encuentra en revisión, pero quedando fuera del compendio de publicaciones que conforman la tesis.

Artículo 5 (en revisión por pares en revista científica para su publicación)

Guilabert L*, de-Madaria E*, Corzo N, Ossio A, Oporto Pérez O, Adhvaryu DD, Mehta R, Ortiz Polo I, del Val Antoñana A, Otero-Iglesias M, Loureiro-Veira M, Saldaña-Dueñas C, de Miguel P, Bolado-Concejo F, Flores V, Hernando Alonso A.I, Ceamanos-Ibarra E, García-Rayado G, Martí Marqués E, Gómez-Rivas M, Lozada Hernández EE, Hinojosa-Ugarte D, Ahmad W, Rehman S, Memon S, Bibi F, Leandro P, Navarro Cortés P, García García de Paredes A, Lauret-Braña E, Rodríguez Pérez C, Mohamed S.Y, Ke L, Ye B, Moga T.V, Giri S, Hidalgo A, Casals Seoane F, Ramai D, Ruiz Rebollo M.L, Papachristou G, Váncsa G, Panyko A, Hegyi P, Martínez Caselles A, Balderramo D, Abubaker F, Wu JY, González M, Pavic T, Cárdenas-Jaén K, Maisonneuve P, Hernandez-Barco Y.G, Capurso G, Zapater P, Navarrete-Muñoz E.M, Vaillo-Rocamora A, Buxbaum J.L. **Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial.** * Ambos autores contribuyeron por igual al trabajo (ANEXO V).



El Dr. *Enrique de Madaria Pascual*, director y el Dr. *Rodrigo Jover Martínez*, codirector de la tesis doctoral titulada **“Impacto de características basales, signos, síntomas y administración de fluidoterapia en la evolución de la pancreatitis.”**

INFORMAN:

Que Dña. *Lucía Guilabert Sanz* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Impacto de características basales, signos, síntomas y administración de fluidoterapia en la evolución de la pancreatitis”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Alicante a 19 de enero de 2026.

Director de la tesis
Dr. D. *Enrique de Madaria Pascual*

Codirector de la tesis
Dr. D. *“Rodrigo Jover Martínez”*



La Dra. *María del Mar Masiá Canuto*, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche

INFORMA:

Que Dña. *Lucía Guilabert Sanz* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Impacto de características basales, signos, síntomas y administración de fluidoterapia en la evolución de la pancreatitis”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 19 de enero de 2026.

Dra. María del Mar Masiá Canuto

Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de
la Universidad Miguel Hernández de Elche

Financiación:

La presente Tesis Doctoral titulada “**Impacto de características basales, signos, síntomas y administración de fluidoterapia en la evolución de la pancreatitis**” ha sido financiada a través de las siguientes ayudas competitivas.

A) Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), número de proyecto PI22/00980, cofinanciado por la Unión Europea.

B) UEG Research Prize, United European Gastroenterology: UEG Research Prize 2024, Vienna, Austria.

C) Beca Gonzalo Miño 2024, Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Madrid, España.

D) Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), nombre de la beca: ayudas intramurales de ISABIAL modalidad C 2023, Alicante, España.

Además, la doctoranda cuenta con la beca Río Hortega del ISCIII desde el 28 de marzo de 2024 al 27 de marzo de 2026, cofinanciada por la Unión Europea (ESF+ European Social Fund Plus, número de proyecto CM23/00035).

Agradecimientos

Al Dr. Enrique de Madaria, mi director de tesis y mi mentor desde que puse un pie en el Hospital General Universitario de Alicante en 2019, ahora conocido como el Dr. Balmis. Gracias por darme cada una de las oportunidades en este pequeño mundo de la pancreatología, por ver en mí ese algo especial y ayudarme a crecer tanto personal como profesionalmente. Esta tesis no sería posible sin ti y espero que solo sea el inicio de muchos más proyectos juntos.

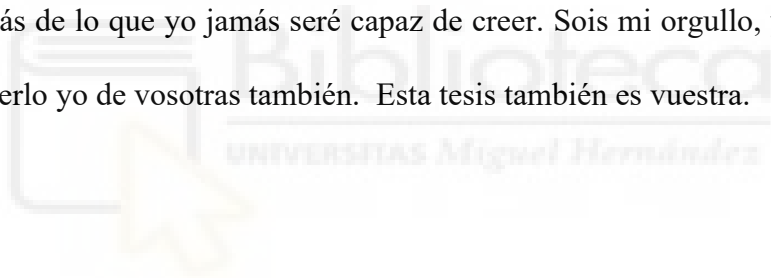
A mi codirector de tesis, el Dr. Rodrigo Jover, otro apoyo indispensable desde que llegué al servicio de digestivo. Qué felicidad es oírte decir, “te quiero en mi equipo” en circunstancias y países diversos.

A todas las personas del servicio que, en mi día a día, tanto durante mi formación como residente como ahora en mi etapa de adjunta, me han ayudado y me ayudan a ser mejor gastroenteróloga, no solo desde el punto de vista clínico y endoscópico, sino también humano. Cada uno sabe el granito de arena que ha aportado en mi camino, y algunos — los más importantes— espero que puedan acompañarme el día de la lectura de esta tesis.

A mi familia del Pancreas 2000, a mi grupo “Stranger Things” y muy especialmente a Sara y Cecilie (*my pancreas trio*) y a mis italianos favoritos. Esta experiencia fue un antes y un después para mí en el mundo de la investigación, pero también a nivel personal. Por seguir creciendo y recorriendo países y congresos juntos.

A mi equipo de chicas digestivo, a todas, porque hacéis que ir a trabajar no suponga ningún esfuerzo y se parezca más a una cena de viernes con amigas. Especial mención a mi Sandra y a mi Lore, apoyo incondicional en mi día a día. Compañeras de trabajo, de viajes, de historias para no dormir, de vinos y en general de vida. Qué bonitas son las amistades que llegan algo más tarde en el camino, pero se convierten en parte indispensable de ti, sois claros amarillos en mi vida.

A mi familia, siempre. A mis padres, Antonio Ramón y Menchu, por enseñarme la importancia del trabajo bien hecho, de buscar la excelencia y apoyarme en cada una de mis decisiones sin nunca dudar. A mis hermanas, Patricia y Elisa, apoyo incondicional en los momentos buenos, pero también y, aún más importante, en los no tan buenos. Por creer en mí más de lo que yo jamás seré capaz de creer. Sois mi orgullo, y espero y me esfuerzo por serlo yo de vosotras también. Esta tesis también es vuestra.



ÍNDICE

<i>Listado de abreviaturas y acrónimos:</i>	14
<i>Resumen</i>	16
1.INTRODUCCIÓN	21
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	45
2.1 Artículo 1	46
2.1.1 Justificación	46
2.1.2 Hipótesis	46
2.2 Artículo 2	47
2.2.1 Justificación	47
2.2.2 Hipótesis	48
2.3 Artículo 3	48
2.3.1 Justificación	48
2.3.2 Hipótesis	49
2.4 Artículo 4 y 5	49
2.4.1 Justificación	49
3.OBJETIVOS	51
3.1 General	52
3.2 Artículo 1	52
3.2.1 Objetivo primario	52
3.2.2 Objetivos secundarios	52
3.3 Artículo 2	53
3.3.1 Objetivo primario	53

3.3.2 Objetivos secundarios.....	53
3.4 Artículo 3	54
3.4.1 Objetivo primario	54
3.4.2 Objetivos secundarios.....	54
3.5 Artículo 4 y 5.....	55
3.5.1 Objetivo primario	55
3.5.2 Objetivos secundarios.....	55
4.MATERIAL Y MÉTODOS.....	58
4.1 Artículo 1	59
4.1.1 Diseño.....	59
4.1.2 Población	59
4.1.3 Definiciones y variables	59
4.1.4 Análisis estadístico	62
4.1.5 Aspectos éticos	62
4.2 Artículo 2	63
4.2.1 Diseño.....	63
4.2.2 Población	63
4.2.3 Definiciones y variables	64
4.2.4 Análisis estadístico	66
4.2.5 Aspectos éticos	67
4.3 Artículo 3	68
4.3.1 Diseño.....	68
4.3.2 Población	68
4.3.3 Definiciones y variables	68

4.3.4 Análisis estadístico	71
4.3.5 Aspectos éticos	72
4.4 Artículo 4 y 5	72
4.4.1 Diseño	72
4.4.2 Población	78
4.4.3 Definiciones y variables	79
4.4.4 Análisis estadístico	83
4.4.5 Aspectos éticos	86
5. RESULTADOS	88
5.1 Artículo 1	89
5.2 Artículo 2	98
5.3 Artículo 3	106
5.4 Artículo 5	111
6. DISCUSIÓN	127
6.1 Discusión	128
7. CONCLUSIONES	142
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	144
9. ANEXOS	163
ÍNDICE DE ANEXOS	164
☐ ANEXO I: Artículo 1; Should gastrointestinal bleeding and impaired mental status be considered organ failure in patients with acute pancreatitis? Pancreatology. 2025 Aug;25(5):755-757. doi: 10.1016/j.pan.2025.06.015. Artículo + Material suplementario.....	164

- ANEXO II: Artículo 2; Evaluation of the PAN-PROMISE Symptom Scale in a Randomized Controlled Trial of Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2025 Jun 5. doi: 10.14309/ajg.0000000000003570..... 164
- ANEXO III: Artículo 3; Impact of Fluid Therapy in the Emergency Department in Acute Pancreatitis. A post hoc analysis of the WATERFALL trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2025 Apr 15:S1542-3565(25)00294-0. doi: 10.1016/j.cgh.2025.01.038. Artículo + Material suplementario. 164
- ANEXO IV: Artículo 4; Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol. *Trials*. 2024 Oct 21;25(1):699. doi: 10.1186/s13063-024-08539-2..... 164
- ANEXO V: Artículo 5; Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial. En revisión. Artículo+ Material suplementario... 164

Listado de abreviaturas y acrónimos:

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

AUC: área bajo la curva, del inglés "area under the curve"

BISAP: bedside index for severity in acute pancreatitis

COX-2: ciclooxigenasa 2

CRA: Clasificación Revisada de Atlanta

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

DE: desviación estándar

dL: decilitro

ERICA: intERnational league agaInst biliary-pancreatiC diseAses

EE. UU.: Estados Unidos

HAPS: harmless acute pancreatitis score

IC: intervalo de confianza

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

Kg: kilogramos

mEq: miliequivalentes

mg: miligramos

mL: mililitro

mmHg: milímetros de mercurio

L: litro

OR: odds ratio

PA: pancreatitis aguda

PCR: proteína C reactiva

PROM: *Patient Reported Outcome Measure*

RIC: rango intercuartílico

RL: Ringer lactato

RMN: resonancia magnética nuclear

ROC: *receiver-operating characteristic*

RR: riesgo relativo

SAP: *statistical analysis plan*

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SS: suero salino

TC: tomografía computarizada

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

USE: ultrasonografía endoscópica



Resumen

Introducción y objetivos:

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria del páncreas muy frecuente, siendo la tercera causa de ingreso por enfermedad del aparato digestivo. Pese a que la mayoría de los casos son leves, en torno a un tercio de los casos presentan complicaciones locales y/o fallo orgánico, lo cual asocia a su vez mayor morbilidad y mortalidad. Pese a la elevada incidencia de esta enfermedad, todavía existen múltiples dudas con respecto a cómo definir adecuadamente su gravedad, cómo predecir el curso clínico de los pacientes para así poder ser más proactivos en el tratamiento de aquellos que tendrán una peor evolución y cómo tratar inicialmente esta patología. Concretamente, con respecto a la fluidoterapia, pilar fundamental en el manejo inicial de la PA, sigue habiendo diversas cuestiones no resueltas.

Los objetivos de los artículos que componen la presente tesis son: en primer lugar, evaluar si la hemorragia digestiva y la alteración del nivel de conciencia deberían ser considerados como criterios de gravedad en la PA; en segundo lugar, valorar si la escala PAN-PROMISE, una escala de resultados reportados por el paciente (PROM, de “patient-reported outcome measure”) se correlaciona bien con la gravedad y otros resultados clínicos relevantes en la PA y por tanto validarlo como un buen *endpoint* en la investigación en este campo; en tercer lugar, valorar la influencia de la cantidad de volumen administrada en las primeras horas del diagnóstico de la PA en su curso clínico y por último, valorar si el Ringer Lactato (RL) reduce el desarrollo de PA moderadamente grave o grave con respecto a Suero Salino (SS).

Métodos:

El primer artículo se trata de un estudio retrospectivo post hoc del estudio ATLANTIS, un proyecto multicéntrico, prospectivo y nacional en el que se validaban diversas clasificaciones de gravedad de la PA. El objetivo fue analizar si la hemorragia digestiva o la alteración del nivel de conciencia se relacionaban de forma independiente con la mortalidad, tal y como lo hacen otros criterios utilizados hoy en día para definir la PA grave en la Clasificación Revisada de Atlanta.

El segundo y el tercer estudio son estudios retrospectivos, post hoc, del estudio WATERFALL, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico e internacional en el que se comparó el uso de fluidoterapia agresiva frente a moderada en la PA.

En el segundo estudio, valoramos la asociación de la escala PAN-PROMISE basal, a las 24, 48 y 72 horas con el desarrollo de PA moderadamente grave o grave, la necrosis, la infección de necrosis, el fallo orgánico persistente, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la estancia hospitalaria prolongada y la mortalidad. Además, comparamos el PAN-PROMISE basal con el bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP), una escala validada ampliamente en la predicción de gravedad de PA.

En el tercer artículo, se comparó si los pacientes que habían recibido un volumen superior a la mediana durante la estancia en el servicio de urgencias, es decir, en la fase más temprana de la PA, con respecto a los que habían recibido un menor volumen, presentaban un menor desarrollo de PA moderadamente grave o grave y también si esto tenía influencia en la sobrecarga hídrica posterior.

Por último, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, internacional y abierto, comparando el uso de RL y SS como fluidoterapia en el manejo de la PA y el

posible beneficio del RL comparado con el SS en la prevención del desarrollo de PA moderadamente grave o grave.

Resultados:

En el primer estudio, en una cohorte de 1612 pacientes se observó que la hemorragia digestiva estaba presente en un 1,5 % de los pacientes con PA y la alteración del nivel de conciencia en un 3%. No hubo asociación de forma independiente de la hemorragia digestiva con la mortalidad tras ajustar por fallo orgánico y complicaciones locales, aunque sí aumentaba el retraso de la tolerancia oral (Odds Ratio (OR) ajustada 7,4; intervalo de confianza (IC) al 95% 2,2-25,3). La alteración del nivel de conciencia se asoció también con retraso en la tolerancia oral de manera independiente, sin embargo, solo se asoció a mayor mortalidad cuando se ajustaba por fallo orgánico persistente (OR ajustada 4,0; IC 95 % 1,2-13,4) pero no cuando se ajustaba por los diferentes tipos de fallo orgánico o las complicaciones locales (OR ajustada 2,4; IC al 95% 0,7-7,9).

En el segundo estudio en que se incluyeron 248 pacientes, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la puntuación del PAN-PROMISE y la gravedad, la presencia de necrosis, el fallo orgánico persistente, el ingreso en UCI y la prolongación de la estancia hospitalaria en todos los puntos de evaluación ($p < 0,05$). Las puntuaciones más altas también se asociaron significativamente con la necrosis pancreática infectada a las 24, 48 y 72 horas, así como con la mortalidad al ingreso y a las 24 horas. Además, la puntuación basal del PAN-PROMISE mostró áreas bajo la curva ROC ligeramente superiores a las del BISAP para predecir la gravedad y la necrosis, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

En el tercer estudio, con una cohorte de 186 pacientes, el uso de una fluidoterapia de mayor volumen ($>9\text{ml/kg}$) en urgencias, no se asoció con una menor tasa de PA moderadamente grave o grave (OR ajustada 0,71; IC 95% 0,31–1,59) ni con otros

objetivos secundarios de eficacia como las complicaciones locales, el fallo orgánico o el ingreso en UCI. Tampoco se asoció con una mayor sobrecarga hídrica, con una OR ajustada de 0,77; IC al 95% 0,25–2,37).

En el último estudio, se aleatorizaron 801 pacientes y finalmente recibieron RL 399 pacientes y SS 389 pacientes. El RL no demostró ser superior al SS con respecto al desarrollo de PA moderadamente grave o grave con porcentajes a los 30 días de 22,6% y 24,2% respectivamente (Riesgo Relativo (RR) ajustado 1,11; IC al 95% 0,87-1,42) ni con respecto a otros objetivos secundarios de eficacia en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, sí que hubo mayores tasas de daño renal agudo a las 24 horas con SS (13,4%) con respecto a RL (9,0%) (RR ajustado 1,54; IC al 95% 1,02-2,32) y acidosis hiperclorémica a las 24 horas (15,8% vs 7,2%) y a las 48 horas (24,8% vs 21,9%) con un RR ajustado de 1,45, (IC al 95% 1,20-1,75) y 1,60; (1,18-2,17) respectivamente. La variable de seguridad compuesta también fue mayor en el grupo de SS 76,6% con respecto a RL 66,7%, RR ajustado 1,15; IC al 95% 1,04-1,27.

Conclusiones:

De los estudios que componen la tesis se puede concluir, que la hemorragia digestiva y la alteración del nivel de conciencia no se relacionan de forma independiente con la mortalidad, por lo que no deberían ser considerados como criterios definitorios de PA grave, aunque sí asocien mayor morbilidad.

Por otro lado, que la sintomatología reportada por el paciente medida mediante la escala PAN-PROMISE, sí se correlaciona bien con la gravedad y otros objetivos clínicos relevantes en la PA y por tanto, puede ser un buen objetivo a medir en la investigación en PA, que además tiene en cuenta la perspectiva del paciente.

Por último, en relación con la fluidoterapia, se ha observado que la administración de un volumen elevado de fluidos en las primeras horas del diagnóstico de la PA no se asocia con una menor incidencia de formas moderadamente graves o graves, aunque tampoco incrementa el riesgo de sobrecarga hídrica. Asimismo, el uso de RL frente al SS no reduce la progresión hacia una pancreatitis más grave, pero sí se asocia con una menor respuesta inflamatoria. En cambio, el empleo de SS se relaciona con un mayor riesgo de daño renal a las 24 horas y con la aparición de acidosis hiperclorémica.





Biblioteca

UNIVERSITAS Miguel Hernández

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria del páncreas muy frecuente, siendo actualmente la tercera causa de ingreso por enfermedad gastrointestinal en los servicios de gastroenterología de Estados Unidos (EE. UU.) (**Tabla 1**), con más de 260.000 ingresos anuales, un coste asociado muy elevado (coste mediano por hospitalización en EE. UU. de 8.000 dólares) y un incremento paulatino de la incidencia en los últimos años, siendo a su vez la décima causa de mortalidad por enfermedad no tumoral digestiva¹.

Tabla 1: Diagnósticos más comunes por enfermedad gastrointestinal con ingreso en los hospitales de Estados Unidos, 2021.

Diagnóstico principal	Ingresos anuales (número)	Estancia (mediana, días)	Coste (mediana, dólares)
1. Hemorragia gastrointestinal	475.109	3	9.866
2. Enfermedad hepática y hepatitis vírica	309.135	4	10.741
3. Pancreatitis	263.265	3	7.949
4. Obstrucción intestinal	263.125	3	7.814
5. Colelitiasis y colecistitis	247.015	3	13.321
6. Obesidad	200.355	1	12.694
7. Diverticulitis	179.465	3	8.906
8. Apendicitis	135.850	2	11.211
9. Cáncer colorrectal	108.805	4	20.409
10. Gastroenteritis/colitis no infecciosa	97.220	3	7.130

Adaptado de Peery AF. y colaboradores. Burden and cost of Gastrointestinal, Liver and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2024. *Gastroenterology* 2025; 168(5): 1000-24¹.

1.2 Diagnóstico y clínica

El diagnóstico de la PA se basa en los criterios de la Clasificación Revisada de Atlanta (CRA)². Para poder diagnosticar una PA debemos tener al menos dos de los siguientes tres hallazgos.

- 1.- Dolor típico pancreático (intenso, en epigastrio, irradiado en cinturón hacia ambos hipocondrios y espalda).
- 2.- Elevación mayor a tres veces su valor normal de las enzimas pancreáticas, ya sea la amilasa o la lipasa.
- 3.- Prueba de imagen con hallazgos característicos de PA. Normalmente en caso de necesidad de este criterio se realiza una tomografía computarizada (TC), aunque menos frecuentemente podría ser también una resonancia magnética nuclear (RMN) o una ecografía abdominal.

Además, los pacientes suelen presentar náuseas o vómitos, pueden presentar sensación de distensión abdominal, sudoración, taquicardia o taquipnea, fiebre o incluso llegar a presentar signos de shock dependiendo de la gravedad de la PA y de la presencia o no de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)³.

1.3 Tipos de PA

La PA se puede dividir en dos subtipos, edematosa intersticial y necrosante².

1. PA edematosa intersticial: es la más frecuente y se caracteriza por una inflamación aguda del parénquima pancreático y de los tejidos peripancreáticos con rarefacción de la grasa debido al edema, con realce del parénquima en el TC tras la administración de contraste intravenoso y sin necrosis tisular reconocible.

Puede llegar a haber algo de líquido peripancreático y resuelve de forma precoz (normalmente dentro de la primera semana).

2. PA necrosante: menos frecuente que la edematosa intersticial, se da en torno a un 5-10% de los casos. Puede presentar necrosis de la glándula pancreática y de la grasa peripancreática, normalmente de forma conjunta. De forma más excepcional puede verse necrosis solo a nivel de la grasa o solo de la glándula. En el TC la necrosis se caracteriza por un patrón hipocaptante tras la administración de contraste.

1.4 Clasificación de la gravedad y curso clínico

La gravedad de la PA también se define en base a la CRA². Esta clasifica la PA en leve, moderadamente grave o grave según la presencia o no de complicaciones locales y/o fallo orgánico además de la duración de este. Esta clasificación ha tenido versiones previas⁴ y actualmente también está en fase de revisión, pero por el momento la versión utilizada de forma internacional es la publicada en 2013².

La PA leve se caracteriza por la ausencia de complicaciones locales o fallo orgánico. La PA moderadamente grave se define como aquella con complicaciones locales y/o sistémicas y/o fallo orgánico transitorio (≤ 48 horas) y la PA grave es aquella que presenta un fallo orgánico persistente, es decir, mayor de 48 horas.

Las complicaciones locales que se tienen en cuenta en la CRA son las siguientes: colecciones agudas de líquido peripancreático, colecciones necróticas agudas, pseudoquistes, necrosis encapsulada (**Tabla 2**), obstrucción al vaciado gástrico, trombosis esplénica o portal o necrosis colónica. Las complicaciones sistémicas engloban la exacerbación de comorbilidades previas, como puede ser la cardiopatía isquémica o la enfermedad pulmonar crónica, siempre que esta sea precipitada por la PA.

Tabla 2: Definiciones de las complicaciones locales asociadas a la pancreatitis aguda en base al tipo de pancreatitis y el tiempo de evolución.

Pancreatitis aguda edematosa intersticial	
<u>Colección aguda de líquido peripancreático</u> Este término solo se aplica durante las primeras 4 semanas tras el inicio de la pancreatitis edematosa intersticial y sin características de pseudoquiste. Criterios en el TC: ▶ Colección homogénea con densidad de líquido. ▶ Limitada por los planos fasciales peripancreáticos normales. ▶ Sin pared definida que encapsule la colección. ▶ Adyacente al páncreas (sin extensión intra pancreática).	<u>Pseudoquiste pancreático</u> Colección encapsulada de líquido con una pared inflamatoria bien definida, habitualmente extra pancreática, con necrosis mínima o ausente. Criterios en el TC: ▶ Bien delimitado, generalmente redondo u ovalado ▶ Densidad homogénea de líquido ▶ Sin componentes sólidos ▶ Pared bien definida, completamente encapsulada ▶ La maduración suele requerir >4 semanas tras el inicio de la pancreatitis aguda
Pancreatitis aguda necrosante	
<u>Colección necrótica aguda</u> Colección con cantidades variables de líquido y necrosis asociada a pancreatitis necrosante; la necrosis puede afectar al parénquima pancreático y/o a los tejidos peripancreáticos. Criterios en el TC: ▶ Ocurre únicamente en el contexto de pancreatitis necrosante aguda ▶ Densidad heterogénea y no líquida, de grado variable según la localización (algunas parecen homogéneas en fases iniciales) ▶ Sin pared definida que encapsule la colección ▶ Localización: intra pancreática y/o extra pancreática	<u>Necrosis encapsulada</u> Colección madura y encapsulada de necrosis pancreática y/o peripancreática con pared inflamatoria bien definida. Suele aparecer después de >4 semanas del inicio de la pancreatitis necrosante. Criterios en el TC: ▶ Heterogénea con componentes líquidos y sólidos, con distintos grados de tabicación (puede parecer homogénea en algunos casos) ▶ Pared bien definida y completamente encapsulada ▶ Localización: intra pancreática y/o extra pancreática ▶ La maduración suele requerir ≥ 4 semanas tras el inicio de la pancreatitis necrosante aguda

Adaptado de Banks y colaboradores. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-11².

La definición de fallo orgánico que se utiliza en la CRA² viene dada por la clasificación de Marshall modificada⁵ donde se define el fallo orgánico como:

- a) Insuficiencia renal, con creatinina $\geq 1,9$ mg/dL o > 170 μ mol/L
- b) Insuficiencia cardiovascular (presión arterial sistólica <90 mmHg a pesar de la fluidoterapia)
- c) Insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$)

En general, la mayor parte de las PA son leves, sin embargo, cerca de un tercio de los casos desarrollará una PA moderadamente grave o grave con un aumento importante de la morbilidad y la mortalidad⁶.

El desarrollo de complicaciones locales, más concretamente la colección aguda líquida, la colección necrótica aguda o la necrosis encapsulada, se asocia con un aumento de la morbimortalidad. Concretamente, la combinación de necrosis pancreática y peripancreática asocian el mayor riesgo de presentar fallo orgánico persistente y por tanto, mayor mortalidad. Además, la infección de la necrosis pancreática, un hecho que suele ocurrir en la segunda fase de la PA pasadas unas dos semanas del inicio del cuadro, asocia un retraso en el inicio de la ingesta oral, mayor estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), procedimientos invasivos, fallo orgánico persistente y mortalidad⁶.

En términos generales, la mortalidad en PA es cercana al 4%. Sin embargo, cuando hablamos de PA leve, en un estudio multicéntrico español, se observó que la mortalidad era de un 0.1% mientras que en aquellos pacientes con PA moderadamente grave ascendía hasta un 2.1% y se incrementaba hasta más de un 50% cuando los pacientes asociaban fallo de órgano persistente, es decir, en las PA graves⁶.

1.5 Etiología

Uno de los puntos clave en la PA, es la identificación de la etiología⁷. La correcta caracterización de la etiología es esencial, dado que, si se identifica la causa y se trata, su recurrencia disminuye con respecto a aquellas PA de causa desconocida (43% vs 15%)⁸. Las causas que pueden dar lugar a la inflamación de la glándula pancreática son múltiples, tal y como se puede ver en la **Tabla 3**⁷. La etiología más frecuente es la obstructiva debido a litiasis biliar (cerca de un 66% en España)⁶, seguida de la alcohólica y la idiopática (aunque esto puede cambiar relativamente según las series y áreas geográficas)⁹.



Tabla 3. Etiología de la pancreatitis aguda (acrónimo en inglés TO IMAGINE).

Categoría	Etiologías
T: Tóxica	Alcohol Tabaco Veneno de escorpión
O: Obstructiva	Litiasis biliar/barro biliar Tumores sólidos/quísticos Estenosis ductal post necrótica Malformaciones congénitas: páncreas divisum, unión pancreatobiliar anómala Disfunción del esfínter de Oddi Obstrucción duodenal/divertículo/quiste de duplicación Coledococoele/quiste de colédoco
I: Iatrogénica	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica Biopsia pancreática Cirugía Fármacos Díálisis
M: Metabólica	Hipertrigliceridemia
A: Autoinmune	Pancreatitis autoinmune tipo 1 y 2 Inhibidores de puntos de control inmunitario
G: Genética	PRSS-1 SPINK-1 CFTR CPA1 CASR CLDN2 CTRC
I: Infecciosa	Virus Bacterias Hongos Parásitos
N: Nadie lo sabe	Pancreatitis aguda idiopática
E: Endocrina	Hiperparatiroidismo primario (hipercalcemia)

Adaptado de Guilabert L. y colaboradores. Initial management of acute pancreatitis.

Gastroenterol Clin N Am. 54 (2025) 21-36⁷.

Para la correcta evaluación de la etiología en la PA, en las últimas guías de práctica clínica publicadas, se establecen unas pruebas mínimas a realizar durante el ingreso índice y unas pruebas diagnósticas de segundo nivel que se deberían realizar en caso de no hallar la causa¹⁰.

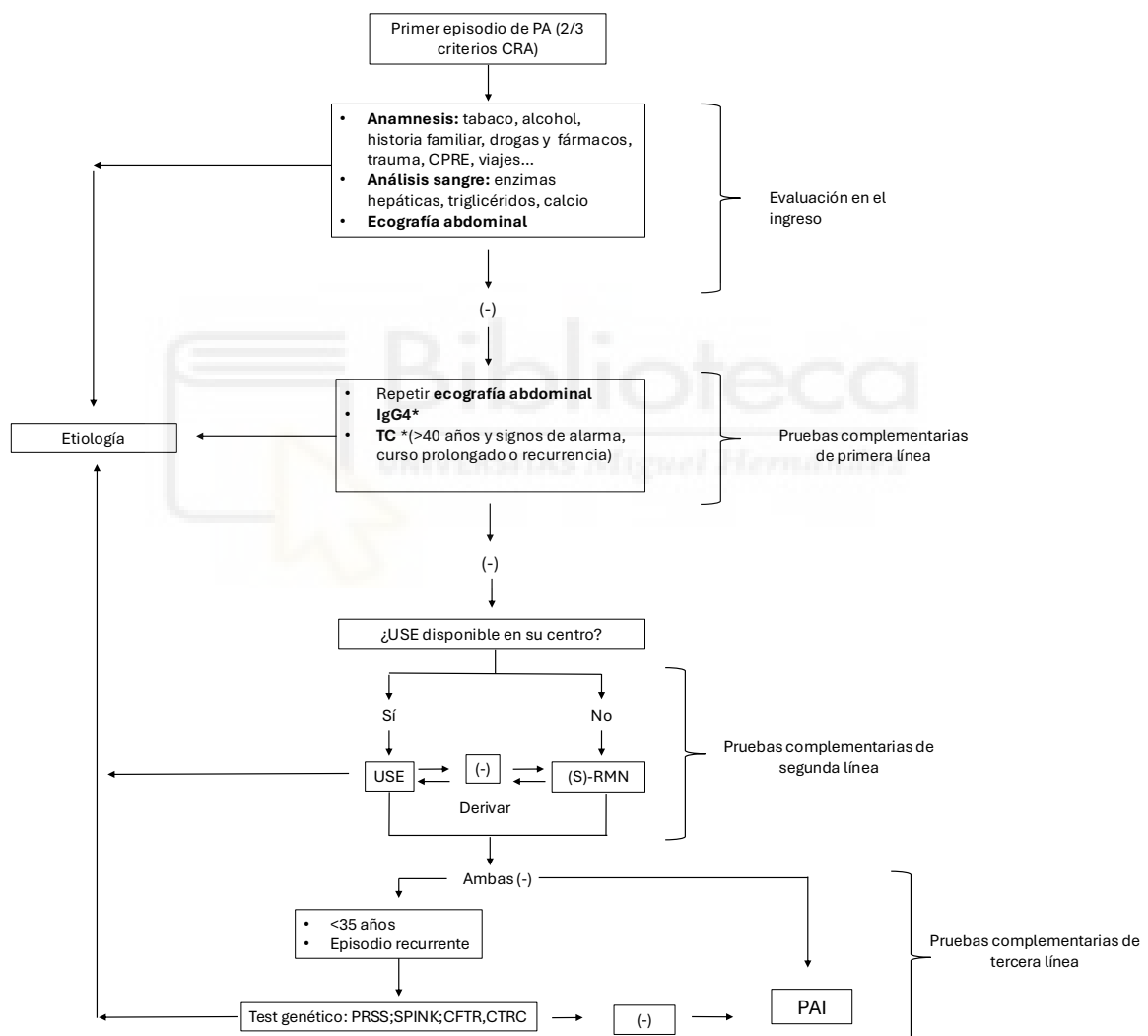
- a) Estudio durante el ingreso índice: adecuada anamnesis (consumo de alcohol, patología biliar, antecedentes familiares de enfermedad pancreática, fármacos, traumas, cirugías o procedimientos previos), un análisis de sangre (con enzimas hepáticas, triglicéridos y calcio) y una ecografía abdominal.
- b) Estudios a realizar tras la negatividad de los previos: repetición de la ecografía abdominal (suponiendo un aumento de la capacidad diagnóstica un 20%, pasando de un 60% a un 83% o incluso un 87% si las enzimas hepáticas están elevadas)^{8,11}; ultrasonografía endoscópica (USE) en caso de ser de nuevo la ecografía abdominal negativa; y RMN con colangio-RMN como complemento a la USE si esta también fuera negativa.

En caso de negatividad de todas las pruebas previas, estas guías también recomiendan la valoración de consejo y estudio genético, sobre todo ante pacientes jóvenes con pancreatitis aguda idiopática recurrente, dado que las mutaciones patogénicas en este pequeño subgrupo de pacientes, asciende a más del 60%¹².

Aunque la USE y la RMN son en muchas ocasiones complementarias, la USE se prioriza en las últimas guías¹⁰, sobre todo para el diagnóstico de litiasis biliares y pancreatitis crónica como causa de la PA dado que su capacidad diagnóstica supera la de la RMN¹³. La RMN en cambio, es algo mejor, sobre todo con secretina, para identificar alteraciones anatómicas.

De forma más gráfica, el algoritmo mostrado en la **Figura 1**, muestra de forma similar a las guías recientemente publicadas, el orden de las pruebas a realizar para valorar de forma exhaustiva las posibilidades etiológicas de la PA⁹.

Figura 1: Algoritmo para el diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda.



CRA: Clasificación Revisada de Atlanta; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PA: pancreatitis aguda; PAI: pancreatitis aguda idiopática; (s)- RMN: resonancia magnética nuclear con secretina; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

Adaptado de: Aronen, Guilabert y colaboradores. Idiopathic acute pancreatitis (IAP)—a review of the literature and algorithm proposed for the diagnostic work-up of IAP. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2024; 9.

1.6 Manejo inicial

Actualmente no existe un tratamiento específico para el tratamiento de la PA por lo que su manejo inicial se basa principalmente en el control de los síntomas y el soporte. Este se compone de cinco grandes pilares.

1.6.1 Fluidoterapia

Desde hace décadas se considera que la fluidoterapia forma parte del tratamiento esencial de la PA.

Estudios realizados en modelos animales de PA observaron que la necrosis pancreática se asociaba a una mayor hemoconcentración¹⁴⁻¹⁶. Esto llevó a teorizar que una mayor hemoconcentración podría comprometer el flujo sanguíneo que irrigaba la glándula pancreática y suponer una necrosis de esta. El uso de una fluidoterapia agresiva en la fase temprana, por tanto, podría evitar dicha hemoconcentración y disminuir la necrosis y la gravedad de la PA.

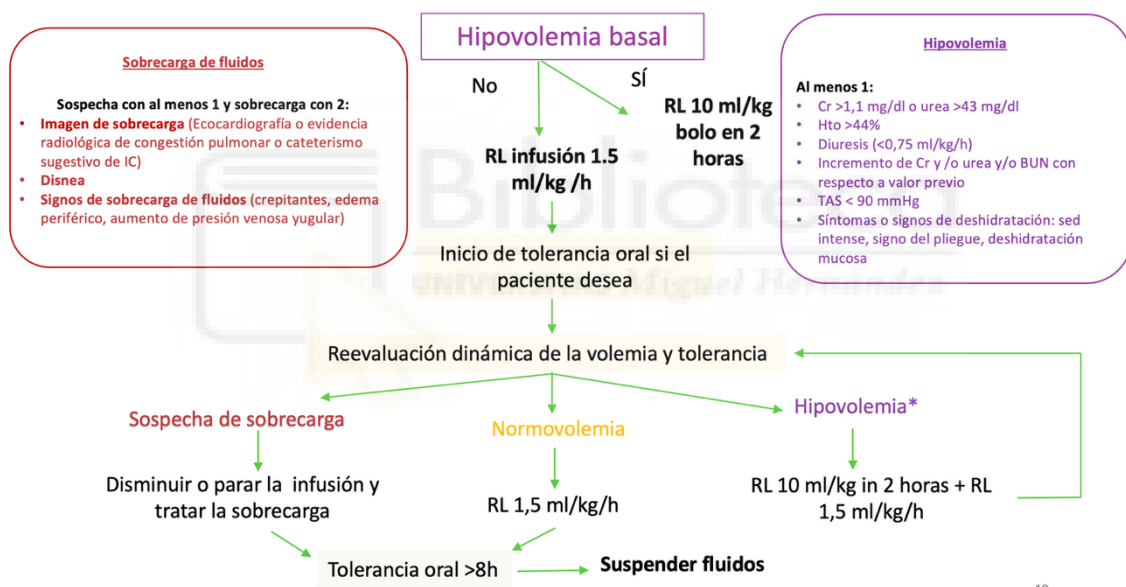
Estudios observacionales apoyaron esta teoría, mostrando que pacientes con PA necrosante presentaban también hematocritos más elevados¹⁷. Además, aquellos pacientes que fallecían por una PA, presentaban niveles de urea en sangre mayores (debido a una mayor hipovolemia y por tanto hemoconcentración) que aquellos pacientes que sobrevivían¹⁸. Asimismo, quienes recibían una mayor cantidad de fluidos durante las primeras horas de ingreso, presentaban una menor mortalidad¹⁹. Sin embargo, diferentes estudios de nuestro grupo no lograron observar esta mejoría con la administración de una fluidoterapia más agresiva^{20,21}.

Cuando analizamos los ensayos clínicos publicados sobre el uso de la fluidoterapia agresiva en PA, la evidencia es contradictoria. En dos ensayos clínicos realizados por el mismo grupo centrados en la PA grave, se observó que el uso de fluidoterapia agresiva en este subgrupo concreto de pacientes implicaba peores resultados clínicos ^{22,23}. En cambio, en aquellos pacientes en los que no presentaban SRIS al ingreso, es decir, en pacientes con predicción de PA leve, se observó una recuperación más rápida con fluidoterapia agresiva con respecto a moderada (3mL/kg/hora versus 1,5 mL/kg/hora)²⁴. Sin embargo, estos ensayos clínicos se llevaron a cabo en centros únicos, con tamaños muestrales relativamente pequeños y en poblaciones muy específicas. Además, los protocolos de fluidoterapia empleados eran diversos y, en algunos casos, demasiado complejos, lo que los aleja de la práctica clínica habitual. Cabe destacar que el único estudio con resultados positivos²⁴, utilizó como variable principal una medida compuesta y subrogada, la mejoría clínica a las 36 horas, definida de manera arbitraria.

En 2022, nuestro grupo publicó el estudio WATERFALL²⁵, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, internacional en el que se comparó el uso de fluidoterapia agresiva basada en Ringer Lactato (RL) (20 mL/kg en bolo a pasar en dos horas seguido de una infusión de 3 mL/kg/hora) con respecto a fluidoterapia moderada (un bolo de 10 mL/kg a pasar en dos horas, solo en el caso de presencia de hipovolemia, seguido de una infusión de 1,5 mL/kg/hora). La variable principal de eficacia en este ensayo era el desarrollo de PA moderadamente grave o grave a las 48 horas del ingreso. En el primer análisis interino, previsto al alcanzar un tercio de la muestra total programada, se observó que la variable principal de seguridad, la sobrecarga hídrica, estaba más presente en el grupo de fluidoterapia agresiva con respecto al de fluidoterapia moderada (21% vs 6%; $p<0,01$) sin haber en dicho análisis diferencias en la variable principal de eficacia (PA moderadamente grave o grave). Esto llevó a detener el ensayo de forma precoz y a la

recomendación del uso de fluidoterapia moderada basada en objetivos y con un ajuste dinámico según el estado volémico del paciente, tal y como se realizó en el ensayo (Figura 2), en diferentes guías clínicas^{10,26}. Sin embargo, cabe destacar que en el ensayo WATERFALL, la cantidad de fluidos administrada durante la estancia del paciente en el servicio de urgencias y hasta su aleatorización, pese a que se registraba, no venía determinada por el protocolo.

Figura 2: Algoritmo de manejo de fluidoterapia en pancreatitis aguda según el ensayo clínico WATERFALL²⁵.



BUN: nitrógeno ureico en sangre; Cr: creatinina; h: horas; Hto: hematocrito; Kg: kilogramos; ml: mililitros; mmHg: milímetros de mercurio; RL: Ringer Lactato; TAS: tensión arterial sistólica.

Adaptado de Guilabert L. y colaboradores. Initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am.*54 (2025) 21-36⁷ y en base al protocolo propuesto en WATERFALL²⁵.

Con respecto al tipo de fluido a administrar también existe controversia. Diferentes tipos de fluido se han estudiado en patología aguda. Los coloides son fluidos que contienen moléculas de mayor peso molecular, diseñados para permanecer en el espacio intravascular con mayor facilidad y evitar la extravasación de la volemia al tercer espacio. Sin embargo, no ha demostrado ser mejores que los cristaloides, e incluso parecen asociarse a mayores eventos adversos²⁷⁻²⁹

Con respecto a los cristaloides, los fluidos más estudiados en PA son el suero salino (SS) y el RL. El SS únicamente contiene agua y cloruro sódico al 0.9% (154 mEq/L de sodio y de cloro). En cambio, el RL, se considera una solución balanceada por asemejarse más en composición al plasma sanguíneo. Además de cloruro sódico en menor cuantía que el SS (130 mEq/L de sodio y 111 mEq/L de cloro), el RL contiene potasio (5,4 mEq/L), calcio (3,7 mEq/L) y lactato (28 mEq/L). El SS, debido a su composición, se asocia a mayor desarrollo de acidosis hiperclorémica³⁰ y el RL, en cambio, parece haber demostrado in vitro un poder antiinflamatorio asociado a la presencia del lactato como tampón³¹.

Existen diversos ensayos clínicos comparando el uso de RL y SS en PA. Metaanálisis de estos ensayos^{32,33} han mostrado que el RL se asociaba con menor desarrollo de PA moderadamente grave o grave, ingreso en UCI, infección de necrosis o mortalidad. Es por esto, que en las últimas guías¹⁰, se recomienda el uso de RL en PA. Sin embargo, los estudios individuales utilizados en estos metaanálisis son muy heterogéneos, con tamaños muestrales pequeños en su mayoría, de centros únicos y con resultados contradictorios. Además, no se valoraron variables de resultado principal con relevancia clínica. Por todo esto, las propias guías, animan a realizar ensayos clínicos multicéntricos para esclarecer si realmente el RL tiene un beneficio con respecto a otros cristaloides en la evolución de la PA¹⁰.

1.6.2 Manejo sintomático, tratamiento del dolor

Como se ha mencionado previamente, el dolor abdominal es el síntoma cardinal de la PA, por ello, el control analgésico constituye un pilar del tratamiento. Sin embargo, la evidencia específica es limitada y existen pocos ensayos clínicos aleatorizados de calidad, de modo que no puede proponerse una estrategia analgésica única y bien definida.

En la práctica clínica se emplean con frecuencia opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Diversos metaanálisis han mostrado que, durante las primeras 24 horas y en cuanto a la necesidad de analgesia de rescate, los opioides no superan a los AINEs^{34,35}. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado doble ciego publicado recientemente, que comparó buprenorfina frente a diclofenaco, observó mayor eficacia con buprenorfina con un perfil de eventos adversos similar³⁶.

La principal preocupación con respecto al uso de opioides incluye la posible depresión respiratoria, el estreñimiento en pacientes ya con tendencia al mismo dado el íleo producido por la propia inflamación y el riesgo de dependencia, así como su posible influencia en la gravedad de la PA³⁷, algo que no está claramente establecido. En una cohorte prospectiva, el uso de opioides más allá del día del ingreso o durante más de seis días se asoció con mayor gravedad; al tratarse de un estudio observacional, no puede inferirse causalidad y es posible que haya un sesgo de causalidad inversa³⁸. Por contraposición, la principal preocupación con respecto a los AINEs, son sus efectos adversos gastrointestinales y renales³⁵.

En general, la evidencia es heterogénea con dos ensayos que mostraron una similar eficacia de dos AINEs (diclofenaco y dexketoprofeno)^{39,40} con respecto a tramadol y otros

dos que mostraron una menor eficacia que pentazocina o buprenorfina^{36,41}. Dado que los diferentes AINEs y opioides presentan diferentes potencias analgésicas y perfiles de seguridad, no se puede concluir de forma genérica con respecto al grupo farmacológico per se, motivo por el cual las guías no dan una clara recomendación al respecto.

Otra opción válida es el metamizol y en algunos países, como España, se utiliza como tratamiento de primera línea por su mejor perfil gastrointestinal y cardiovascular⁴². Un estudio piloto de nuestro grupo sugirió que podría ser comparable o superior a la morfina en las primeras 48 horas para aliviar el dolor, si bien fue un trabajo con potencia limitada y se requieren estudios confirmatorios⁴³.

Otro grupo farmacológico interesante y en auge son los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), un ensayo reciente evaluó el parecoxib intravenoso durante 3 días seguido de celecoxib oral dos veces al día durante 7 días frente al tratamiento convencional. En el grupo con inhibidores de la COX-2, el dolor disminuyó más rápidamente, fue necesaria menos medicación de rescate y se observó un menor número de casos que evolucionaron a PA grave⁴⁴. Recientemente, un ensayo publicado, apoya también el uso de este grupo en pacientes con predicción de gravedad, habiendo demostrado también una disminución de la progresión a PA grave con parecoxib + imrecoxib con respecto a placebo⁴⁵.

La analgesia epidural es otro de los tratamientos que se usan en el contexto de la PA, aunque es cierto que su uso se circunscribe a escenarios de cuidado crítico, no es generalizable a todos los pacientes. Sin embargo, en este escenario concreto, ha mostrado una marcada reducción del dolor durante las primeras 24 horas en un metaanálisis de ensayos clínicos³⁴, aunque a las 48 horas su efecto fue similar al de los opioides, lo que sugiere un posible papel en el control inicial del dolor no controlado y una transición posterior a otras líneas terapéuticas. Además, se ha propuesto que pudiera asociarse a

menor mortalidad a los 30 días en pacientes en UCI, pero un ensayo clínico recientemente publicado no logró demostrar la mejoría en resultados clínicos ⁴⁶ por lo que todavía se requiere mayor evidencia con respecto a su uso.

La analgesia controlada por el paciente es habitual en el control del dolor postoperatorio, pero los datos en PA son escasos. Un estudio retrospectivo reciente no encontró beneficios de su uso en este escenario: se asoció a estancias hospitalarias más prolongadas, mayor tiempo hasta el inicio de la tolerancia a la nutrición enteral y más probabilidad de alta con opioides ⁴⁷. Sin embargo, se precisan ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su papel en PA, centrados en objetivos clínicamente relevantes y en el alivio del dolor medido mediante “Patient-Reported Outcomes Measure” (PROMs) (ver apartado 1.8). En este sentido, la escala PAN-PROMISE (**Figura 3**), es un PROM de siete síntomas, que ha sido desarrollado y validado por nuestro grupo para capturar de forma global la experiencia subjetiva de los pacientes con PA⁴⁸. Esta escala se propone también como una herramienta útil para valorar el impacto en ensayos clínicos de nuevas estrategias y tratamientos sobre los síntomas de la PA además de poder ser útil en la práctica clínica.

Figura 3: Escala PAN-PROMISE en su versión en español, un “Patient Reported Outcome” validado en pancreatitis aguda.



Centro: _____

Número de registro: _____

Fecha / días desde ingreso: _____ / _____

ESCALA DE SÍNTOMAS PAN-PROMISE

Este cuestionario debe ser contestado directamente por el paciente

Instrucciones

Por favor, indique para cada síntoma la mayor intensidad que ha tenido en las últimas 24 horas

La intensidad se puntúa entre 0 (ninguna) y 10 (máxima intensidad posible del síntoma)

Síntoma	Puntos (0 a 10)
Dolor , sobre todo localizado en abdomen, pecho o en la espalda	
Hinchazón abdominal (sensación de vientre lleno, exceso de gases)	
Dificultad para comer ; sensación de bloqueo del estómago	
Dificultad para ir al baño para hacer de vientre (estreñimiento, excesivo esfuerzo para hacer de vientre)	
Náuseas que pueden ir acompañadas de vómitos	
Sed	
Debilidad , falta de energía, cansancio, dificultad para moverse	

La escala PAN-PROMISE puede utilizarse libremente sin permiso de los autores.
Artículo original: de-Madaria E et al, Gut 2021: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320729>

1.6.3 Nutrición

Otro de los pilares fundamentales en el manejo inicial de la PA es el reinicio de la nutrición. Las recomendaciones actuales priorizan la realimentación oral temprana en la PA leve, por su seguridad y su asociación con una menor estancia hospitalaria y por tanto menos costes sin implicar esto un aumento de la intolerancia ni las complicaciones ^{49,50}. Además, se ha demostrado que no es necesario hacer una introducción progresiva, iniciando con dieta líquida clara, sino que se puede iniciar directamente con texturas blandas o sólidas una vez el paciente considere que puede iniciar la ingesta, siendo esto bien tolerado y acortando a su vez la hospitalización⁵⁰⁻⁵³.

En PA grave o con predicción de gravedad, un ensayo clínico comparó el inicio de la nutrición enteral naso-yeyunal en las primeras 24 h frente a una estrategia “a demanda” donde el paciente podía iniciar la tolerancia oral cuando se sintiera preparado para ello dentro de las primeras 72 horas y en caso de no tolerar, en ese momento, se iniciaba la nutrición enteral por sonda. Los resultados fueron similares entre ambos grupos, requiriendo el uso de sonda en el grupo “a demanda” solo en un 30% de los casos ⁵⁴. De este modo, se recomienda intentar la dieta oral durante las primeras 72 horas y reservar la nutrición enteral por sonda para quienes no la toleren tras 3–4 días^{54,55}.

En el caso de que se requiera el uso de sonda de alimentación, no se han observado diferencias entre la sonda naso-gástrica o la naso-yeyunal^{56,57}, aunque si no hay obstrucción al vaciado gástrico, por comodidad, es preferible el uso de la sonda -gástrica.

La nutrición parenteral debe reservarse para situaciones con contraindicación de la enteral o cuando esta no cubre los requerimientos calóricos del paciente dado que la nutrición enteral ha demostrado menores tasas de mortalidad y translocación bacteriana⁵⁸. En esos casos, la suplementación con L-glutamina podría reducir complicaciones y mortalidad

según un metaanálisis, aunque este presenta ciertas limitaciones y se requieren ensayos más rigurosos en el contexto de PA⁵⁹.

En conjunto, la evidencia de las últimas décadas ha desplazado la antigua noción de “reposo pancreático” estricto como eje del manejo nutricional, apoyando el inicio de la alimentación de forma temprana reservando la vía enteral por sonda y la vía parenteral a situaciones en las que son realmente necesarias.

1.6.4 Antibioterapia, antifúngicos y probióticos

La pauta general en la PA es restringir los antibióticos a situaciones con infección probable o demostrada (colangitis aguda, infección o sospecha de infección de necrosis...)¹⁰. Por el contrario, en casos de necrosis estéril o de predicción de gravedad sin una sospecha clara de infección, la profilaxis antibiótica no aporta beneficio: varios metaanálisis han fracasado a la hora de intentar demostrar una reducción de la infección de necrosis o de otros parámetros ⁶⁰. Pese a ello, el uso en práctica clínica de la antibioterapia está bastante extendido, aunque es muy variable (31–81%) ⁶¹.

En el contexto de la PA, el verdadero reto es aquel paciente con datos de inflamación sistémica, dado que se asemeja mucho a un cuadro infeccioso. Recientemente un ensayo clínico unicéntrico⁶² comparó una estrategia guiada por procalcitonina con respecto al juicio clínico a la hora del inicio de la antibioterapia. El uso de la procalcitonina logró reducir significativamente el uso de antibióticos sin que aumentaran las tasas de eventos adversos o infecciones, aunque esta evidencia es más sólida en formas leves que en moderadas-graves. En caso de dudas, por tanto, en PA leves, se puede guiar el inicio de la antibioterapia por procalcitonina. Los antibióticos recomendados son aquellos con buena penetrancia en tejido pancreático o colecciones como los carbapenémicos, el

ciprofloxacino en combinación con el metronidazol y cefalosporinas a altas dosis, aunque siempre teniendo en cuenta la sensibilidad y resistencias locales¹⁰.

Con respecto al tratamiento antifúngico, tampoco se recomienda su uso de manera profiláctica y se recomienda su uso en infección confirmada con una equinocandina¹⁰. En general estos pacientes pueden alcanzar tasas de candidiasis invasiva en un 18% cuando requiere ingreso en UCI y hasta un 27% de las necrosis encapsuladas infectadas pueden presentar infección fúngica asociada⁶³⁻⁶⁵.

El uso de probióticos no está recomendado: el ensayo PROPATRIA mostró mayor mortalidad en el grupo probiótico sin reducción de infecciones ⁶⁶.

[1.6.5 Papel de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica \(CPRE\)](#)

Las litiasis biliares constituyen la causa principal de la PA, habitualmente por impactación de esta en el colédoco. Cuando esta obstrucción se acompaña de colangitis aguda, la indicación en diversas guías clínicas ^{10,67,68} es realizar una CPRE urgente (en menos de 24 horas) dado que esta estrategia se asocia a menor mortalidad intrahospitalaria y a 30 días, menor fallo orgánico y una estancia hospitalaria más reducida⁶⁹⁻⁷¹.

Fuera del contexto de la colangitis, el papel de la CPRE en PA ha sido motivo de controversia durante décadas. Los primeros ensayos clínicos apuntaban a un beneficio de la CPRE precoz, si bien estos se realizaron en poblaciones heterogéneas y con objetivos también heterogéneos⁷²⁻⁷⁴. En cambio, tres ensayos clínicos aleatorizados en pacientes sin colangitis no mostraron mejoría clínica con la CPRE urgente frente al manejo conservador⁷⁵⁻⁷⁷. Incluso en enfermos seleccionados con PA y coledocolitiasis

demostrada por USE y tratados después con CPRE, la intervención en menos de 24 horas no redujo complicaciones mayores ni mortalidad respecto a la estrategia conservadora⁷⁸.

En síntesis, existe consenso en indicar CPRE urgente únicamente cuando la PA coexiste con colangitis aguda. En los demás escenarios, los datos no avalan su uso de manera sistemática.

1.7 Predicción de gravedad en PA

Tras confirmar la PA, la prioridad en estos pacientes es monitorizar de forma estrecha y estratificar precozmente el riesgo de evolución a formas moderadamente graves o graves, para orientar el tratamiento inicial y la estrategia posterior. Diversos factores individuales se han asociado a peor pronóstico, entre los que destacan la obesidad^{6,79}, la edad avanzada (>65 años)⁷⁹ y la comorbilidad (Índice de Comorbilidad de Charlson⁸⁰ > 3)⁶. Además, datos analíticos como la hipertrigliceridemia^{79,81}, valores elevados de urea¹⁸, de hematocrito¹⁷, la proteína C reactiva (PCR)^{81,82}, la procalcitonina^{82,83}, la interleukina (IL)-6^{82,84} o la ratio neutrófilos-linfocitos⁸⁵, la glucemia⁸⁵, el dímero-D⁸⁶ y el calcio⁸⁷ se han relacionado con la PA grave.

Numerosos estudios a lo largo de los últimos años han intentado encontrar escalas o marcadores que permitan ayudar a la predicción de la gravedad en la PA, para así poder anticiparnos y optimizar la vigilancia y el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, los resultados no son óptimos.

Las escalas Ranson, APACHE II, SRIS y el bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP), entre otras, fueron diseñadas con el objetivo de anticipar la gravedad⁸⁸⁻⁹¹. En la práctica, conviene priorizar herramientas simples y validadas como

el SRIS y el BISAP (la ausencia de SRIS en las primeras 24 h ofrece un alto valor predictivo negativo⁹⁰⁻⁹², mientras que un BISAP ≥ 3 se asocia con mayor mortalidad⁹¹).

En la última guía de la International Association of Pancreatology se recomienda el uso del SRIS al ingreso y a las 48 horas, solo o en combinación con la PCR y la IL-6¹⁰.

Pese a esto, se debe saber que ninguna de estas escalas ha demostrado una superioridad consistente frente a las demás y, en conjunto, su valor predictivo positivo es bajo⁹³.

Además, la mayoría de ellas no consideran la perspectiva del paciente en su valoración.

1.8 Patient Reported Outcome Measure Scores

Los PROMs son instrumentos validados que los pacientes cumplimentan directamente para reflejar su estado de salud, sin mediación ni interpretación por parte del clínico^{94,95}.

En los últimos años su uso se ha difundido por su capacidad de acercar la perspectiva del paciente a la del profesional y reducir la brecha entre ambos,⁹⁶ dado que existe evidencia de que en muchas ocasiones lo que el profesional sanitario considera más relevante de una patología difiere de lo que es más relevante para el paciente^{48,97,98}.

En la práctica, los PROMs permiten seguir la evolución individual mediante la recogida directa de síntomas y experiencia del paciente⁹⁹. Esta información se puede emplear para ajustar el tratamiento, con el objetivo de mejorar resultados, potenciar la adherencia y conseguir aumentar la satisfacción del paciente con su patología y con el sistema sanitario^{95,96,100,101}. Tradicionalmente los PROMs se han diseñado para condiciones crónicas o procesos quirúrgicos y es menos frecuente su diseño y validación en enfermedades agudas. Por otro lado, los PROMs están cobrando importancia como herramienta para definir objetivos en ensayos clínicos⁹⁴.

En el contexto de la PA, donde las variables consideradas como “fuertes” tienen una incidencia escasa (mortalidad, infección de necrosis, fallo orgánico...), los estudios y ensayos clínicos en muchas ocasiones utilizan variables “débiles” o subrogadas, como pueden ser el SRIS o la PCR. Estas variables hacen que el tamaño muestral requerido de los ensayos sea menor, haciendo que los estudios sean factibles; pero a su vez, los resultados obtenidos tienen una menor relevancia clínica y para el paciente.

Los sistemas sanitarios que aspiran a una atención coordinada centrada en el paciente deberían medir de forma sistemática la satisfacción de los mismos con los servicios de salud (experiencia reportada por el paciente) y los resultados asociados (PROMs) ¹⁰². En consecuencia, los estudios que evalúen la eficacia de tratamientos para la PA deberían incluir PROMs dentro de sus objetivos.

Es por este motivo que nuestro grupo diseñó y validó, como se ha comentado anteriormente, la escala PAN-PROMISE (**Figura 3**), el primer PROM en PA. Este estudio concluyó que la escala podría ser una herramienta útil para su uso en ensayos clínicos y valorar el bienestar del paciente tanto durante el ingreso como durante el seguimiento. A raíz de la publicación, este PROM ha sido utilizado en estudios relacionados con la PA post-CPRE en el ámbito endoscópico¹⁰³ y también en el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico WATERFALL²⁵ como objetivo secundario para medir el bienestar del paciente en las diferentes visitas programadas. Sin embargo, pese a que se usó en este ensayo, hasta la fecha no se ha comprobado su validez como objetivo secundario y su relación con variables clínicas relevantes en el escenario para el que fue diseñado.



2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 Artículo 1

2.1.1 Justificación

Las definiciones consensuadas de gravedad en la PA se establecieron en 1993 y se actualizaron en 2013. La Clasificación de Atlanta de 1993⁴ distinguía dos categorías: leve (sin complicaciones) y grave (con complicaciones locales o con fallo orgánico) e incluía como fallo orgánico la insuficiencia respiratoria, renal y circulatoria, así como la hemorragia digestiva >500 mL. En 2013, la CRA² excluyó la hemorragia digestiva del concepto de fallo orgánico en la PA grave e incorporó un sistema de puntuación validado (la clasificación de Marshall modificada⁵) y pasó a definir tres grados de gravedad: leve, moderadamente grave (complicaciones locales, sistémicas o fallo orgánico transitorio ≤ 48 h) y grave (fallo orgánico persistente >48 h). Los tipos de fallo orgánico reconocidos fueron el renal, el respiratorio y el circulatorio que son los que se han referido también a lo largo de esta tesis.

La alteración del nivel de conciencia también se ha asociado a mayor mortalidad en escalas pronósticas validadas en PA como la escala BISAP⁹¹. En la actualidad, se está trabajando en una nueva revisión de las definiciones de gravedad para actualizar de nuevo la CRA², dado que existen dudas de si otros parámetros pueden asociarse también con mayores tasas de mortalidad. En este estudio analizamos la asociación independiente de la hemorragia digestiva y de la alteración del nivel de conciencia con la morbimortalidad en la PA.

2.1.2 Hipótesis

La hemorragia digestiva y la alteración del nivel de conciencia en pacientes con PA se asocian a una mayor morbimortalidad de la enfermedad.

2.2 Artículo 2

2.2.1 Justificación

Tal y como se comentaba en la introducción, en la PA, objetivos como el fallo orgánico persistente, la necrosis infectada o la mortalidad se emplean como indicadores de gravedad¹⁰⁴. Sin embargo, su baja frecuencia limita los ensayos: en una cohorte prospectiva reciente publicada por nuestro grupo, las tasas fueron del 7 %, 4 % y 4 %, respectivamente⁶. Este bajo número de eventos en variables de resultado categóricas obliga, por lo general, a tamaños muestrales grandes y poco viables para demostrar el efecto de una intervención.

A ello se suma que la perspectiva del paciente rara vez se incorpora en los ensayos de PA, en contra de las recomendaciones actuales de la Food and Drug Administration y otros organismos que promueven una atención centrada en el paciente^{95,105}. De hecho, lo que los pacientes consideran más limitante para su calidad de vida puede no coincidir con las prioridades de los investigadores⁹⁵, algo ya documentado específicamente en PA⁴⁸. En este contexto, los PROM han cobrado protagonismo y se emplean cada vez más en ensayos clínicos^{94,100,105}.

En 2020 se propuso un PROM específico para los síntomas de PA, la escala PAN-PROMISE (**Figura 3**), concebida como una escala que se podría usar como objetivo en investigación, en particular para ensayos clínicos. Su desarrollo incorporó la opinión de pacientes y profesionales con experiencia en PA y, posteriormente, fue validada en una cohorte prospectiva multicéntrica internacional con participación de hospitales de 15 países⁴⁸. Desde entonces, PAN-PROMISE se ha utilizado como objetivo secundario en diversos ensayos: el ensayo WATERFALL¹⁰⁶, el ensayo WATERLAND (artículo 4¹⁰⁷ y 5 de esta tesis) y en una cohorte prospectiva¹⁰⁸. Sin embargo, pese a que se propuso como

una herramienta adecuada y un posible objetivo en estudios en PA, hasta el momento no ha sido validada en el contexto de un ensayo clínico, que es para lo que fue diseñada.

[2.2.2 Hipótesis](#)

La hipótesis que defiende este estudio es que la escala PAN-PROMISE, un PROM centrado en los síntomas de la PA, se correlaciona con la gravedad y que por ello, podría ser utilizada como variable objetivo en ensayos clínicos en PA, favoreciendo el uso de muestras más pequeñas y más asequibles, sin perder la pertinencia clínica y la perspectiva del paciente.

[2.3 Artículo 3](#)

[2.3.1 Justificación](#)

Desde finales de los años noventa, la fluidoterapia agresiva se ha considerado un pilar del manejo inicial de la PA, aunque la base empírica que la respalda es limitada¹⁷. El ensayo multicéntrico y aleatorizado WATERFALL²⁵, que comparó una estrategia agresiva basada en RL frente a una reanimación moderada guiada por objetivos, mostró que la pauta agresiva aumentaba el riesgo de sobrecarga hídrica sin mejoras en los resultados de eficacia. En dicho estudio, los pacientes podían incluirse hasta 8 horas tras el diagnóstico de la PA; por tanto, entre la llegada al servicio de urgencias y la aleatorización pudieron recibir volúmenes variables de fluidoterapia. El volumen administrado en urgencias antes de la inclusión no estaba protocolizado en el ensayo y quedó a criterio del facultativo responsable¹⁰⁹. Por tanto, el papel de la fluidoterapia en la fase más precoz de la enfermedad, es decir, en la fase de rescate de la fluidoterapia, y el posible beneficio o los posibles efectos adversos de un elevado volumen en este momento no han sido estudiados en la PA.

2.3.2 Hipótesis

Una resucitación agresiva en las primeras horas de evolución de la PA puede evitar la hipovolemia y disminuir la evolución a una PA moderadamente grave o grave.

2.4 Artículo 4 y 5

En estos dos artículos la justificación y la hipótesis se expresarán juntos, dado que el “Artículo 4” se corresponde con el protocolo publicado del ensayo clínico WATERLAND y el “Artículo 5” con los resultados en revisión y pendientes de publicar del mismo.

2.4.1 Justificación

La evidencia publicada sobre el tipo de fluidoterapia que se debe administrar en la PA es contradictoria tal y como se ha comentado en el punto 1.6.1 de la “Introducción”. Los coloides no parecen aportar beneficio²⁷⁻²⁹ y entre los cristaloideos, todavía no está claro si el RL frente al SS ofrece mayores beneficios en el contexto de la PA.

El RL parece asociar menor SRIS^{30,110}, que a su vez se asocia a la gravedad de la PA, y también una menor PCR³¹, marcador también vinculado con la gravedad de la PA. Esto parece estar en relación con la presencia del lactato como tampón, aunque solo ha podido valorarse in vitro³¹. Sin embargo, también existen ensayos donde esta disminución de la inflamación no se ha conseguido demostrar¹¹¹. Por otro lado, el SS, debido a que no se trata de una solución balanceada y a su composición específica, se asocia a un mayor riesgo de acidosis hiperclorémica¹¹².

En patologías diversas, ensayos comparativos entre soluciones balanceadas (RL o Plasma-Lyte) con respecto al SS también han mostrado evidencia contradictoria. En un ensayo, se sugirió un mayor riesgo de fracaso renal con SS¹¹³, pero dos ensayos que

comparaban Plasma-Lyte (solución balanceada que no contiene lactato) con respecto a SS en pacientes críticos, no se mostró beneficio del uso de la solución balanceada^{114,115}.

Metaanálisis de ensayos clínicos³² han mostrado que el RL se asocia a una disminución del desarrollo de PA moderadamente grave o grave. Sin embargo, ninguno de los ensayos incluidos, que además son muy heterogéneos, ha tenido como variable de resultado principal el desarrollo de la PA moderadamente grave o grave.

Pese a que la evidencia actual en PA parece apoyar el uso del RL por disminuir la inflamación y poder esto tener una repercusión en el curso clínico de la misma, y así se recomienda en las últimas guías¹⁰. estas también reconocen la necesidad de realizar un ensayo evaluando como objetivo principal el desarrollo de PA moderadamente grave o grave, motivo por el que se plantea el ensayo clínico WATERLAND.

[2.4.2 Hipótesis](#)

La hipótesis del estudio es que la fluidoterapia basada en RL se asocia a una menor incidencia de PA moderadamente grave o grave con respecto a la fluidoterapia basada en SS.

3.OBJETIVOS



3.1 General

Profundizar en el conocimiento sobre el manejo inicial de la PA, la influencia de los síntomas en su evolución desde la perspectiva del paciente y plantearnos la adecuada definición de la gravedad de la enfermedad.

3.2 Artículo 1

El objetivo general de este estudio fue valorar si la hemorragia digestiva, previamente considerada dentro de los criterios para definir la PA grave en la clasificación de Atlanta de 1993, y la alteración del nivel de conciencia se asociaban con una mayor morbimortalidad.

3.2.1 Objetivo primario

El objetivo primario del estudio fue evaluar si la hemorragia digestiva (>500 mL) y la alteración del nivel de conciencia (escala de coma de Glasgow < 15 puntos) se asociaban a una mayor mortalidad en la PA.

3.2.2 Objetivos secundarios

Se evaluó la relación de la hemorragia digestiva y la alteración del nivel de conciencia con respecto a:

- Retraso en el inicio de la tolerancia oral (>3,5 días de ingreso, tercer cuartil)
- Necesidad de procedimiento invasivo
- Ingreso en UCI
- Estancia hospitalaria prolongada (>11,5 días, tercer cuartil)

3.3 Artículo 2

El objetivo de este estudio ancilar del ensayo WATERFALL¹⁰⁶ fue evaluar el funcionamiento de la escala PAN-PROMISE dentro de un ensayo multicéntrico de gran tamaño y, con ello, validar la herramienta en el entorno para el que fue diseñada.

3.3.1 Objetivo primario

El objetivo primario de este estudio fue correlacionar la puntuación de la escala PAN-PROMISE obtenida en el momento de la inclusión del ensayo, a las 24, 48 y 72 horas con la gravedad de la PA. Por un lado, con la gravedad en tres categorías (leve, moderadamente grave o grave) y por otro con el desarrollo de PA moderadamente grave o grave según la CRA², que a su vez fue el objetivo de eficacia principal del ensayo WATERFALL²⁵.

3.3.2 Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios se planteó el correlacionar la puntuación de esta escala de forma basal, a las 24, 48 y 72 horas con:

- a) Necrosis pancreática y/o peripancreática
- b) Necrosis pancreática infectada
- c) Ingreso en UCI
- d) Fallo orgánico persistente (fallo orgánico de más de 48 horas)
- e) Estancia hospitalaria prolongada
- f) Mortalidad

Otro objetivo secundario fue la comparación del PAN-PROMISE basal con el BISAP basal, escala clínica de uso extendido para la predicción temprana de gravedad⁹¹.

3.4 Artículo 3

El objetivo de este artículo fue el de explorar el papel del volumen de la fluidoterapia en la fase más precoz de la enfermedad, ajustada por peso (mL/kg), sobre los resultados de eficacia y seguridad de los pacientes del ensayo WATERFALL²⁵.

3.4.1 Objetivo primario

El objetivo principal de eficacia fue el desarrollo de PA moderadamente grave o grave según la CRA². El objetivo principal de seguridad fue el desarrollo de sobrecarga hídrica durante la hospitalización. Estos criterios habían sido definidos previamente a la realización del ensayo¹⁰⁹.

3.4.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios de eficacia fueron:

- a) El desarrollo de complicaciones locales según la CRA²
- b) La necrosis pancreática infectada según la CRA²
- c) El fallo orgánico definido según la CRA²
- d) El ingreso en UCI
- e) La mortalidad intrahospitalaria
- f) La intensidad de los síntomas al finalizar la fluidoterapia en urgencias (momento que coincidió con la aleatorización del ensayo)
- g) La intensidad de los síntomas a las 24 horas de la aleatorización

La intensidad de los síntomas se midió con la escala PAN-PROMISE y se clasificó como baja ($\leq$ mediana de PAN-PROMISE) o alta ($>$ mediana).

Como objetivos secundarios de seguridad se analizaron el desarrollo de las variables específicas que conformaban la variable combinada de sobrecarga (signos, síntomas y hallazgos de imagen), definida por el ensayo WATERFALL²⁵.

3.5 Artículo 4 y 5

De igual forma que en la “Justificación e hipótesis” de los artículos 4 y 5, se presentan los objetivos del ensayo WATERLAND de forma conjunta, dado que están reportados tanto en el protocolo publicado (Artículo 4) como en los resultados del ensayo (Artículo 5).

El objetivo general fue valorar si la fluidoterapia con RL reducía la gravedad de la PA con respecto al SS.

3.5.1 Objetivo primario

El objetivo primario fue el desarrollo de PA moderadamente grave o grave definida según la CRA² a los 30 días de la inclusión en el ensayo.

3.5.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios se dividieron en objetivos secundarios de eficacia y objetivos secundarios de seguridad.

Como objetivos secundarios de eficacia se definieron los siguientes:

- La presencia de complicaciones locales a los 30 días.
- El desarrollo de PA necrosante en los 30 días tras el ingreso: PA con patrón hipocaptante tras la administración de contraste en la glándula pancreática o en la grasa peripancreática².
- La presencia de necrosis pancreática infectada en los 30 días tras el ingreso: gas extraluminal en los tejidos pancreáticos y/o peripancreáticos en la TC; o cuando

una muestra de la colección/necrosis contiene pus o resulta positiva para bacterias y/o hongos en la tinción de Gram o en el cultivo².

- SRIS a las 24 horas y a las 48 horas: dos o más de los siguientes criterios: recuento de leucocitos $<4.000/\text{mm}^3$ o $>12.000/\text{mm}^3$, una frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o una presión parcial de dióxido de carbono <32 mmHg, o una temperatura corporal <36 °C o >38 °C.
- Número de criterios SRIS a las 24 y a las 48 horas.
- La puntuación en la escala PAN-PROMISE, medida a las 24 y a las 48 horas.
- El tiempo hasta la tolerancia oral en horas.
- La necesidad de procedimientos invasivos durante los 30 días siguientes al ingreso: toracocentesis por derrame pleural inducido por pancreatitis, drenaje percutáneo y/o endoscópico de colecciones líquidas pancreáticas o peripancreáticas o de la necrosis, necrosectomía endoscópica o quirúrgica, CPRE por rotura del colédoco, ictericia causada por compresión del colédoco y/o fuga del conducto pancreático principal.
- Necesidad de soporte nutricional en los 30 días tras el ingreso: por sonda nasogástrica, naso-yeyunal o nutrición parenteral.
- Complicación sistémica en los 30 días tras el ingreso.
- Cualquier tipo de fallo orgánico en los 30 días tras el ingreso (definido en base al objetivo primario) y los diferentes fallos orgánicos (renal, respiratorio o cardiovascular) valorados de forma independiente.
- Fallo orgánico persistente en los 30 días tras el ingreso.
- Shock.
- Mortalidad en los 30 días tras el ingreso.

- Estancia hospitalaria en días en los 30 días tras el ingreso (incluye días de reingresos en relación con la PA).
- PCR a las 48 horas en mg/dL.
- Hipovolemia a la aleatorización y a las 24 y 48 horas en base a los criterios utilizados en WATERFALL²⁵ (**Figura 3**).

Como objetivos secundarios de seguridad se definieron los siguientes:

- Sobrecarga hídrica desde la aleatorización hasta las 72 horas, con base a los criterios utilizados en WATERFALL²⁵ (**Figura 3**).
- Daño renal agudo, a las 24 y 48 horas desde la aleatorización según la clasificación de KDIGO,¹¹⁶ definido como un aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en 48 h o ≥ 50 % en 7 días, o diuresis $< 0,5$ mL/kg/h durante > 6 h.
- Hiperpotasemia a las 24 y 48 horas desde la aleatorización (potasio sérico > 5 mEq/L).
- Hipercalcemia a las 24 y 48 horas desde la aleatorización (calcio sérico corregido por proteínas $> 10,5$ mg/dL o $2,62$ mmol/L).
- Hipercloremia a las 24 y 48 horas desde la aleatorización (cloro venoso > 106 mEq/L).
- Acidosis a las 24 y 48 horas desde la aleatorización ($\text{pH} < 7,35$).
- Acidosis hiperclorémica a las 24 y 48 horas desde la aleatorización ($\text{pH} < 7,35$ + cloro venoso > 106 mEq/L).
- Variable de seguridad compuesta: requiere al menos alguna de las anteriores.



4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Artículo 1

4.1.1 Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo de la cohorte prospectiva del estudio ATLANTIS⁶, un estudio multicéntrico español que involucró a 23 centros, cuyo objetivo fue validar la clasificación de Atlanta⁴, la CRA² y la clasificación basada en determinantes clínicos¹¹⁷.

4.1.2 Población

La población de este estudio incluyó a todos los pacientes de la cohorte ATLANTIS que tenían datos sobre la hemorragia digestiva y la escala de coma de Glasgow recogidos al ingreso.

Los criterios de inclusión de la base prospectiva fueron: pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de PA (con al menos dos de los tres criterios: dolor típico, elevación de la amilasa o de la lipasa en sangre tres veces o más por encima del valor normal y/o una prueba de imagen con hallazgos compatibles con PA). Se excluyeron los pacientes con pancreatitis crónica (calcificaciones pancreáticas y/o dilatación del conducto pancreático principal).

4.1.3 Definiciones y variables

La variable hemorragia digestiva se definió según la clasificación de Atlanta clásica de 1993⁴, como hemorragia digestiva > 500 mL. No se consideró hemorragia el sangrado confinado a compartimentos internos sin evidencia de afectación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, hemorragia hacia una colección peripancreática o

procedente de un pseudoaneurisma. Solo se clasificó como hemorragia digestiva alta o baja aquella hemorragia manifiesta una pérdida sanguínea estimada superior a 500 mL.

La alteración del nivel de conciencia se definió con una escala de coma de Glasgow < 15 puntos.

La variable de resultado principal del estudio fue la mortalidad. En este caso concreto se refiere a la mortalidad intrahospitalaria. La definición de todas las variables del artículo en inglés se encuentra en el material suplementario también adjunto en la tesis (Anexo I).

Las variables secundarias fueron:

- Complicaciones locales: colecciones agudas de líquido peripancreático, colecciones necróticas agudas, pseudoquistes, necrosis encapsulada, obstrucción al vaciado gástrico, trombosis esplénica o portal o necrosis colónica².
- Necrosis pancreática o peripancreática: patrón hipocaptante tras la administración de contraste en la glándula pancreática o en la grasa peripancreática².
- Necrosis pancreática infectada: gas extraluminal en los tejidos pancreáticos y/o peripancreáticos en la TC; o cuando una muestra de la colección/necrosis contiene pus o resulta positiva para bacterias y/o hongos en la tinción de Gram o en el cultivo².
- Fallo orgánico: según la clasificación modificada de Marshall⁵): insuficiencia renal, con creatinina $\geq 1,9$ mg/dL o > 170 $\mu\text{mol/L}$, insuficiencia cardiovascular (presión arterial sistólica < 90 mmHg a pesar de la fluidoterapia) e insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$)
- Fallo orgánico persistente (fallo orgánico de más de 48 horas): (según la clasificación modificada de Marshall⁵): insuficiencia renal, con creatinina $\geq 1,9$ mg/dL o > 170 $\mu\text{mol/L}$, insuficiencia cardiovascular (presión arterial sistólica < 90 mmHg a pesar de la fluidoterapia) e insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$)

- Retraso en el inicio de la tolerancia oral: inicio de la tolerancia más allá del tercer cuartil de los días que tardó la población a estudio en iniciar la tolerancia, que fue de 3,5 días.
- Necesidad de procedimiento invasivo: de acuerdo al estudio ATLANTIS⁶, se consideraron procedimientos invasivos aquellos dirigidos a tratar las consecuencias directas de la inflamación pancreática o la infección de colecciones pancreáticas: toracocentesis, colocación endoscópica de prótesis por disrupción del conducto de Wirsung, drenaje y/o necrosectomía endoscópica, drenaje percutáneo y/o cirugía. El tratamiento invasivo de problemas colaterales (coledocolitiasis, colangitis por litiasis biliar, colecistitis aguda) no se incluyó en esta variable de resultado.
- Estancia hospitalaria prolongada: definida como aquella estancia que supera el tercer cuartil de la estancia de la población a estudio, que se corresponde en este caso con 11,5 días.
- Ingreso en UCI
- Gravedad según la CRA²: leve, moderadamente grave o grave.

Como variables explicativas se recogieron las siguientes:

- Sexo: hombre/mujer
- Edad en años
- Etiología: biliar, alcohólica, idiopática u otras
- Índice de comorbilidad de Charlson⁸⁰
- BISAP basal: La escala BISAP se calcula con cinco ítems valorados durante las primeras 24 horas de ingreso: nitrógeno ureico (BUN) >25 mg/dL, alteración del nivel de conciencia (definida como Glasgow <15), presencia de SRIS, edad >60 años y derrame pleural. Cada uno de estos ítems da un punto.

4.1.4 Análisis estadístico

En este análisis retrospectivo a partir de la base de datos prospectiva ATLANTIS⁶, las variables cualitativas se resumieron como recuentos y porcentajes y las cuantitativas como media $\pm$ desviación estándar (DE) cuando siguieron distribución normal o como mediana y rango intercuartílico (RIC) cuando no lo hicieron. La normalidad se comprobó con la prueba de Shapiro–Wilk.

La asociación de la hemorragia digestiva y de la alteración del nivel de conciencia con las características basales y los diferentes objetivos se evaluó inicialmente con el test de chi-cuadrado (aplicando la corrección de Yates cuando fue necesario) y, a continuación, mediante regresión logística binaria para estimar la OR en el análisis bivalente y OR ajustada en el multivalente.

El Modelo 1 del análisis multivalente incluyó la hemorragia digestiva, la alteración del nivel de conciencia y el Índice de Comorbilidad de Charlson⁸⁰ (que integra edad y comorbilidad) y los tres tipos de fallo orgánico definidos por la CRA² (renal, respiratorio y cardiovascular), sin importar su duración. El Modelo 2 incorporó la hemorragia digestiva, la alteración del nivel de conciencia, el Índice de Comorbilidad de Charlson⁸⁰ y el fallo orgánico persistente, y el Modelo 3, añadió las complicaciones locales.

4.1.5 Aspectos éticos

Este estudio cumple las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 2013¹¹⁸ y fue aprobado por el Comité Ético central (Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Dr. Balmis), así como por los comités éticos locales de cada centro participante. La participación inicial requirió el consentimiento informado

del paciente o de un familiar. El análisis post hoc como tal no requería una nueva firma de consentimiento informado al ser esto un análisis retrospectivo, por lo que contaba con la exención de este requisito.

La redacción y presentación del estudio siguieron las directrices STROBE para investigación observacional¹¹⁹.

4.2 Artículo 2

4.2.1 Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo (post hoc) sobre la cohorte del estudio WATERFALL, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico internacional de superioridad en el que se comparaba la fluidoterapia agresiva con la moderada en PA.

4.2.2 Población

Los pacientes del ensayo clínico WATERFALL con los criterios de inclusión y exclusión de los que se disponía la escala PAN-PROMISE basal, fueron incluidos en el estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión del ensayo WATERFALL y por tanto de este estudio fueron los siguientes:

Inclusión:

A. Pacientes de 18 años o más.

B. Diagnóstico de PA según la CRA², que requiere dos de los siguientes tres criterios:

(1) dolor abdominal típico;

(2) aumento de los niveles séricos de amilasa o lipasa mayor a tres veces el límite superior de la normalidad;

(3) signos de PA en las pruebas de imagen.

C. Firma del consentimiento informado.

Exclusión:

- A. Hipertensión arterial no controlada (presión sistólica >180 y/o diastólica >100 mmHg).
- B. Insuficiencia cardíaca clase II de la New York Heart Association (limitación ligera de la actividad física; fatiga, palpitaciones o disnea con la actividad física habitual) o peor, o fracción de eyección <50% en la última ecocardiografía.
- C. Cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C).
- D. Hipo- o hipernatremia (<135 o >145 mEq/L).
- E. Hiperpotasemia (>5 mEq/L).
- F. Hipercalcemia (calcio corregido por albúmina o proteínas >10,5 mg/dL).
- G. Insuficiencia renal basal (tasa de filtrado glomerular basal <60 mL/minuto/1,73 m²).
- H. Signos o síntomas clínicos de sobrecarga de volumen o insuficiencia cardíaca en el momento del reclutamiento (disnea, edema periférico, crepitantes pulmonares o ingurgitación yugular evidente a 45°).
- I. Shock o insuficiencia respiratoria según la CRA en el momento del reclutamiento (presión arterial sistólica <90 mmHg no respondedora a fluidos, PaO₂/FiO₂ ≤300).
- J. Tiempo desde el inicio del dolor hasta la llegada a urgencias >24 h.
- K. Tiempo desde la confirmación de la pancreatitis hasta la aleatorización >8 h.
- L. Comorbilidad grave asociada a una esperanza de vida estimada <1 año.
- M. Pancreatitis crónica confirmada [en caso de pancreatitis alcohólica recurrente, se requiere una TC/RMN o USE reciente (<6 meses) para descartar pancreatitis crónica].

4.2.3 Definiciones y variables

La variable objetivo principal fue la gravedad de la PA, valorada en tres categorías (leve, moderadamente grave o grave) y el desarrollo de PA moderadamente grave o grave según la CRA,² es decir, con presencia de complicaciones locales o sistémicas o fallo orgánico.

Las variables secundarias fueron las siguientes:

- Necrosis pancreática y/o peripancreática: patrón hipocaptante tras la administración de contraste en la glándula pancreática o en la grasa peripancreática².
- Necrosis pancreática infectada: gas extraluminal en los tejidos pancreáticos y/o peripancreáticos en la TC; o cuando una muestra de la colección/necrosis contiene pus o resulta positiva para bacterias y/o hongos en la tinción de Gram o en el cultivo².
- Ingreso en UCI.
- Fallo orgánico persistente (fallo orgánico de más de 48 horas): (según la clasificación modificada de Marshall⁵).
- Estancia hospitalaria prolongada: definida como aquella superior al tercer cuartil (7 días en el ensayo WATERFALL²⁵).
- Mortalidad intrahospitalaria.
- BISAP basal: La escala BISAP se calcula con cinco ítems valorados durante las primeras 24 horas de ingreso: nitrógeno ureico (BUN) >25 mg/dL, alteración del nivel de conciencia (definida como Glasgow <15), presencia de SRIS, edad >60 años y derrame pleural. Cada uno de estos ítems da un punto.

Como variables explicativas se incluyeron las siguientes:

- Sexo: hombre/ mujer.
- Edad en años.
- Índice de masa corporal (IMC) (kg/m²).
- Índice de comorbilidad de Charlson⁸⁰.

- Etiología de la PA (biliar (litiasis biliar demostrada por prueba de imagen), alcohólica (consumo de riesgo para PA que el médico responsable considerara como causal de la PA), idiopática u otras.
- SRIS basal: dos o más de los siguientes criterios: recuento de leucocitos $<4.000/\text{mm}^3$ o $>12.000/\text{mm}^3$, una frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o una presión parcial de dióxido de carbono <32 mmHg, o una temperatura corporal <36 °C o >38 °C.
- Puntuación PAN-PROMISE basal, a las 24,48 y 72 horas (**Figura 3**): PROM que contiene la evaluación de 7 síntomas que el paciente puntúa de 0-10, con una puntuación total de 0-70.
- Brazo de tratamiento: agresivo o moderado del ensayo WATERFALL.
- Hipovolemia, definida según el ensayo WATERFALL^{25,109}(**Figura 2**).

4.2.4 Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariante en el que las variables categóricas se resumieron como recuentos y porcentajes, y las continuas como media y DE si seguían distribución normal o como mediana y RIC si no lo hacían. La normalidad se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el análisis bivalente, la relación entre las puntuaciones en los distintos puntos temporales del ingreso y los objetivos principales y secundarios se evaluó con la t de Student o la U de Mann-Whitney (para variables dicotómicas) y con la prueba de Kruskal-Wallis (para la gravedad en tres categorías). En el análisis multivariante se utilizó regresión logística binaria. Dado que los síntomas comunicados por los pacientes pueden variar de forma apreciable según la edad ¹²⁰y el sexo¹²¹ y la asignación aleatoria inicial a recibir fluidoterapia agresiva o moderada podría influir en la puntuación de PAN-

PROMISE, el modelo multivariante se ajustó por dichas variables (edad, sexo y brazo de tratamiento).

Los resultados se expresaron como OR ajustadas con sus IC del 95% y p valores; también se reportó el R^2 de Nagelkerke. El umbral de significación estadística se fijó en 0,05 (los valores de p no se ajustaron por multiplicidad y deben considerarse exploratorios).

Se empleó la prueba de Jonckheere-Terpstra para evaluar la existencia de una tendencia en las puntuaciones de PAN-PROMISE con respecto a las categorías de gravedad clínica (leve, moderada y grave) en los diferentes momentos temporales. Para estimar la capacidad discriminativa de PAN-PROMISE según la gravedad, se realizaron comparaciones por pares entre leve y moderadamente grave y moderadamente grave con respecto a la grave en cada momento; dada la multiplicidad, se aplicó corrección de Bonferroni y se consideró significativo $p < 0,025$.

Se generaron curvas “receiver operating characteristic” (ROC) para determinar la precisión de la escala PAN-PROMISE en la identificación o predicción de las diferentes variables en cada punto temporal, informando el área bajo la curva (AUC) con su IC del 95%. Las AUC basales de PAN-PROMISE para los diferentes objetivos se compararon con la AUC basal de BISAP⁹¹ mediante la prueba de DeLong¹²². Los análisis se realizaron con SPSS versión 29.0.2.0 (IBM) y R versión 4.1.2, incluyendo el paquete pROC¹²³.

[4.2.5 Aspectos éticos](#)

Este estudio post hoc recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante (referencia: PI2024-128) el 25 de septiembre de 2024. Dada la naturaleza observacional del estudio

se obtuvo la exención del consentimiento. El estudio fue realizado bajo los principios de la declaración de Helsinki¹²⁴ y buena práctica clínica.

4.3 Artículo 3

4.3.1 Diseño

Se trata de un estudio post hoc del ensayo clínico WATERFALL, por tanto, un estudio retrospectivo de una base de datos recogida de forma prospectiva.

4.3.2 Población

La población de este estudio fueron los pacientes incluidos en el ensayo clínico WATERFALL diagnosticados de PA (descritos en el apartado 4.2.2), de los que se disponía el dato sobre la fluidoterapia administrada en el servicio de urgencias. La población fue dividida en dos grupos, los que recibieron un volumen elevado en urgencias (mayor a la mediana) o bajo (menor o igual a la mediana).

4.3.3 Definiciones y variables

La variable resultado principal de eficacia fue el desarrollo de PA moderadamente grave o grave según la CRA².

La variable resultado de seguridad principal fue el desarrollo de sobrecarga hídrica definida por al menos 2 de los siguientes criterios: síntomas, signos físicos y evidencia de hipervolemia en las pruebas de imagen (**Figura 2**); además, debía descartarse el síndrome de distrés respiratorio agudo. Este fue definido para el ensayo WATERFALL en su protocolo,¹⁰⁹ adaptado de la definición descrita por Sharma y colaboradores.¹²⁵

El síndrome de distrés respiratorio agudo se diagnostica con los siguientes cuatro criterios según la clasificación de Berlín modificada¹²⁶:

- A. Inicio dentro de la primera semana desde el comienzo de la PA.
- B. Opacidades bilaterales no explicadas completamente por derrames, colapso lobar o nódulos.
- C. Insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca ni por sobrecarga hídrica; se requiere evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir edema hidrostático si no hay factores de riesgo presentes.
- D. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$.

Las variables secundarias de eficacia fueron:

- Complicaciones locales²: colecciones agudas de líquido peripancreático, colecciones necróticas agudas, pseudoquistes, necrosis encapsulada, obstrucción al vaciado gástrico, trombosis esplénica o portal o necrosis colónica.
- Necrosis pancreática infectada²: gas extraluminal en los tejidos pancreáticos y/o peripancreáticos en la TC; o cuando una muestra de la colección/necrosis contiene pus o resulta positiva para bacterias y/o hongos en la tinción de Gram o en el cultivo.
- Fallo orgánico (según la clasificación modificada de Marshall⁵): insuficiencia renal, con creatinina ≥ 1.9 mg/dL o > 170 $\mu\text{mol/L}$, insuficiencia cardiovascular (presión arterial sistólica < 90 mmHg a pesar de la fluidoterapia) e insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$).
- Intensidad de síntomas en la inclusión y a las 24 horas: La intensidad de los síntomas se midió con la escala PAN-PROMISE (**Figura 3**) y se clasificó como baja ($\leq$ mediana de PAN-PROMISE) o alta ($>$ mediana).
- Ingreso en UCI.
- Mortalidad intrahospitalaria.

Las variables secundarias de seguridad fueron las que componían la variable principal “sobrecarga hídrica” y fueron las siguientes:

- Signos de sobrecarga: edemas periféricos, crepitantes pulmonares a la auscultación o incremento de la presión venosa yugular o reflujo hepatoyugular o ambos.
- Síntomas de sobrecarga: disnea.
- Hallazgos de imagen.

Como variables explicativas se registraron las siguientes:

- Sexo: hombre/mujer.
- Edad.
- Horas desde el inicio del dolor hasta la llegada a urgencias.
- Horas desde el inicio del dolor hasta la aleatorización.
- Mediana y media de volumen administrado en urgencias en mL. Con base a esta variable se dividió la población en alto volumen (mayor a la mediana) o bajo volumen (menor o igual a la mediana).
- Brazo de tratamiento del ensayo WATERFALL (agresivo o moderado).
- Etiología biliar.
- IMC en kg/m².
- Índice de Comorbilidad de Charlson⁸⁰.
- BISAP a la aleatorización: La escala BISAP se calcula con cinco ítems valorados durante las primeras 24 horas de ingreso: nitrógeno ureico (BUN) >25 mg/dL, alteración del nivel de conciencia (definida como Glasgow <15), presencia de SRIS, edad >60 años y derrame pleural. Cada uno de estos ítems da un punto.

- Urea en mg/dL.
- Hematocrito (%).
- Creatinina en mg/dL.
- SRIS a la aleatorización: dos o más de los siguientes criterios: recuento de leucocitos $<4.000/\text{mm}^3$ o $>12.000/\text{mm}^3$, una frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o una presión parcial de dióxido de carbono <32 mmHg, o una temperatura corporal <36 °C o >38 °C.
- Hipovolemia: definida según WATERFALL^{25,109} (**Figura 2**).

4.3.4 Análisis estadístico

Se realizaron análisis univariante y bivalente. En el análisis univariante, para las variables categóricas se emplearon recuentos y porcentajes; para las continuas, media $\pm$ DE cuando siguieron una distribución normal o mediana con el RIC cuando fueron no paramétricas. La normalidad de las variables cuantitativas se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

En el análisis bivalente, las diferencias entre el grupo de elevado volumen en urgencias y bajo volumen se evaluaron con el test de chi-cuadrado (o el test exacto de Fisher cuando procedía) para datos categóricos y con la U de Mann–Whitney o t de Student para variables cuantitativas con distribución no normal o normal, respectivamente. Se informaron odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El nivel de significación fue 0,05 y no se ajustaron los valores de p por multiplicidad.

En el análisis multivariante, se compararon ambos grupos mediante regresión logística binaria, incluyendo las variables basales que podrían influir en la administración de distintos volúmenes de fluidoterapia en urgencias ($p < 0,10$ en el análisis bivalente).

También se incorporaron el brazo de tratamiento del ensayo, la edad (categorías: 18–29,9; 30–39,9; 40–49,9; 50–59,9; 60–69,9; 70–79,9; 80–89,9; 90–99,9 años) y una puntuación BISAP ≥ 3 . Se presentaron el valor de p y la OR ajustada con IC del 95%. Asimismo, se elaboró una curva ROC para la predicción de enfermedad moderada-grave según el volumen administrado en urgencias y se informó el AUC con su IC del 95%.

4.3.5 Aspectos éticos

Este estudio post hoc recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante (referencia: PI2024-128) el 25 de septiembre de 2024. Tanto este estudio, como el ensayo clínico en el que se anida (WATERFALL²⁵), han sido realizados siguiendo los principios de la declaración de Helsinki¹²⁴ y las guías de buenas práctica clínicas. Dada la naturaleza observacional del estudio se obtuvo la exención del consentimiento informado.

4.4 Artículo 4 y 5

4.4.1 Diseño

El ensayo WATERLAND es un estudio internacional, multicéntrico, abierto, con grupos paralelos, aleatorizado, controlado y de superioridad promovido por el grupo ERICA (*intERnational league agaInst biliary-pancreatiC diseAses*). Los pacientes se asignaron aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir fluidoterapia basada en RL frente a SS. Se trata de un ensayo de bajo riesgo.

Para la aleatorización, la asignación de la secuencia se realizó mediante números aleatorios informáticamente. La asignación aleatoria se estratificó por centro, presencia o ausencia de SRIS basal y presencia o ausencia de hipovolemia basal. La aleatorización se llevó a cabo utilizando la función `block.random` de la biblioteca `psych` de R. Solo la coordinadora del estudio y el Departamento de Farmacología Clínica del Hospital

General Universitario Dr. Balmis tuvieron acceso a la secuencia. La aleatorización posteriormente fue introducida en el cuaderno de recogida de datos electrónico REDCap¹²⁷ suministrado por la Asociación Española de Gastroenterología. Esta plataforma ayuda a mantener el anonimato de todos los pacientes incluidos. Los investigadores locales de cada centro solo pudieron acceder a los datos de sus pacientes. El análisis fue ciego para la estadística encargada de realizarlo (EMNM), teniendo acceso a una base de datos en la que se asignó a cada tratamiento de forma aleatoria las etiquetas A y B.

Los centros participantes recibieron formación previa a su inicio en el reclutamiento y en el cuaderno electrónico había vídeos explicativos de cómo realizar adecuadamente la recogida de datos. Se insistió en la importancia de intentar no perder datos y una recogida muy concisa de todos ellos. El cuaderno además presentaba una explicación pormenorizada de todas las variables y había alarmas para evitar errores en la recogida (por ejemplo, cuando dos variables eran contradictorias).

Tras valorar la elegibilidad de los pacientes en el estudio (ver criterios de inclusión y exclusión en apartado 4.4.2), estos eran incluidos y aleatorizados.

El estudio fue coordinado desde el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (servicio de Aparato Digestivo y de Farmacología Clínica). Se designó desde el inicio un comité coordinador formado por EdM (gastroenterólogo), AVR (coordinadora) y PZ (farmacólogo clínico).

El Comité Directivo del ensayo estaba formado por un grupo internacional de pancreatólogos (LG, AGGP, AC, YHB, GC, JLB), una representante de pacientes con PA (CLV) y un experto en estadística (PM) con reuniones en caso de necesidad de tomar decisiones sobre el ensayo. Sus funciones fueron: (A) supervisar el progreso global del

ensayo; (B) revisar y valorar los informes y recomendaciones del Comité de Monitorización de Datos y Seguridad; (C) debatir y decidir los análisis post hoc una vez finalizado el estudio; y (D) participar en la redacción de la publicación final.

El Comité de Monitorización de Datos y Seguridad estaba compuesto por un nefrólogo, un intensivista y un farmacólogo clínico que tenían la función de evaluar los posibles efectos adversos del ensayo. Los informes posteriormente debían ser evaluados por el Comité Directivo.

AVR, coordinadora del estudio, supervisó las auditorías del ensayo. Se monitorizó la inclusión de participantes, la elegibilidad, la asignación a los grupos de estudio, la adherencia a las intervenciones del ensayo, la notificación de eventos adversos y la integridad, exactitud y precisión de la recogida de datos. Dada la naturaleza internacional del estudio, las auditorías se llevaron a cabo mediante el análisis del cuaderno de recogida de datos electrónico y el contacto telemático con los investigadores colaboradores. Se realizó una auditoría inicial de los centros participantes tras la entrada completa de datos de los tres primeros pacientes y, posteriormente, cada diez pacientes. Además, las instituciones financiadoras (en particular el Instituto de Salud Carlos III, la principal fuente de financiación) pudieron decidir la realización de auditorías externas.

El Comité Directivo del ensayo podía decidir hacer enmiendas al protocolo, que se comunicaban por parte de la coordinadora al Comité de Ética central y, posteriormente, tras la aceptación, a todos los centros participantes, y se registraban. Todos estos cambios se reportaron también en el artículo final (Anexo V, Artículo 5).

También se definió el plan de disseminación de los resultados del ensayo WATERLAND. El ensayo fue registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05781243. Fecha de registro 4 de enero, 2023. También se registró en EudraCT 2023–000010-18 el 23 de marzo de 2023.

El cronograma que se siguió fue en el ensayo y se estableció en el protocolo fue el siguiente (**Figura 4**):

Paso 1. En el momento del reclutamiento: se comprobaban los criterios de hipovolemia basal y de SRIS. Los pacientes sin hipovolemia recibían una perfusión intravenosa continua de RL o SS de 1,5 mL/kg/h. Los pacientes que cumplían criterios de hipovolemia recibían primero un bolo intravenoso de 10 mL/kg de RL o SS (durante 2 h), seguido de una perfusión de RL o SS de 1,5 mL/kg/h. Se permitía la alimentación oral si el paciente estaba dispuesto a iniciarla. Se evaluaba la escala PAN-PROMISE basal (**Figura 3**)⁴⁸.

Paso 2. Seguimiento hasta el punto de control de las 24 horas: si la presión arterial sistólica era < 90 mmHg o la diuresis < 0,5 mL/kg/h, se administraba un bolo intravenoso de 10 mL/kg durante 30 a 120 minutos, según la decisión del clínico tratante. El bolo podía repetirse si era necesario, tantas veces como hiciera falta. En caso de sospecha de sobrecarga hídrica, el médico responsable podía reducir o interrumpir la fluidoterapia y administrar tratamiento para la sobrecarga si fuese preciso, realizando pruebas complementarias para descartar otras condiciones (cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar...).

Paso 3: Punto de control a las 24 horas. Se realizaba anamnesis, analítica de sangre y exploración física. En los pacientes en dieta absoluta se valoraba iniciar la tolerancia oral. Todos los pacientes debían mantener una perfusión de 1,5 mL/kg/h, excepto aquellos con sospecha de sobrecarga hídrica (en cuyo caso se actuaba como en el paso 2). Se evaluaban también la escala PAN-PROMISE, la hipovolemia, la sobrecarga hídrica, SRIS y los objetivos secundarios basados en determinaciones analíticas excepto la PCR.

Paso 4. Seguimiento hasta el punto de control de las 48 horas: el manejo del paciente fue el mismo que en el paso 2.

Paso 5. Punto de control a las 48 horas. Se realizaba anamnesis, analítica de sangre y exploración física. La fluidoterapia se suspendía en los pacientes que habían tolerado la alimentación oral durante más de 8 horas y presentasen normovolemia o hipervolemia. En caso de hipovolemia o de intolerancia a la vía oral, se continuaba como en el paso 2 hasta alcanzar normovolemia y tolerancia oral. Se evaluaba también la escala PAN-PROMISE, SRIS, la hipovolemia, la sobrecarga hídrica y los objetivos secundarios basados en determinaciones analíticas.

Paso 6. Seguimiento hasta el alta. El paciente podía ser dado de alta en el punto de control de 48 horas si cursaba con PA leve y toleraba dieta oral, o posteriormente según el estado clínico determinado por el médico responsable. La sobrecarga hídrica también se valoraba a las 72 horas. El TC para el diagnóstico de complicaciones locales debía realizarse a partir de las 72 horas si existía SRIS a las 48 horas, PCR elevada a las 48 horas (más de 15 mg/dL o más de 150 mg/L) o cuando estaba clínicamente indicado según criterio del médico responsable.

Paso 7. Seguimiento hasta 30 días tras la aleatorización. Muchas variables de resultado se evaluaban a los 30 días de la aleatorización (ver punto 4.4.3). Transcurrido este periodo, se verificaba si el paciente había reingresado; esta comprobación podía realizarse de forma telemática.

Figura 4. Cronograma del ensayo WATERLAND.

		Periodo de estudio		
	Reclutamiento	Aleatorización	Post-aleatorización	Cierre

Punto de evaluación	Hasta 8 horas tras del diagnóstico	0	24 horas	48 horas	72 horas	Desde la aleatorización hasta 30 días posterior
Reclutamiento:						
Valoración de elegibilidad	X					
Consentimiento informado	X					
Aleatorización	X					
Intervención*:						
RL		< ----->				
SS		< ----->				
Valoración:						
SRIS	X		X	X		
Hipovolemia	X		X	X		
PAN-PROMISE		X	X	X		
K, Ca, Cl, pH, PCR		X	X	X		
Sobrecarga hídrica			X	X	X	
Todos los resultados secundarios						X

K, Ca, Cl, pH, CRP: potasio, calcio, cloro, pH, y proteína C reactiva respectivamente. SS: suero salino. PAN-PROMISE: escala PAN-PROMISE de síntomas en pancreatitis aguda. RL: Ringer Lactato. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. * El paciente debía recibir hasta 48 horas el fluido a estudio, pero si a las 48 horas requería seguir con él, podía seguir.

Adaptado de: Guilabert et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol. Trials. 2024.

El protocolo fue realizado siguiendo las recomendaciones SPIRIT para la elaboración de protocolos de ensayos clínicos¹²⁸ y el ensayo siguió la guía CONSORT¹²⁹ para repotar los resultados.

4.4.2 Población

Los criterios de inclusión y exclusión del ensayo fueron los siguientes.

Criterios de inclusión:

- A. Pacientes de 18 años o más.
- B. Diagnóstico de PA según la CRA², que requiere dos de los siguientes tres criterios:
 - (1) dolor abdominal típico;
 - (2) aumento de los niveles séricos de amilasa o lipasa mayor a tres veces el límite superior de la normalidad;
 - (3) signos de PA en las pruebas de imagen.
- C. Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- A. Insuficiencia cardíaca clase II de la New York Heart Association (ligera limitación de la actividad física; fatiga, palpitaciones o disnea con la actividad física ordinaria) o peor, o fracción de eyección < 50 % en la última ecocardiografía.
- B. Cirrosis descompensada (Child Pugh B o C).
- C. Hiper o hiponatremia (< 135 o > 145 mEq/L).
- D. Hiperpotasemia (> 5 mEq/L).
- E. Hipercalcemia (calcio corregido por albúmina o proteínas > 10,5 mg/dL o 2,62 mmol/L).
- F. Criterios de PA moderadamente grave o grave (según la CRA²) en el momento del reclutamiento: cualquiera de los siguientes: creatinina $\geq 1,9$ mg/dL o ≥ 170 μ mol/L, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, presión arterial sistólica < 90 mmHg pese a la reanimación hídrica inicial, presencia de complicaciones locales y descompensación de comorbilidad previa precipitada por la PA.
- G. Signos de sobrecarga hídrica o de insuficiencia cardíaca en el reclutamiento (edema

periférico, crepitantes pulmonares o ingurgitación yugular aumentada a 45°).

H. Tiempo desde el inicio del dolor hasta la llegada al servicio de urgencias > 24 horas.

I. Tiempo desde la confirmación de la PA hasta la aleatorización > 8 horas.

J. Pancreatitis crónica definida por conducto de Wirsung ≥ 4 mm y/o calcificaciones pancreáticas.

K. Más de un episodio previo de PA (solo se permiten dos episodios de PA, uno de ellos el episodio actual).

Además, se definieron unos criterios de elegibilidad para los centros, que podían ser de segundo o tercer nivel siempre que tuvieran las siguientes características:

- Hospitales que atienden a pacientes ingresados por pancreatitis aguda y pueden ofrecer atención continuada.
- Disponibilidad de analítica sanguínea, ecografía abdominal, TC abdominal, RMN y CPRE.
- Disponibilidad de UCI en el hospital.

4.4.3 Definiciones y variables

La variable resultado principal del ensayo fue el desarrollo de PA moderadamente grave o grave definida según la CRA².

Esta se define como aquella que presenta complicaciones locales, sistémicas o fallo orgánico transitorio (≤ 48 horas) o persistente (> 48 horas).

Las complicaciones locales son: colecciones agudas de líquido peripancreático, colecciones necróticas agudas, pseudoquistes, necrosis encapsulada, obstrucción al vaciado gástrico, trombosis esplénica o portal o necrosis colónica.² La definición concreta de las colecciones agudas líquidas, necróticas agudas, pseudoquistes o necrosis encapsulada se puede observar en la **Tabla 2**.

La obstrucción al vaciado gástrico no cuenta con definición en la CRA² y en el WATERLAND se definió como retraso del vaciamiento gástrico que requiera tratamiento médico (ayuno, sonda naso-gástrica o naso-yeyunal, procinéticos, etc.) o tratamiento invasivo, descartándose el íleo paralítico.

La trombosis de la vena esplénica o portal tampoco cuenta con definición en la CRA². En WATERLAND, se consideró trombosis parcial o completa de la vena esplénica o portal en las pruebas de imagen. También se registró la trombosis de la vena mesentérica.

La necrosis colónica se definió como necrosis del colon evidenciada en imagen, endoscopia o durante una intervención quirúrgica.

Como complicaciones sistémicas se consideran la exacerbación de una condición preexistente como la coronariopatía o enfermedad pulmonar crónica derivada de la PA.

El fallo orgánico se definió según la clasificación de Marshall modificada⁵, que a su vez es la que se utiliza en la CRA²: insuficiencia renal, con creatinina ≥ 1.9 mg/dL o > 170 $\mu\text{mol/L}$, insuficiencia cardiovascular (presión arterial sistólica < 90 mmHg a pesar de la fluidoterapia) e insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$).

Como variables secundarias de eficacia se incluyeron las siguientes:

- Complicaciones locales: cada una de ellas medida como variable secundaria independiente a los 30 días.
- PA necrosante en los 30 días tras el ingreso: PA con patrón hipocaptante tras la administración de contraste en la glándula pancreática o en la grasa peripancreática².
- Necrosis pancreática infectada en los 30 días tras el ingreso: gas extraluminal en los tejidos pancreáticos y/o peripancreáticos en la TC; o cuando una muestra de la colección/necrosis contiene pus o resulta positiva para bacterias y/o hongos en la tinción de Gram o en el cultivo².

- SRIS a las 24 horas y a las 48 horas: dos o más de los siguientes criterios: recuento de leucocitos $<4.000/\text{mm}^3$ o $>12.000/\text{mm}^3$, una frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o una presión parcial de dióxido de carbono <32 mmHg, o una temperatura corporal <36 °C o >38 °C.
- Número de criterios SRIS a las 24 y a las 48 horas.
- Escala PAN-PROMISE, medida a las 24 y a las 48 horas.
- Tiempo hasta la tolerancia oral en horas.
- Necesidad de procedimientos invasivos en los 30 días tras el ingreso: toracocentesis por derrame pleural inducido por pancreatitis, drenaje percutáneo y/o endoscópico de colecciones líquidas pancreáticas o peripancreáticas o de la necrosis, necrosectomía endoscópica o quirúrgica, CPRE por rotura del colédoco, ictericia causada por compresión del colédoco y/o fuga del conducto pancreático principal.
- Necesidad de soporte nutricional en los 30 días tras el ingreso: por sonda nasogástrica, naso-yeyunal o nutrición parenteral.
- Complicación sistémica en los 30 días tras el ingreso (definida con la variable principal).
- Cualquier tipo de fallo orgánico en los 30 días tras el ingreso (definido con la variable principal) y los diferentes fallos orgánicos (renal, respiratorio o cardiovascular) valorados de forma independiente.
- Fallo orgánico persistente en los 30 días tras el ingreso.
- Shock.
- Mortalidad en los 30 días tras el ingreso.

- Estancia hospitalaria en días en los 30 días tras el ingreso (incluye días de reingresos en relación con la PA).
- PCR a las 48 horas en mg/dL.
- Hipovolemia a la aleatorización y a las 24 y 48 horas definido de acuerdo a los criterios utilizados en WATERFALL²⁵(Figura 3).

Como variables de seguridad se definieron las siguientes:

- Sobrecarga hídrica desde la aleatorización hasta las 72 horas, definido de acuerdo a los criterios utilizados en WATERFALL²⁵(Figura 3).
- Daño renal agudo, a las 24 y 48 horas desde la aleatorización según la clasificación de KDIGO,¹¹⁶ definido como un aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en 48 h o ≥ 50 % en 7 días, o diuresis $< 0,5$ mL/kg/h durante > 6 h.
- Hiperpotasemia a las 24 y 48 horas desde la aleatorización (potasio sérico > 5 mEq/L).
- Hipercalcemia a las 24 y 48 horas desde la aleatorización (calcio sérico corregido por proteínas $> 10,5$ mg/dL o $2,62$ mmol/L).
- Hipercloremia a las 24 y 48 horas desde la aleatorización (cloro venoso > 106 mEq/L).
- Acidosis a las 24 y 48 horas desde la aleatorización ($\text{pH} < 7,35$).
- Acidosis hiperclorémica a las 24 y 48 horas desde la aleatorización ($\text{pH} < 7,35$ + cloro venoso > 106 mEq/L).
- Variable de seguridad compuesta: requiere al menos alguna de las anteriores.

Como variables explicativas se recogieron las siguientes:

- Sexo: hombre/mujer.
- Edad en años.

- Raza, según las recomendaciones de la Food and Drug Administration para ensayos clínicos de 2016¹³⁰.
- Etiología de la PA: biliar, alcohólica, idiopática, otra.
- IMC en kg/m².
- Índice de comorbilidad de Charlson.
- BISAP a la aleatorización.
- Harmless acute pancreatitis score (HAPS).
- Urea en mg/dL.
- Hematocrito (%).
- Creatinina en mg/dL.

[4.4.4 Análisis estadístico](#)

Cálculo del tamaño muestral

En el ensayo WATERFALL, la proporción de PA moderadamente grave o grave en el brazo de fluidoterapia moderada (basada en RL) fue del 17%²⁵. Una revisión sistemática reciente mostró que los pacientes tratados con RL presentaron menor probabilidad de evolucionar a formas moderadamente graves o graves que aquellos que recibieron SS, con un OR de 0,49 (IC 95%: 0,25–0,97)³². En los cuatro ensayos aleatorizados incluidos, la diferencia absoluta de incidencia entre RL y SS osciló entre 10% y 14%, en todos los casos a favor de RL³². Con base a ello, se estimó para el brazo de SS una incidencia del 27% de PA moderadamente grave o grave.

La asignación de pacientes fue 1:1. Con un tamaño muestral total de 720 participantes (360 en RL y 360 en SS) se alcanzaba un 90% de potencia para detectar una diferencia de proporciones del 10% (la menor observada en los cuatro ensayos incluidos en el

metaanálisis³²), asumiendo una frecuencia del 17% en el grupo RL. La hipótesis nula consideraba una incidencia de PA con SS del 17% y la hipótesis alternativa una incidencia del 27%. Se asumió un 10% de pérdidas en el seguimiento, por lo que el tamaño muestral se amplió a 396 por brazo, un total de 792 pacientes.

El contraste estadístico previsto era una prueba Z bilateral con varianza combinada, con un nivel de significación de 0,05.

Análisis estadístico

Junto con el protocolo del ensayo se publicó el “Statistical Analysis Plan (SAP)” en su versión 1, el 30 de junio de 2024, donde se definía cómo se realizaría todo el análisis estadístico del ensayo.

Tal y como se definió en el protocolo, se evaluó la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov con corrección de Lilliefors. Las variables primarias y secundarias categóricas se presentaron como recuentos y porcentajes. Los datos continuos se describieron como media $\pm$ DE si seguían una distribución normal, o como mediana y RIC si no tenían una distribución normal.

Para valorar las diferencias del objetivo primario y de los objetivos secundarios de seguridad se empleó el método de ecuaciones de estimación generalizada (GEE) con modelo log binomial. Se estimaron riesgos relativos (RR) crudos y ajustados por la presencia de SRIS o hipovolemia basal y además se tuvo en cuenta la correlación por centro (clustering por centro del ensayo) con su IC al 95%. Cuando para el cálculo del RR no había convergencia con el modelo log binomial, se utilizó un modelo de Poisson con enlace log con varianza robusta para la obtención del RR. No se ajustó por otras variables, dado que no hubo diferencias entre los grupos de aleatorización clínicamente

relevantes. Se optó por este método estadístico (GEE) dado que alguno de los centros aleatorizó menos pacientes de lo inicialmente previsto. Aun así, y dado que en el SAP estaba previsto realizar el análisis por el método de Cochran-Mantel-Haenszel, se realizó el mismo sin ajustar por la variable centro, considerándolo un análisis de sensibilidad.

En el análisis por intención de tratar, se incluyeron todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fluido asignado. En el análisis por protocolo, se incluyeron aquellos pacientes que habían mostrado una adecuada adherencia al mismo, definida como aquellos pacientes que habían recibido el 80% o más del fluido asignado de forma aleatoria. Este análisis se consideró de sensibilidad y estaba definido en el SAP.

Dada la baja incidencia esperada de eventos adversos en ambos brazos de tratamiento, no se predefinió ningún análisis intermedio. Se establecieron dos reglas de detención del ensayo a priori: (1) evidencia clara de daño en uno de los grupos del ensayo frente al otro (seguridad), según dictaminara el Comité de Monitorización de Datos y Seguridad, y (2) un ritmo de reclutamiento lento determinado por el Comité Directivo. Dado que ninguna de estas dos opciones surgió durante la realización del ensayo, se realizó un análisis único al alcanzar el tamaño muestral previsto.

En el protocolo estaba definido que se intentaría reducir al máximo la pérdida de datos con una monitorización muy estrecha de todos los centros participantes. Aun así, en el SAP estaba establecido que si las pérdidas de alguna de las variables eran mayores al 5% o si había un desequilibrio entre grupos se plantearía la imputación múltiple según si las pérdidas fueran aleatorias o no. Finalmente, dado que las pérdidas fueron menores al 5% en todas las variables y similares entre grupos, no se realizó imputación.

Con respecto al análisis por subgrupos, se realizó tal y como estaba definido en el SAP. Se realizó un análisis de los objetivos primarios y secundarios en los subgrupos de hombre y mujer, presencia o ausencia de SRIS basal y presencia o ausencia de hipovolemia basal. Estos análisis no se ajustaron por multiplicidad.

Como análisis de sensibilidad, además del análisis por protocolo que estaba definido en el SAP, se realizó el análisis excluyendo los pacientes que derivaban de centros donde se habían incluido menos de 12 pacientes, dado que la aleatorización era por bloques de 12. Además, se realizó un análisis sin los pacientes que abandonaron el estudio y el análisis utilizando el Cochran-Mantel-Haenzel sin ajustar por la variable centro para mostrar si se comportaba igual que el análisis por intención de tratar.

El análisis estaba previsto en el protocolo que se llevara a cabo con SPSS versión 29 o superior (IBM), SAS versión 9.4 o superior (SAS Institute) y R versión 4.4.1 o superior por PM, EMNM o PZ. Finalmente, el análisis se realizó con R en su versión 4.4.1 por EMNM de forma ciega.

4.4.5 Aspectos éticos

El protocolo del ensayo clínico en su Versión 2 se aprobó por parte del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Dr. Balmis el 22 de febrero de 2023 con ref.: 2023-031 que actuó como comité ético central. Las enmiendas al protocolo también fueron aprobadas por el comité ético central. La versión del protocolo publicada fue la Versión 4, aprobada el 19 de septiembre de 2023.

Los datos se almacenaron en el nodo REDCap de la AEG, una base de datos segura. Cada centro disponía de un “Data Access Group” que garantizaba que solo se pudiera acceder a los registros de pacientes de su propio centro. La inclusión de datos del paciente se realizó tras obtener su consentimiento informado o el de su representante legal, que había

sido previamente aprobado por los comités de ética de todos los centros participantes, una vez verificado el cumplimiento de la legislación vigente (en materia de protección de datos en Europa: Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, y Reglamento [UE] 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), que incluía información al paciente sobre el tratamiento de sus datos y sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

Los datos se anonimizaron. A cada participante se le asignó un identificador individual del ensayo; no se incluyó en la base de datos ninguna información que permitiera identificar al paciente. El conjunto de datos final fue accesible para el Comité Directivo, el Comité de Coordinación y los analistas de datos. La titularidad de los datos pertenece al consorcio ERICA.

En este ensayo no se recogieron muestras biológicas y fue realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki¹²⁴.

5. RESULTADOS



5.1 Artículo 1

Hemorragia digestiva

La hemorragia digestiva ocurrió en el 1,5 % de los pacientes y se asoció con puntuaciones BISAP más altas, complicaciones locales y fallo orgánico; además, fue más frecuente en los casos de PA moderadamente grave y grave (33 % y 46 %, respectivamente) (**Tabla 4**). En el análisis bivalente (**Tabla 4**), la hemorragia digestiva se relacionó con el retraso en el inicio de la tolerancia oral, la necesidad de procedimientos invasivos, el ingreso en UCI, la estancia hospitalaria prolongada y la mortalidad.

En el análisis multivariante se realizaron tres modelos:

- **Modelo 1 (Tabla 5):** la hemorragia digestiva se asoció de forma independiente con un reinicio tardío de la tolerancia oral y con una estancia hospitalaria prolongada.
- **Modelo 2 (Tabla 6):** la hemorragia digestiva se asoció de forma independiente con un reinicio tardío de la tolerancia oral, la necesidad de procedimientos invasivos y la estancia prolongada.
- **Modelo 3 (Tabla 7):** la hemorragia digestiva se asoció de forma independiente con un reinicio tardío de la tolerancia oral.

No hubo asociación de forma independiente con la mortalidad en ningún modelo

Tabla 4: Características basales y resultados de la cohorte a estudio según la presencia de hemorragia digestiva

Características basales y resultados		Global N= 1,612	Hemorragia digestiva (>500 mL)			Alteración del nivel de conciencia (GCS<15)		
			Ausencia N= 1588 (98.5%)	Presencia N= 24 (1.5%)	p-valor (análisis bivariado)	Ausencia N= 1564 (97.0%)	Presencia N= 48 (3.0%)	p-valor (análisis bivariado)
Características basales	Edad (años) Mediana (RIC)	67 (51-79)	67 (51-79)	73 (47-87)	.325	67 (51-79)	76 (64-85)	<.001
	Sexo masculino N (%)	867 (54%)	734 (46%)	11 (46%)	.970	845 (54%)	22 (46%)	.262
	Etiología N (%)				.037			.951
	Biliar	954 (59%)	944 (59%)	10 (42%)		925 (59%)	29 (60%)	
	Alcohol	247 (15%)	244 (15%)	3 (13%)		241 (15%)	6 (13%)	
	Idiopática	230 (14%)	226 (14%)	4 (17%)		223 (14%)	7 (15%)	
Resultados	Otra	181 (11%)	174 (11%)	7 (29%)		175 (11%)	6 (13%)	
	Índice de comorbilidad de Charlson Mediana (RIC)	3 (1-5)	3 (1-5)	5 (1-7)	.254	3 (1-5)	5 (3-7)	<.001
	BISAP (puntuación) Mediana (RIC)	2 (1-2)	2 (1-2)	3 (2-3)	<.001	2 (1-2)	3 (3-4)	<.001
	Complicaciones locales (todas) N (%)	428 (27%)	413 (26%)	15 (63%)	<.001	410 (26%)	18 (38%)	.081
	Pancreatitis necrosante N (%)	271 (17%)	258 (16%)	13 (54%)	<.001	259 (17%)	12 (25%)	.124
	Infección de necrosis pancreática N (%)	55 (3%)	46 (3%)	9 (38%)	<.001	51 (3%)	4 (8%)	.078
	Fallo orgánico N (%)	227 (14%)	213 (13%)	14 (58%)	<.001	207 (13%)	20 (42%)	<.001
	Fallo orgánico persistente N (%)	109 (7%)	98 (6%)	11 (46%)	<.001	95 (6%)	14 (29%)	<.001
	Realimentación oral tardía N (%)	346 (24%) *	333 (23%)	13 (77%)	<.001	328 (23%)	18 (50%)	<.001
	Procedimiento invasivo N (%)	83 (5%)	73 (5%)	10 (42%)	<.001	76 (5%)	7 (15%)	.010
	Ingreso en ICU N (%)	121 (8%)	110 (7%)	11 (46%)	<.001	107 (7%)	14 (29%)	<.001
	Estancia hospitalaria prolongada N (%)	377 (25%) **	365 (24%)	12 (71%)	<.001	365 (24%)	12 (34%)	.175
	Mortalidad N (%)	68 (4%)	61 (4%)	7 (29%)	<.001	55 (4%)	13 (27%)	<.001
	Gravedad N (%)				<.001			<.001
	Leve	1053 (65%)	1048 (66%)	5 (21%)		1034 (66%)	19 (40%)	
	Moderada	450 (28%)	442 (28%)	8 (33%)		435 (28%)	15 (31%)	
	Grave	109 (7%)	98 (6%)	11 (46%)		95 (6%)	14 (29%)	

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis. Realimentación oral tardía:

Tiempo hasta tolerancia >3^{er} cuartil (3,5 días). GCS: Escala de Coma de Glasgow. UCI:

Unidad de Cuidados Intensivos RIC: Rango Intercuartílico. Estancia hospitalaria prolongada: >3^{er} cuartil (11,5 días).

* Datos perdidos para la realimentación oral tardía en 140 pacientes.

** Datos perdidos para la estancia hospitalaria prolongada en 75 pacientes.

Alteración del nivel de conciencia

La alteración del nivel de conciencia estuvo presente en el 3 % de los pacientes y se asoció con mayor edad, más comorbilidad y puntuaciones BISAP más elevadas (**Tabla 4**). La alteración del nivel de conciencia no se relacionó con complicaciones locales, pero sí con fallo orgánico tanto transitorio como persistente. En el análisis bivariante, se asoció con todas las posibles complicaciones, incluida la mortalidad (**Tabla 4**).

En los modelos multivariantes:

- **Modelo 1 (Tabla 5):** la alteración del nivel de conciencia se asoció de forma independiente únicamente con la realimentación oral tardía.
- **Modelo 2 (Tabla 6):** la alteración del nivel de conciencia se asoció de manera independiente con la tolerancia tardía, el ingreso en UCI y la mortalidad (OR ajustada 4,0; IC 95 % 1,2–13,4), si bien esta asociación fue muy inferior a la observada para el fallo orgánico persistente (OR ajustada 139,5).
- **Modelo 3 (Tabla 7):** la alteración del nivel de conciencia se asoció independientemente con el retraso en el inicio de la tolerancia oral.

Tabla 5: Intensidad de la asociación entre la hemorragia digestiva y la alteración del nivel de conciencia con los objetivos del estudio: odds ratio (análisis bivariante) y odds ratio ajustadas (análisis multivariante, Modelo 1).

Variable (Modelo 1)	Realimentación oral tardía* OR/ORa (IC 95%)	Procedimiento invasivo OR/ORa (IC 95%)	Ingreso en UCI OR/ORa (IC 95%)	Estancia hospitalaria prolongada** OR/ORa (IC 95%)	Mortalidad OR/ORa (IC 95%)
Hemorragia digestiva — OR (IC 95%)	11.0 (3.5–33.8)	14.8 (6.4–34.5)	11.4 (5.0–26.0)	7.6 (2.7–21.7)	10.3 (4.1–25.8)
Hemorragia digestiva — ORa (IC 95%)	7.4 (2.2–25.3)	2.9 (0.7–12.1)	0.5 (0.0–6.5)	4.0 (1.2–13.2)	1.3 (0.3–4.9)
Alteración del nivel de conciencia— OR (IC 95%)	3.4 (1.7–6.6)	3.3 (1.5–7.7)	5.6 (2.9–10.8)	1.6 (0.8–3.3)	10.2 (5.1–20.3)
Alteración del nivel de conciencia— ORa (IC 95%)	3.0 (1.4–6.1)	0.8 (0.2–2.9)	1.9 (0.5–7.2)	1.1 (0.5–2.5)	2.0 (0.6–6.8)
Índice de Charlson — OR (IC 95%)	1.0 (0.9–1.0)	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.9–1.0)	1.1 (1.0–1.1)	1.2 (1.2–1.3)
Índice de Charlson — ORa (IC 95%)	0.9 (0.9–1.0)	2.1 (0.1–4.6)	0.7 (0.6–0.8)	1.1 (1.0–1.1)	1.3 (1.2–1.5)
Fallo renal — OR (IC 95%)	6.0 (3.6–10.1)	17.5 (10.6–28.9)	33.7 (21.0–54.0)	8.4 (4.7–15.0)	38.2 (22.0–66.3)
Fallo renal — ORa (IC 95%)	2.6 (1.4–4.9)	2.1 (1–4.6)	5.1 (2.2–11.7)	4.1 (2.1–7.8)	6.8 (3.1–14.9)
Fallo respiratorio — OR (IC 95%)	8.1 (5.2–12.5)	27.0 (16.5–44.2)	61.0 (38.0–98.0)	9.1 (5.6–14.7)	66.8 (35.2–126.6)
Fallo respiratorio — ORa (IC 95%)	5.2 (3.2–8.3)	9.0 (4.5–17.8)	34.0 (17.5–66.2)	5.3 (3.1–8.9)	21.9 (9.9–48.4)
Fallo cardiovascular — OR (IC 95%)	10.7 (5.3–21.4)	43.1 (25.2–73.6)	156.0 (81.1–300.2)	29.6 (10.4–83.8)	70.7 (39.2–127.7)
Fallo cardiovascular — ORa (IC 95%)	3.5 (1.5–8.2)	9.0 (4.0–20.2)	77.0 (27.0–219.4)	8.8 (2.9–27.0)	7.4 (3.4–16.4)

Abreviaturas: OR, odds ratio; ORa, odds ratio ajustada; UCI, unidad de cuidados intensivos. Índice de Charlson: índice de comorbilidad de Charlson. Realimentación oral tardía: tiempo hasta el reinicio de la vía oral > tercer cuartil (3,5 días). Estancia hospitalaria prolongada: ingreso > tercer cuartil (11,5 días). Los fallos renal, respiratorio y cardiovascular se definieron según la Clasificación Revisada de Atlanta.

* Datos perdidos para la realimentación oral tardía en 140 pacientes.

** Datos perdidos para la estancia hospitalaria prolongada en 75 pacientes.



Tabla 6. Intensidad de la asociación entre la hemorragia digestiva y la alteración del nivel de conciencia con los objetivos del estudio: odds ratio (análisis bivariante) y odds ratio ajustadas (análisis multivariante, Modelo 2)

Variable (Modelo 2)	Realimentación oral tardía* OR/ORa (IC 95%)	Procedimiento invasivo OR/ORa (IC 95%)	Ingreso en UCI OR/ORa (IC 95%)	Estancia hospitalaria prolongada** OR/ORa (IC 95%)	Mortalidad OR/ORa (IC 95%)
Hemorragia digestiva — OR (IC 95%)	11.0 (3.5–33.8)	14.8 (6.4–34.5)	11.4 (5.0– 26.0)	7.6 (2.7–21.7)	10.3 (4.1– 25.8)
Hemorragia digestiva — ORa (IC 95%)	8.5 (2.6–28.0)	5.1 (1.2–21.1)	3.2 (0.6– 17.0)	4.7 (1.5–14.5)	1.9 (0.5–7.0)
Alteración nivel de conciencia — OR (IC 95%)	3.4 (11.7–6.6)	3.3 (1.5–7.7)	5.6 (2.9– 10.8)	1.6 (0.8–3.3)	10.2 (5.1– 20.3)
Alteración del estado mental — ORa (IC 95%)	3.1 (1.5–6.4)	1.2 (0.4–4.0)	3.8 (1.3– 11.5)	1.2 (0.6–2.6)	4.0 (1.2–13.4)
Índice de Charlson — OR (IC 95%)	1.0 (0.9–1.0)	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.9–1.0)	1.1 (1.0–1.1)	1.2 (1.2–1.3)
Índice de Charlson — ORa (IC 95%)	1.0 (0.9–1.0)	0.8 (0.7–0.9)	0.8 (0.7–0.9)	1.1 (1.0–1.1)	1.2 (1.1–1.4)
Fallo orgánico persistente — OR (IC 95%)	10.6 (5.9–19.1)	46.5 (27.6– 78.3)	91.6 (54.4– 154.1)	46.5 (27.6– 78.3)	148.7 (73.7– 300.1)
Fallo orgánico persistente — ORa (IC 95%)	9.8 (5.4–17.8)	59.0 (32.6– 106.9)	123.8 (67.1– 228.6)	19.5 (8.6– 44.0)	139.5 (66.3– 293.5)

Abreviaturas: OR, odds ratio; ORa, odds ratio ajustada; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Índice de Charlson: índice de comorbilidad de Charlson. Realimentación oral tardía: tiempo hasta el reinicio de la vía oral > tercer cuartil (3,5 días). Estancia hospitalaria prolongada: ingreso > tercer cuartil (11,5 días). El fallo orgánico persistente se definió según la revisión de Atlanta.

* Datos perdidos para la realimentación oral tardía en 140 pacientes.

** Datos perdidos para la estancia hospitalaria prolongada en 75 pacientes.



Tabla 7. Intensidad de la asociación entre la hemorragia digestiva y la alteración del nivel de conciencia con los objetivos del estudio: odds ratio (análisis bivariante) y odds ratio ajustadas (análisis multivariante, Modelo 3)

Variable (Modelo 3)	Realimentación oral tardía* OR/ORa (IC 95%)	Procedimiento invasivo OR/ORa (IC 95%)	Ingreso en UCI OR/ORa (IC 95%)	Estancia hospitalaria prolongada** OR/ORa (IC 95%)	Mortalidad OR/ORa (IC 95%)
Hemorragia digestiva — OR (IC 95%)	11.0 (3.5–33.8)	14.8 (6.4–34.5)	11.4 (5.0–26.0)	7.6 (2.7–21.7)	10.3 (4.1–25.8)
Hemorragia digestiva — ORa (IC 95%)	6.9 (1.9–24.59)	2.3 (0.4–11.6)	0.4 (0.0–4.9)	3.5 (1.0–12.9)	1.1 (0.3–4.0)
Alteración del estado mental — OR (IC 95%)	3.4 (1.7–6.6)	3.3 (1.5–7.7)	5.6 (2.9–10.8)	1.6 (0.8–3.3)	10.2 (5.1–20.3)
Alteración del nivel de conciencia — ORa (IC 95%)	3.2 (1.5–6.7)	1.3 (0.3–5.6)	2.5 (0.6–10.7)	1.1 (0.5–2.5)	2.4 (0.7–7.9)
Índice de Charlson — OR (IC 95%)	1.0 (0.9–1.0)	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.9–1.0)	1.1 (1.0–1.1)	1.2 (1.2–1.3)
Índice de Charlson — ORa (IC 95%)	1.0 (0.9–1.0)	0.8 (0.7–1.0)	0.8 (0.7–0.9)	1.1 (1.1–1.2)	1.4 (1.3–1.6)
Cualquier complicación local — OR (IC 95%)	1.8 (1.7–2.0)	3.8 (3.1–4.7)	2.7 (2.3–3.0)	2.2 (2.0–2.4)	1.9 (1.7–2.2)
Cualquier complicación local — ORa (IC 95%)	1.7 (1.5–1.9)	3.1 (2.5–3.9)	2.4 (1.9–2.9)	2.1 (1.9–2.4)	1.3 (1.0–1.6)
Fallo renal — OR (IC 95%)	6.0 (3.6–10.1)	17.5 (10.6–28.9)	33.7 (21.0–54.0)	8.4 (4.7–15.0)	38.2 (22.0–66.3)
Fallo renal — ORa (IC 95%)	1.9 (1.0–3.8)	1.5 (0.6–3.6)	4.1 (1.6–10.0)	3.2 (1.5–6.6)	6.2 (2.8–13.5)
Fallo respiratorio — OR (IC 95%)	8.1 (5.2–12.5)	27.0 (16.5–44.2)	61.0 (38.0–98.0)	9.1 (5.6–14.7)	66.8 (35.2–126.6)
Fallo respiratorio — ORa (IC 95%)	3.8 (2.2–6.3)	4.2 (2.0–8.9)	21.9 (10.6–45.5)	3.8 (2.1–6.6)	18.7 (8.3–42.1)
Fallo cardiovascular	10.7 (5.3–21.4)	43.1 (25.2–73.6)	156.0 (81.1–300.2)	29.6 (10.4–83.8)	70.7 (39.2–127.7)

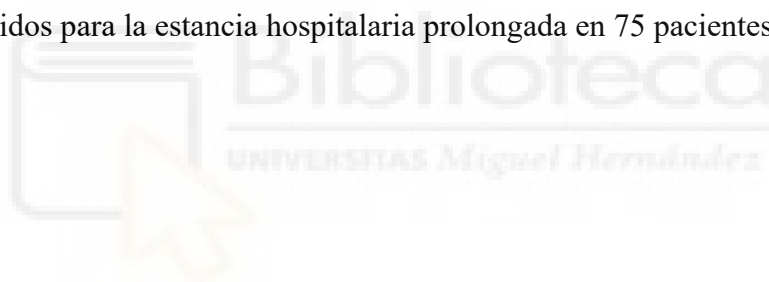
— OR (IC 95%)					
Fallo cardiovascular — ORa (IC 95%)	2.1 (0.9–5.1)	6.8 (2.7–17.0)	71.6 (22.6–227.1)	4.3 (1.3–14.4)	6.3 (2.8–13.9)

Abreviaturas: OR, odds ratio; ORa, odds ratio ajustada; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Índice de Charlson: índice de comorbilidad de Charlson. Realimentación oral tardía: tiempo hasta el reinicio de la vía oral > tercer cuartil (3,5 días). Estancia hospitalaria prolongada: ingreso > tercer cuartil (11,5 días). El fallo orgánico y las complicaciones locales se definieron según la revisión de Atlanta.

* Datos perdidos para la realimentación oral tardía en 140 pacientes.

** Datos perdidos para la estancia hospitalaria prolongada en 75 pacientes.



5.2 Artículo 2

Incluimos a 248 pacientes de la cohorte total (249 pacientes) del ensayo WATERFALL, para los cuales se disponía del PAN-PROMISE basal. En conjunto, el 51,2 % eran mujeres, la edad media fue de $56,4 \pm 18,0$ años y la etiología de PA más frecuente fue la biliar (60,5 %) (**Tabla 8**). La mediana de la puntuación PAN-PROMISE basal fue 28 (RIC: 20–43). Se dispuso del PAN-PROMISE a las 24 horas en 238 pacientes (96,0 %), a las 48 horas en 228 (91,9 %) y a las 72 horas en 204 pacientes (82,3 %), con medianas de 15 (RIC: 6–24), 9 (RIC: 3–19) y 5 (RIC: 2–17), respectivamente.

Tabla 8: Características basales Artículo 2.

Característica	Cohorte total (n = 248)
Sexo (mujer); n (%)	127 (51.2)
Edad (años); media $\pm$ DE	56.4 $\pm$ 18.0
Índice de masa corporal (kg/m ²); mediana (RIC)	27 (25–31)
Índice de comorbilidad de Charlson; mediana (RIC)	2 (0–3)
Etiología biliar; n (%)	150 (60.5)
Etiología alcohólica; n (%)	31 (12.5)
Etiología idiopática; n (%)	46 (18.5)
Otras etiologías; n (%)	21 (8.5)
BISAP; mediana (RIC)	1 (0–1)
SIRS; n (%)	64 (25.8)
Puntuación PAN-PROMISE basal; mediana (RIC)	28 (20–43)
Brazo agresivo; n (%)	121 (48.8)
Hipovolemia; n (%)	129 (52.0)

Notas: Los valores se expresan como n (%), media $\pm$ desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico, RIC), según corresponda. Abreviaturas: BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; RIC, rango intercuartílico; n, número; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémico.

Asociación univariante y multivariante de la escala PAN-PROMISE con objetivos clínicos de la PA

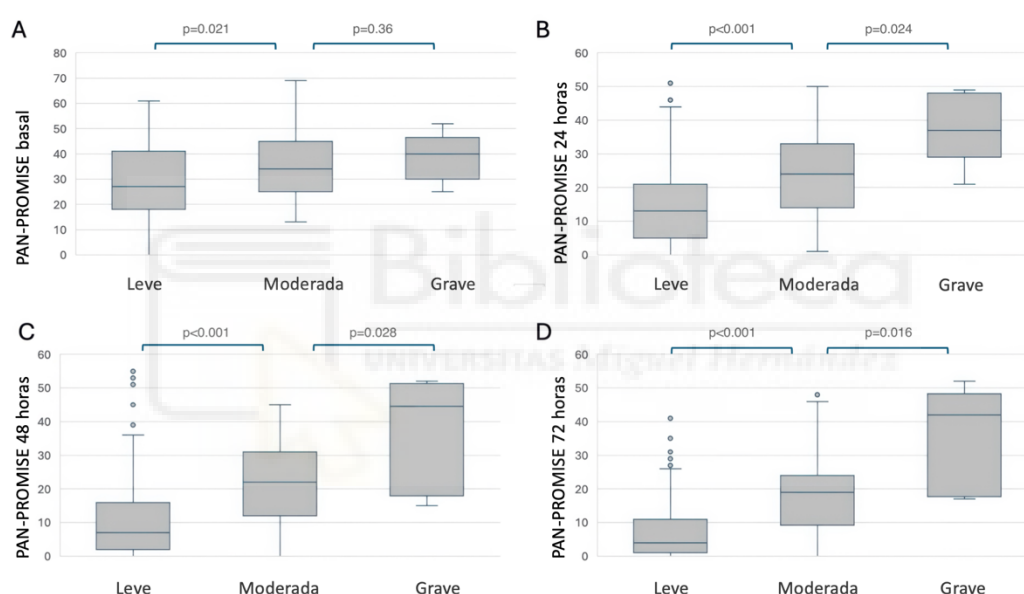
Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la puntuación de PAN-PROMISE y la gravedad (tanto en 3 categorías como en 2), la presencia de necrosis, el ingreso en UCI y la estancia hospitalaria prolongada en todos los puntos temporales evaluados (**Figura 5, Tabla 9**). Las puntuaciones más altas también se relacionaron de forma marcada con la necrosis pancreática infectada, el fallo orgánico persistente y la mortalidad a las 24, 48 y 72 horas (**Tabla 9**). En las comparaciones por pares, las puntuaciones difirieron de manera significativa entre PA leve y moderadamente grave o grave en todos los momentos analizados; asimismo, hubo diferencias entre moderadamente grave y grave en cada punto salvo en el basal (**Figura 5**).

El análisis de tendencia con la prueba de Jonckheere–Terpstra mostró un gradiente significativo de las puntuaciones de PAN-PROMISE según las categorías de gravedad en todos los momentos temporales analizados ($p = 0,003$ en el basal y $<0,001$ a las 24, 48 y 72 horas) (**Figura 5**), lo que indica un incremento progresivo de la escala con la gravedad de la enfermedad.

En el análisis multivariante, tras ajustar por edad, sexo y brazo de tratamiento, el desarrollo de PA moderadamente grave o grave, la necrosis, el ingreso en UCI, el fallo orgánico persistente y la estancia hospitalaria prolongada mantuvieron una asociación independiente con las puntuaciones de PAN-PROMISE en todo momento (**Tabla 10**). La necrosis pancreática infectada mostró una asociación independiente y estadísticamente significativa a partir de las 24 horas.

La mortalidad ($n = 4$) se asoció de forma independiente con la puntuación de PAN-PROMISE basal y a las 24 horas; en cambio, no lo hizo a las 48 ni a las 72 horas, con una OR ajustada de 1,49 (0,89–2,49) y 1.25 (0,99–1,58), respectivamente (**Tabla 10**). A las 48 y 72 horas la puntuación de la escala PAN-PROMISE no estaba disponible en 2 pacientes (50 % del grupo con mortalidad).

Figura 5: Diagramas de caja de la puntuación PAN-PROMISE y la gravedad (3 categorías: leve, moderada y grave)



(A) basal, (B) 24 horas, (C) 48 horas y (D) 72 horas. P valor: (A) 0.01; (B–D) < 0.001.

Los p valores al comparar leve versus moderada y moderada versus grave se consideran significativos cuando $p < 0.025$ debido a la corrección de Bonferroni.

* Análisis de tendencia con la prueba de Jonckheere–Terpstra (J–T): A (J–T observado = 6,296.00, $p = 0,003$); B (J–T observado = 6,669.50, $p < 0,001$); C (J–T observado = 4,088.50, $p < 0,001$); D (J–T observado = 5,592.50, $p < 0,001$).

Tabla 9: Asociación de la escala PAN-PROMISE y el objetivo principal y los objetivos secundarios basal, a las 24, 48 y 72 horas.

	Basal PAN- PROMISE (n = 248)	P valor	24 h PAN- PROMISE (n = 238)	Valor de p	48 h PAN- PROMISE (n = 228)	P valor	72 h PAN- PROMISE (n = 204)	P valor
Gravedad (3 categorías)								
PA grave	39 (32–44); (n = 9)	0.011	39 (27–48); (n = 7)	<0.001	45 (18–51); (n = 6)	<0.001	42 (18–48); (n = 6)	<0.001
PA moderadamente grave	34 (27–45); (n = 39)		26 (15–34); (n = 37)		23 (13–32); (n = 37)		19 (9–24); (n = 36)	
PA leve	27 (20–41); (n = 200)		14 (6–21); (n = 194)		8 (3–16); (n = 185)		4 (1–11); (n = 162)	
Gravedad (2 categorías)								
MSAP (PA moderadamente grave o grave)	35 (26–45); (n = 48)	0.004	28 (17–37); (n = 44)	<0.001	23 (14–34); (n = 43)	<0.001	20 (10–25); (n = 42)	<0.001
PA leve	27 (18–41); (n = 200)		13 (5–21); (n = 194)		7 (2–16); (n = 185)		4 (1–11); (n = 162)	
Necrosis pancreática y/o peripancreática								
Sí	38 (28–48); (n = 26)	0.006	32 (23–40); (n = 24)	<0.001	25 (17–39); (n = 23)	<0.001	21 (16–38); (n = 23)	<0.001
No	27 (18–41); (n = 122)		14 (5–23); (n = 214)		8 (3–18); (n = 205)		5 (2–13); (n = 181)	
Necrosis pancreática infectada								
Sí	41 (29–47); (n = 8)	0.08	39 (32–48); (n = 7)	<0.001	39 (22–51); (n = 6)	<0.001	42 (17–48); (n = 6)	<0.001
No	28 (19–42); (n = 240)		14 (6–24); (n = 231)		9 (3–18); (n = 222)		5 (2–15); (n = 198)	
Ingreso en UCI								
Sí	42 (27–48); (n = 10)	0.037	39 (26–47); (n = 8)	<0.001	39 (19–50); (n = 7)	<0.001	38 (18–47); (n = 7)	<0.001
No	28 (19–42); (n = 238)		14 (6–24); (n = 230)		9 (3–18); (n = 221)		5 (2–15); (n = 197)	
Fallo orgánico persistente								
Sí	40 (30–47); (n = 9)	0.052	37 (29–48); (n = 7)	<0.001	45 (18–45); (n = 6)	0.001	42 (18–48); (n = 6)	<0.001
No	27 (19–42); (n = 239)		14 (6–24); (n = 231)		9 (3–18); (n = 222)		5 (2–15); (n = 198)	
Estancia hospitalaria prolongada								
Sí	34 (24–47); (n = 60)	0.008	27 (15–38); (n = 56)	<0.001	23 (10–32); (n = 55)	<0.001	19 (5–29); (n = 52)	<0.001

No	27 (18–41); (n = 188)		12 (4–20); (n = 182)		7 (2–16); (n = 173)		4 (1–10); (n = 152)	
Mortalidad								
Sí	43 (35–51); (n = 4)	0.07	32 (31–40); (n = 3)	0.019	52 (51–52); (n = 2)	0.017	45 (42–47); (n = 2)	0.018
No	28 (20–42); (n = 244)		15 (6–24); (n = 235)		9 (3–19); (n = 226)		5 (2–16); (n = 202)	

Tabla 10: *Análisis multivariante para el objetivo principal y secundarios a las 24, 48 y 72 horas.*

	Basal: ORa (IC 95%)	Basal: p valor y R²	24 h: ORa (IC 95%)	24 h: p valor y R²	48 h: ORa (IC 95%)	48 h: p valor y R²	72 h: ORa (IC 95%)	72 h: p valor y R²
PA moderada-grave	1.05 (1.02–1.07)	0.001; R ² =0.18	1.08 (1.05–1.10)	0.001; R ² =0.27	1.08 (1.05–1.11)	0.001; R ² =0.29	1.11 (1.07–1.15)	0.001; R ² =0.36
Necrosis pancreática y/o peripancreática	1.06 (1.03–1.10)	0.001; R ² =0.27	1.09 (1.05–1.14)	0.001; R ² =0.35	1.08 (1.05–1.12)	0.001; R ² =0.33	1.13 (1.08–1.18)	0.001; R ² =0.44
Necrosis pancreática infectada	1.05 (1.00–1.10)	0.075; R ² =0.11	1.16 (1.06–1.27)	0.001; R ² =0.39	1.11 (1.05–1.17)	0.001; R ² =0.33	1.15 (1.07–1.24)	0.001; R ² =0.48
Ingreso en UCI	1.05 (1.00–1.11)	0.033; R ² =0.15	1.12 (1.05–1.19)	0.001; R ² =0.31	1.10 (1.05–1.17)	0.001; R ² =0.29	1.18 (1.08–1.28)	0.001; R ² =0.45
Fallo orgánico persistente	1.06 (1.00–1.11)	0.037; R ² =0.17	1.13 (1.05–1.22)	0.001; R ² =0.33	1.12 (1.05–1.19)	0.001; R ² =0.36	1.17 (1.07–1.28)	0.001; R ² =0.49
Estancia hospitalaria prolongada	1.03 (1.01–1.06)	0.003; R ² =0.12	1.09 (1.06–1.12)	0.001; R ² =0.30	1.07 (1.04–1.09)	0.001; R ² =0.22	1.10 (1.06–1.13)	0.001; R ² =0.29
Mortalidad	1.10 (1.01–1.20)	0.032; R ² =0.34	1.14 (1.01–1.31)	0.036; R ² =0.36	1.49 (0.89–2.49)	0.134; R ² =0.73	1.25 (0.99–1.58)	0.067; R ² =0.57

Notas: ORa, odds ratio ajustada (ajustada por edad, sexo y brazo de tratamiento).

Abreviaturas: PA, pancreatitis aguda; UCI, unidad de cuidados intensivos;

Curvas ROC de la escala PAN-PROMISE para los diferentes objetivos clínicos y la comparación con el BISAP

El análisis ROC mostró que las AUC de las puntuaciones de la escala PAN-PROMISE a 24, 48 y 72 horas fueron superiores a 0,75, y que el límite inferior del IC al 95 % para los resultados clínicos de gravedad, necrosis, necrosis infectada, fallo orgánico persistente e ingreso en UCI fue mayor de 0,66 (**Tabla 11**). La AUC basal de PAN-PROMISE resultó numéricamente superior, aunque sin alcanzar la significación estadística, a la de BISAP para gravedad (desarrollo de PA moderadamente grave o grave) y para necrosis (**Tabla 11**). La **Figura 6** presenta las AUC basales superpuestas de PAN-PROMISE y BISAP para la gravedad en 2 categorías (leve y moderadamente grave o grave). Además, PAN-PROMISE logró predecir con alta precisión ciertos eventos específicos, incluyendo la necrosis pancreática infectada, ingreso en UCI, fallo orgánico persistente o mortalidad en algunos de los puntos temporales, alcanzando $AUC > 0,900$ (**Tabla 11**).

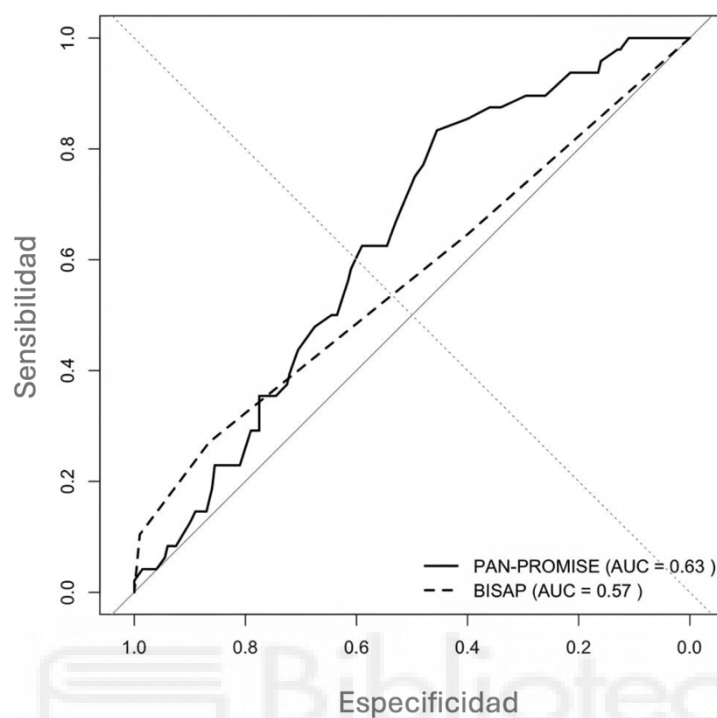
Tabla 11: Áreas bajo la curva (AUC) ROC para el PAN-PROMISE en diferentes momentos temporales en relación a los objetivos primarios y secundarios

	BISAP (AUC)	Comparación con PAN- PROMISE basal (valor de p)	PAN- PROMISE basal (AUC)	PAN- PROMISE 24 h (AUC)	PAN- PROMISE 48 h (AUC)	PAN- PROMISE 72 h (AUC)
Gravedad (2 categorías)	0.566 (0.469–0.663)	0.240	0.634 (0.555–0.713)	0.758 (0.677–0.839)	0.781 (0.704–0.859)	0.796 (0.720–0.873)
Necrosis pancreática y/o peripancreática	0.589 (0.459–0.719)	0.271	0.633 (0.570–0.756)	0.801 (0.701–0.901)	0.797 (0.699–0.894)	0.836 (0.749–0.922)
Necrosis pancreática infectada	0.810 (0.627–0.994)	0.272	0.682 (0.564–0.799)	0.903 (0.824–0.981)	0.895 (0.797–0.994)	0.918 (0.829–1.000)
Ingreso en UCI	0.867 (0.687–1)	0.677	0.695 (0.581–0.809)	0.894 (0.915–0.973)	0.886 (0.794–0.978)	0.913 (0.841–0.986)
Fallo orgánico persistente	0.804 (0.597–1)	0.335	0.690 (0.578–0.803)	0.893 (0.815–0.972)	0.892 (0.784–1.000)	0.942 (0.842–1.000)
Estancia hospitalaria prolongada	0.892 (0.838–0.946)	0.738	0.613 (0.538–0.688)	0.772 (0.703–0.842)	0.757 (0.685–0.828)	0.773 (0.698–0.848)
Fallecimiento	0.885 (0.812–0.958)	0.948	0.763 (0.636–0.891)	0.894 (0.816–0.971)	0.990 (0.977–1.000)	0.986 (0.970–1.000)

Notas: AUC, área bajo la curva ROC (intervalo de confianza del 95%). BISAP, Bedside

Index of Severity in Acute Pancreatitis; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Figura 6: Comparación del área bajo la curva ROC entre BISAP y PAN-PROMISE basal para predecir pancreatitis aguda moderadamente grave o grave.



AUC, área bajo la curva ROC; BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.

5.3 Artículo 3

Incluimos a 186 de 249 pacientes de la cohorte total del ensayo WATERFALL (aquellos con el volumen administrado en urgencias disponible). La mediana del volumen administrado en urgencias fue de 9 mL/kg. La **Figura 7** muestra el histograma de la administración de volumen en urgencias.

Figura 7: Histograma del volumen de fluidos administrados en urgencias



Noventa y seis pacientes (51.6 %) recibieron un volumen elevado (>9 mL/kg) y 90 (49.4 %) un volumen bajo (≤ 9 mL/kg). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la etiología biliar, los niveles basales de urea y el peso ($p < 0,05$) a nivel basal (**Tabla 12**); por ello, estas variables se incluyeron también en el análisis multivariante.

Tabla 12: Características basales de los pacientes según la fluidoterapia administrada en urgencias.

Variable	Cohorte total (n = 186)	Alto volumen (> 9 mL/kg) (n = 96)	Bajo volumen (≤ 9 mL/kg) (n = 90)	P valor
Mujer	101 (54.3)	47 (52.2)	54 (56.3)	0.58
Edad, años	55 ± 18	56 ± 18	54 ± 19	0.34
Horas desde el inicio del dolor hasta llegada a urgencias	5.8 (3.4–11.0)	5.4 (3.0–10.0)	6 (3.8–12.8)	0.24
Horas desde el inicio del dolor hasta la aleatorización	12.7 (8.1–19.1)	13 (8.2–18.6)	12.2 (7.8–20.5)	0.86
Volumen mediano administrado en urgencias, mL	700 (500–1000)	1000 (1000–1388)	500 (500–500)	<0.05
Volumen medio administrado en urgencias, mL (a)	840 (100–5000)	1172 (500–5000)	485 (100–1000)	No aplicable (b)
Brazo de tratamiento agresivo	93 (50)	53 (55.2)	40 (44.4)	0.14
Etiología biliar	108 (58.1)	48 (50.0)	60 (66.7)	<0.05
Peso corporal, kg	75 (65–87)	74 (63–84)	78 (70–90)	<0.05
IMC, kg/m ²	27 (24–31)	26.5 (23.8–30.1)	27.9 (25.6–32.2)	<0.05
Índice de comorbilidad de Charlson	1 (0–3)	2 (0–3)	1 (0–3)	1.00
Puntuación BISAP	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0.63
Urea sérica, mg/dL	32 (26–41)	31 (22–39)	35 (28–43)	<.005
Hematocrito, %	44 (40–47)	44 (39–48)	43 (40–47)	0.96
Creatinina sérica, mg/dL	0,8 (0.7–1)	0.8 (0.7–0.9)	0.9 (0.7–1)	0.29
SIRS	45 (24.2)	25 (26.0)	20 (22.2)	0.54
Hipovolemia	97 (52.2)	49 (51.0)	48 (53.3)	0.75

Notas: Los valores se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), salvo indicación en contrario.

Abreviaturas: BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; IMC, índice de masa corporal; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica;

(a) Media (rango).

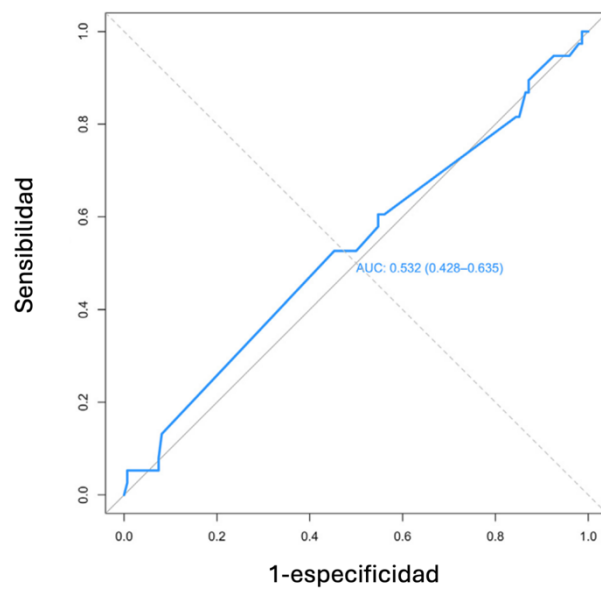
(b) Los fluidos administrados en urgencias antes de la aleatorización en el ensayo

WATERFALL siguieron una distribución no paramétrica; véase la fila inmediatamente superior para el análisis no paramétrico, $p < 0,05$.

No hubo diferencias en el desarrollo de PA moderadamente grave o grave entre el grupo de volumen alto (18,8 %) y el de volumen bajo (22,2 %) ($p = 0,56$) (**Tabla 13**). Este resultado se mantuvo en el análisis multivariante, con una OR ajustada de 0,71 (IC 95 %: 0,31–1,59). El análisis de la curva ROC no indicó que un punto de corte alternativo de fluidoterapia se asociara con PA moderadamente grave o grave (AUC 0,532; IC 95 %: 0,428–0,635) (**Figura 8**).

Tampoco hubo diferencias entre volumen alto y bajo con respecto al objetivo principal de seguridad de sobrecarga hídrica (OR ajustada, 0,77; IC del 95 %, 0,25–2,37) ni en los demás objetivos secundarios de eficacia o seguridad (**Tabla 13**).

Figura 8: Curva ROC de la fluidoterapia en urgencias y el desarrollo de pancreatitis aguda moderadamente grave o grave.



AUC: áreas bajo la curva; ROC: receiver operating characteristic;

Tabla 13. *Análisis bivalente y multivalente de los resultados de eficacia y seguridad según la fluidoterapia de alto volumen (> 9 mL/kg) vs bajo volumen (≤ 9 mL/kg) en urgencias.*

Variable	Alto volumen (n = 96)	Bajo volumen (n = 90)	P valor (bivalente)	Odds ratio (IC 95%)	P valor (multivalente)	Odds ratio ajustada (IC 95%) (a)
PA moderada-grave (b)	18 (18.8)	20 (22.2)	0.56	0.80 (0.40–1.65)	0.40	0.71 (0.31–1.59)
Puntuación PAN-PROMISE en la aleatorización > mediana	54 (56.3)	38 (42.7)	0.07	1.73 (0.96–3.10)	0.10	1.90 (0.98–3.67)
Puntuación PAN-PROMISE a las 24 horas > mediana	51 (54.8)	38 (44.2)	0.41	1.53 (0.85–2.77)	0.55	1.22 (0.63–2.35)
Alguna complicación local	17 (17.7)	18 (20)	0.70	0.86 (0.41–1.80)	0.42	0.71 (0.31–1.63)
Infección de necrosis pancreática	1 (1.0)	5 (5.6)	0.11	0.18 (0.02–1.56)	0.15	0.16 (0.01–1.94)
Fallo orgánico	5 (5.2)	6 (6.7)	0.67	0.77 (0.23–2.61)	0.99	0.99 (0.23–4.29)
Fallo orgánico persistente	3 (3.1)	4 (4.4)	0.71	0.69 (0.15–3.19)	0.98	1.02 (0.15–6.85)
Ingreso en UCI	3 (3.1)	4 (4.4)	0.71	0.69 (0.15–3.18)	0.95	1.06 (0.16–7.04)
Muerte durante el ingreso	2 (2.1)	2 (2.2)	1.00	0.93 (0.13–6.79)	0.70	1.16 (0.15–17.11)
Sobrecarga hídrica (b)	10 (10.4)	14 (15.6)	0.30	0.63 (0.27–1.50)	0.66	0.77 (0.25–2.37)
Signos de sobrecarga hídrica	16 (16.7)	17 (18.9)	0.69	0.86 (0.41–1.82)	0.74	1.18 (0.44–3.13)
Síntomas de sobrecarga hídrica	10 (10.4)	13 (14.4)	0.10	0.69 (0.29–1.66)	0.71	0.81 (0.27–2.41)
Hallazgos de imagen de sobrecarga hídrica	7 (7.3)	10 (11.1)	0.37	0.63 (0.23–1.73)	0.32	0.51 (0.14–1.83)

Notas: Los valores se expresan como n (%).

Abreviaturas: PA, pancreatitis aguda; BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; IC, intervalo de confianza; ED, servicio de urgencias; UCI, unidad de cuidados intensivos; PAN-PROMISE, Patient-Reported Outcome Scale in Acute Pancreatitis.

- (a) Regresión logística binaria ajustada por brazo de tratamiento, edad, puntuación BISAP ≥ 3 , peso corporal, etiología biliar y niveles basales de urea en sangre.
- (b) Objetivo principal (eficacia y seguridad, respectivamente).

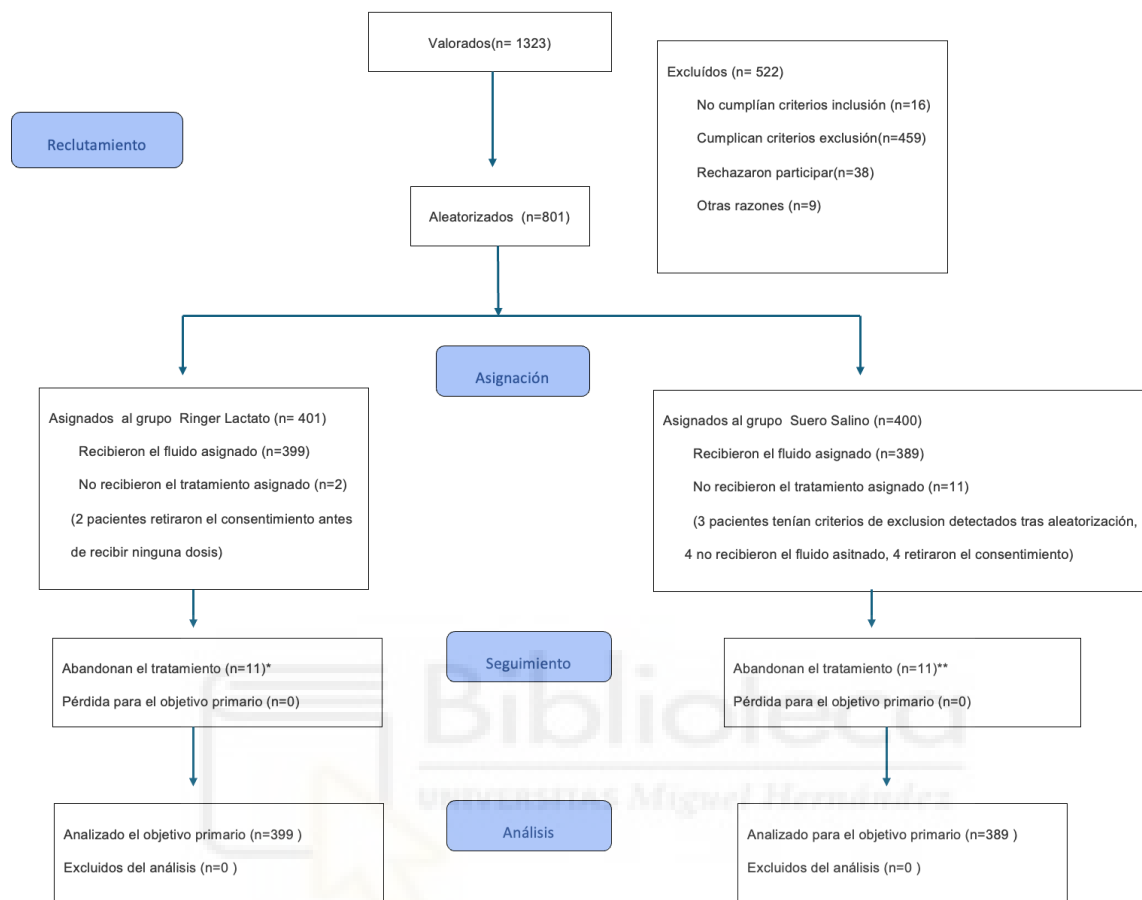
5.4 Artículo 5

Pacientes

Entre junio de 2023 y agosto de 2024 se evaluaron 1.323 pacientes para determinar su elegibilidad. Finalmente, 801 fueron asignados de manera aleatoria a recibir RL o SS (**Figura 9**). De ellos, 399 recibieron RL y 389 SS. Las características basales se distribuyeron de manera equilibrada entre ambos grupos del ensayo (**Tabla 14**).

La representatividad de los pacientes incluidos en el estudio en relación con la población general con pancreatitis aguda se muestra en las Tablas S4-S7 del material suplementario (**Anexo V**).

Figura 9: Flujo de pacientes del ensayo WATERLAND.



*2 pacientes ingresaron en UCI, 1 paciente falleció antes de las 36 horas, 3 pacientes tuvieron un alta precoz a las 24 horas, hubo 2 errores en la prescripción de fluidos, 2 pacientes interrumpieron el tratamiento antes de completar al menos el 80% de la terapia en 48 horas, y a 1 paciente se le cambió el tipo de fluido por decisión médica; todos dieron su consentimiento para el análisis de datos y el seguimiento

**1 paciente fue trasladado al servicio de cirugía, 1 paciente ingresó en la UCI, 1 paciente falleció a las 12 horas del ingreso, 4 pacientes tuvieron un alta precoz a las 24 horas; 3 pacientes fueron cambiados de Suero Salino a Ringer Lactato debido a acidosis hiperclorémica por decisión médica, a 1 paciente se le retiró el fluido por desabastecimiento hospitalario. Todos dieron su consentimiento para el análisis de datos y el seguimiento.

Tabla 14: Características basales del ensayo WATERLAND

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	Datos perdidos RL/SS
Edad mediana en años (RIC)	53.5 (42; 69.1)	54.5 (40; 69.1)	0/0
Sexo femenino - n° (%)	211 (52.9%)	197 (50.6%)	0/0
Primer episodio - n° (%)	311 (77.9%)	309 (79.4%)	0/0
Pancreatitis biliar - n° (%)	255 (63.9%)	237 (60.9%)	0/0
IMC mediano (RIC)	27.3 (24.3; 30.8)	28.1 (25.1; 31.3)	2/1
Índice mediano de comorbilidad de Charlson (RIC)	1 (0; 3)	1 (0; 3)	0/0
Mediana de la escala BISAP (RIC)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1/1
Curso benigno - n° (%)	155 (38.8%)	157 (40.4%)	0/0
Puntaje PAN-PROMISE mediano (RIC)	35 (22; 46.8)	34 (22; 44)	1/0
Urea mediana (RIC) — mg/dl	30 (23.5; 42.8)	30.7 (23.5; 43.6)	0/0
Hematocrito mediano (RIC) — %	42.2 (38.9; 45.5)	42.2 (38.6; 45.9)	0/0
Creatinina mediana (RIC) — mg/dl	0.8 (0.6; 0.9)	0.8 (0.7; 1)	0/0
SRIS - n° (%)	90 (22.6%)	80 (20.6%)	0/0
Hipovolemia — n° (%)	186 (46.6%)	171 (44%)	0/0
Potasio mediano (RIC) — mEq/L	4 (3.8; 4.3)	4 (3.7; 4.2)	0/0
Calcio corregido mediano (RIC)	9 (8.5; 9.4)	9 (8.5; 9.4)	0/0
pH mediano (RIC)	7.4 (7.4; 7.4)	7.4 (7.4; 7.4)	30/35
Cloro mediano (RIC) — mEq/L	104 (101.8; 107)	104 (101; 107)	4/3

IMC: Índice de Masa Corporal calculado como peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado RIC: rango intercuartílico. RL: Ringer Lactato; SS: suero salino.

El Índice de Comorbilidad de Charlson varía de 0 a 37 (más 1 punto por cada década de

edad a partir de los 50 años), valores más altos indican mayor carga de comorbilidad. La escala BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) varía de 0 a 5, valores más altos reflejan mayor riesgo de muerte. Una puntuación de 3 o más indica alta probabilidad de mal pronóstico. La escala PAN-PROMISE (Patient-Reported Outcome Scale in Acute Pancreatitis) varía de 0 a 70, valores más altos reflejan síntomas más graves. Los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) cumplían al menos dos de los siguientes criterios: recuento leucocitario $<4000/\text{mm}^3$ o $>12.000/\text{mm}^3$, frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o $\text{pCO}_2 <32 \text{ mmHg}$, o temperatura corporal $<36^\circ\text{C}$ o $>38^\circ\text{C}$.

Resultados de eficacia

No se observaron diferencias significativas entre grupos en el desarrollo de PA moderadamente grave o grave a los 30 días (24,2% en el grupo SS frente a 22,6% en el grupo RL; RR ajustado, 1.11; IC 95%, 0,87–1,42). Las tasas de complicaciones locales (18,3% frente a 17,3%), fallo orgánico (10,3% frente a 8,5% %) y fallo orgánico persistente (6,2% frente a 5,0%) también fueron similares (**Tabla 15**).

En cambio, el SRIS a las 24 y 48 horas fue más frecuente en el grupo SS (20,6% frente a 14,3% y 17,4% frente a 11,9%; RR ajustado, 1,52 [IC 95%, 1,14–2,03] y 1,50 [IC 95%, 1,11–2,02]), al igual que la PCR superior a la mediana (54,6% frente a 45,5%; RR ajustado, 1,19; IC 95%, 1,04–1,36). No se encontraron diferencias en ingreso en UCI, tratamiento invasivo, puntuación PAN-PROMISE ni mortalidad (**Tabla 15**).

En el análisis por protocolo, los resultados fueron coherentes para el desenlace principal. Las diferencias en SRIS a las 24 y 48 horas y en PCR superior a la mediana se

mantuvieron estadísticamente significativas, siendo más frecuentes en el grupo SS, sin diferencias en otros desenlaces secundarios de eficacia (**Anexo V, Tabla S8**).



Tabla 15: Resultados de eficacia por brazo de tratamiento (Ringer Lactato (RL), Suero Salino (SS))- análisis por intención de tratar.

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
PA moderadamente grave o grave - no. (%)	90 (22.6%)	94 (24.2%)	1.08 (0.83-1.39)	1.11 (0.87-1.42)	0/0
Complicaciones locales - no. (%)	69 (17.3%)	71 (18.3%)	1.05 (0.76-1.45)	1.08 (0.80-1.46)	0/1
Pancreatitis necrosante - no. (%)	33 (8.3%)	30 (7.8%)	0.94 (0.61-1.45)	1.00 (0.67-1.49)	0/2
Infección de necrosis pancreática - no. (%)	6 (1.5%)	7 (1.8%)	1.20 (0.34-4.21)	1.25 (0.36-4.38)	0/2
SRIS a las 24 horas - no. (%)	57 (14.3%)	80 (20.6%)	1.46 (1.08-1.98)*	1.52 (1.14-2.03)*	0/0
SRIS a las 48 horas - no. (%)	47 (11.9%)	67 (17.4%)	1.47 (1.06-2.05)	1.50 (1.11-2.02)	4/3

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Puntuación PAN-PROMISE mediana a las 24 horas - (RIC)	18 (11; 27)	18 (10; 30)			2/2
PAN-PROMISE mayor a la puntuación mediana a las 24 horas - no. (%)	198 (49.9%)	192 (49.6%)	1.00 (0.91-1.11)	1.03 (0.93-1.14)	2/2
Cambio medio en la escala PAN- PROMISE del basal a las 24 horas - (RIC)	-13 (-22; -5)	-11 (-20.5; -4)			2/2
Cambio medio en la escala PAN- PROMISE del basal a las 48h - (RIC)	-20 (-33; -9.8)	-17 (-29; -9)			7/8

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Escala PAN-PROMISE mayor que la mediana a las 48 horas - no. (%)	182 (46.4%)	186 (48.8%)	1.07 (0.95-1.21)	1.08 (0.97-1.21)	7/8
Tiempo mediano hasta tolerancia oral - días (RIC)	1.6 (1; 2.2)	1.6 (1.1; 2.2)			3/5
Tiempo hasta la tolerancia oral mayor a la mediana - no. (%)	179 (45.2%)	187 (48.7%)	1.06 (0.97-1.15)	1.08 (0.99-1.17)	3/5
Procedimiento invasivo - no. (%)	19 (4.8%)	18 (4.6%)	0.97 (0.55-1.71)	0.99 (0.58-1.68)	0/0
Soporte nutricional - no. (%)	26 (6.5%)	27 (6.9%)	1.03 (0.60-1.76)	1.05 (0.65-1.68)	0/0
Ingreso en UCI - no. (%)	23 (5.8%)	26 (6.7%)	1.22 (0.67-2.21)	1.24 (0.75-2.05)	0/0
Exacerbación de comorbilidad previa - no. (%)	4 (1%)	5 (1.3%)	1.29 (0.33-5.03)	1.33 (0.34-5.12)	0/0

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Cualquier fallo orgánico - no. (%)	34 (8.5%)	40 (10.3%)	1.22 (0.75-1.96)	1.27 (0.81-1.98)	0/0
Fallo orgánico persistente - no. (%)	20 (5%)	24 (6.2%)	1.23 (0.70-2.19)	1.28 (0.72-2.25)	0/0
Shock - no. (%)	14 (3.5%)	11 (2.8%)	0.81 (0.38-1.74)	0.87 (0.43-1.75)	0/0
Insuficiencia respiratoria - no. (%)	29 (7.3%)	32 (8.2%)	1.12 (0.63-2.02)	1.17 (0.67-2.03)	0/0
Insuficiencia renal - no. (%)	15 (3.8%)	15 (3.9%)	1.05 (0.56-1.95)	1.10 (0.67-1.80)	0/0
Muerte - no. (%)	7 (1.8%)	10 (2.6%)	1.49 (0.68-3.27)	1.53 (0.75-3.15)	0/0
Estancia hospitalaria - días (RIC)	5.6 (3.2; 8.7)	5.2 (3.7; 8)			0/0
Estancia hospitalaria mayor a 5.5 días - no. (%)	203 (50.9%)	188 (48.3%)	0.95 (0.83-1.07)	0.95 (0.84-1.07)	0/0

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Proteína C Reactiva (PCR)					
mediana a las 48 horas - mg/L (RIC)	328 (82; 1288)	492 (126.5; 1868.5)			6/6
PCR a las 48 horas mayor a 403.5mg/L - no. (%)	179 (45.5%)	209 (54.6%)	1.21 (1.04-1.40)	1.19 (1.04-1.36)	6/6

Resultados de seguridad

A las 24 horas, el daño renal agudo fue más frecuente con SS (12,7%) que con RL (8,5%) (RR ajustado, 1,54; IC 95%, 1,02–2,32), sin diferencias a las 48 horas. La acidosis hiperclorémica fue también más común con SS tanto a las 24 horas (15,8 vs. 7,2%) como a las 48 horas (14,4% vs. 5,5%) (RR ajustado, 2,29; IC 95%, 1,35–3,88; y 2,60; IC 95%, 1,29–5,23, respectivamente). El resultado compuesto de seguridad fue igualmente superior en el grupo SS (76,6% vs. 66,7%; RR ajustado, 1,15; IC 95%, 1,04–1,27) (**Tabla 16**).

En el análisis por protocolo no se observaron diferencias significativas en la insuficiencia renal aguda, mientras que la acidosis hiperclorémica y el resultado compuesto de seguridad permanecieron más frecuentes en el grupo SS (**Anexo V, Tabla S9**).



Tabla 16: Resultados de seguridad por brazo de tratamiento (Ringer Lactato (RL), Suero Salino (SS))- análisis por intención de tratar.

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Sobrecarga hídrica - no. (%)	29 (7.3%)	32 (8.2%)	1.13 (0.75-1.71)	1.18 (0.79-1.76)	0/0
Daño renal agudo a las 24 horas - no. (%)	36 (9%)	52 (13.4%)	1.51 (0.99-2.29)	1.54 (1.02-2.32)	1/1
Daño renal agudo a las 48 horas - no. (%)	21 (5.3%)	24 (6.2%)	1.17 (0.67-2.07)	1.21 (0.70-2.09)	5/5
Hiperpotasemia (potasio > 5 mEq/L) a las 24 horas - no. (%)	5 (1.3%)	8 (2.1%)	1.64 (0.68-3.92)	1.61 (0.66-3.94)	2/1
Hiperpotasemia (potasio > 5 mEq/L) a las 48 horas - no. (%)	7 (1.8%)	5 (1.3%)	0.73 (0.28-1.87)	0.78 (0.32-1.94)	7/7
Hipercalcemia (calcio corregido por proteínas > 10.5 mg/dL) a las 24 horas - no. (%)	5 (1.3%)	4 (1.1%)	0.84 (0.42-1.69)	0.84 (0.43-1.65)	6/9

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Hipercalcemia (calcio corregido por proteínas > 10.5 mg/dL) a las 48 horas - no. (%)	6 (1.6%)	4 (1.1%)	0.71 (0.28-1.79)	0.69 (0.27-1.76)	15/14
Hipercloremia (cloro > 106 mEq/L) a las 24 horas - no. (%)	168 (42.6%)	197 (51.3%)	1.23 (1.03-1.47)	1.23 (1.03-1.47)	5/5
Hipercloremia (cloro > 106 mEq/L) a las 48 horas - no. (%)	141 (36.7%)	200 (52.8%)	1.48 (1.22-1.78)	1.45 (1.20-1.75)	15/10
Acidosis a las 24 horas (pH <7.35) - no. (%)	60 (15.7%)	94 (25.2%)	1.60 (1.18-2.16)	1.60 (1.18-2.17)	16/16
Acidosis a las 48 horas (pH <7.35) - no. (%)	56 (14.8%)	81 (21.9%)	1.46 (1.11-1.91)	1.44 (1.10-1.88)	21/19
Acidosis hiperclorémica (cloro venoso > 106 mEq/L + pH< 7.35) a las 24 horas - no. (%)	28 (7.2%)	60 (15.8%)	2.30 (1.37-3.88)	2.29 (1.35-3.88)	11/9

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Acidosis hiperclorémica (cloro venoso > 106 mEq/L + pH< 7.35) a las 48 horas - no. (%)	21 (5.5%)	54 (14.4%)	2.62 (1.29-5.32)	2.60 (1.29-5.23)	18/15
Variable compuesta de seguridad (al menos una de las previas) - no. (%)	266 (66.7%)	298 (76.6%)	1.15 (1.04-1.27)	1.15 (1.04-1.27)	0/0

Los riesgos relativos crudos y ajustados, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, se estimaron utilizando ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) con un modelo log-binomial, teniendo en cuenta la agrupación por centro del ensayo. Las estimaciones ajustadas incluyeron como covariables la presencia o ausencia basal de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de hipovolemia.

Adherencia al protocolo del estudio

La adherencia al uso del fluido asignado en el protocolo fue muy elevada, con un 98,0% en el grupo de RL frente a un 97,9% en el grupo de SS. No se observaron diferencias en la sobrecarga hídrica entre los grupos en el análisis por intención de tratar, con tasas del 7,3% en RL y del 8,2% en SS a las 24 horas, y del 7,2% y 7,7% respectivamente a las 48 horas (**Tabla 17**). En el análisis por protocolo, los resultados fueron similares, sin diferencias entre grupos en las tasas de sobrecarga de fluidos (**Anexo V, Tabla S10**).

Tabla 17: *Adherencia, sobrecarga hídrica y sobrecarga hídrica estratificada por adherencia por grupo de tratamiento (Ringer Lactato (RL), Suero Salino (SS))- análisis por intención de tratar*

Característica	Ringer Lactato (n = 399)	Suero Salino (n = 389)	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Datos perdidos RL/SS
Adherencia al protocolo (recibieron 80% o más de los fluidos prescritos) desde el reclutamiento a las 48 horas - no. (%)	388 (98.0%)	378 (97.9%)			3/3
Sobrecarga hídrica en las primeras 24 horas en todos los pacientes-no. (%)	29 (7.3%)	32 (8.2%)	1.13 (0.75-1.71)	1.18 (0.79-1.76)	0/0
Sobrecarga hídrica en pacientes con adherencia al protocolo- no. (%)	28 (7.2%)	29 (7.7%)	1.06 (0.67-1.68)	1.12 (0.71-1.75)	0/0

Los riesgos relativos crudos y ajustados, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, se estimaron utilizando ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) con un modelo log-binomial, teniendo en cuenta la agrupación por centro del ensayo. Las estimaciones ajustadas incluyeron como covariables la presencia o ausencia basal de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de hipovolemia.

Análisis por subgrupos

En el análisis de subgrupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado primario (**Anexo V, Tablas S11–S16**). En cuanto a los resultados secundarios de eficacia, el SRIS a las 24 y 48 horas y la elevación de la PCR a las 48 horas fueron más frecuentes en el grupo tratado con SS en la mayoría de los subgrupos. En los resultados de seguridad, el daño renal agudo a las 24 horas fue más común en mujeres y en pacientes con hipovolemia basal tratados con SS, mientras que la acidosis hiperclorémica fue consistentemente más frecuente en este grupo (**Anexo V, Tablas S17–S22**).

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad, realizados como análisis complementarios, en pacientes provenientes de centros con más de 12 pacientes aleatorizados, excluyendo a los pacientes que abandonaron el estudio y mediante el método de Cochran-Mantel-Haenszel, fueron consistentes con los resultados principales del análisis por intención de tratar en cuanto a los resultados primarios y secundarios de eficacia y seguridad (**Anexo V, Tablas S23–S30**).

6.DISCUSIÓN



6.1 Discusión

En la presente tesis, se exponen los resultados de cuatro estudios que abordan diferentes aspectos de la evaluación de la gravedad y del manejo de la PA en su fase inicial. En ella, nos hemos planteado dudas sobre los criterios utilizados hoy en día como definitorios de la PA moderadamente grave o grave, así como la capacidad discriminatoria de la sintomatología reportada por los pacientes, con la gravedad de esta y con objetivos clínicos previamente validados como relevantes en investigación en PA. Por otro lado, nos hemos centrado en el manejo de la fluidoterapia, uno de los pilares fundamentales del tratamiento inicial de la PA; tanto en la importancia de la cantidad administrada en las fases más tempranas, como la influencia del tipo de fluidoterapia en la evolución de la misma.

El primer artículo que compone la presente tesis doctoral es un estudio post hoc de un estudio prospectivo multicéntrico español (ATLANTIS)⁶ que trataba de validar diferentes escalas utilizadas para determinar la gravedad de la PA. Este estudio recogía como variables la hemorragia digestiva o la alteración del nivel de conciencia a nivel basal de los pacientes con PA. En la primera clasificación de la gravedad de la PA de Atlanta⁴, la hemorragia digestiva se consideraba como un criterio de gravedad y posteriormente fue eliminada. Además, hasta la fecha, no se ha incluido la alteración del nivel de conciencia como criterio de gravedad. Actualmente se está revisando la última CRA² para decidir si algunos de los criterios retirados previamente (como era la hemorragia digestiva) o alguno nuevo, como puede ser la alteración del nivel de conciencia, entre otros, deberían ser considerados como definitorios de PA grave.

La hemorragia digestiva en el contexto de la PA puede deberse a causas diversas (úlceras por estrés, pseudoaneurismas, postquirúrgica...) y se suele asociar a complicaciones locales o a la presencia de fallo orgánico preexistente^{131,132}. Un estudio poblacional

mostró peores resultados clínicos en pacientes con PA y presencia de fallo orgánico, que en aquellos que presentaban hemorragia digestiva. Aun así, la hemorragia digestiva se asociaba en este estudio a una estancia hospitalaria más prolongada y a mayor mortalidad, incluso en pacientes que no presentaban fallo orgánico¹³³. Sin embargo, en ese análisis, no se realizó un ajuste por la presencia de complicaciones locales. Nuestros resultados, junto con otros previamente publicados, muestran que las complicaciones locales y el fallo orgánico se asocian a la hemorragia digestiva en pacientes con PA^{134,135}. En nuestro estudio, la hemorragia digestiva se asoció a una mayor morbilidad, pero no a mayor mortalidad tras ajustar por la presencia de fallo orgánico. Sin embargo, en el modelo que realizamos ajustando también por complicaciones locales, esta asociación que se veía con la morbilidad se perdió. Por este motivo consideramos que la hemorragia digestiva no debe considerarse como un determinante a la hora de definir la PA moderadamente grave o grave, sino que es más bien una consecuencia de las complicaciones locales y sistémicas asociadas a la PA, que ya por sí mismas asocian un aumento de la morbimortalidad.

Por otro lado, los síntomas neurológicos en estos pacientes vienen determinados por múltiples causas, desde el síndrome de abstinencia en pacientes con etiología tóxica, hasta alteraciones metabólicas, farmacológicas o derivadas de la propia inflamación. Además, la alteración del nivel de conciencia se asocia con una mayor edad, con el fracaso orgánico y la comorbilidad^{136,137}. En nuestro estudio, la alteración del nivel de conciencia se asoció con una mayor mortalidad cuando se ajustó por la presencia de fallo orgánico persistente (modelo 2), pero no cuando se ajustó según el sistema afectado (modelo 1) o cuando se asociaban además las complicaciones locales (modelo 3). Esto sugiere que el fallo orgánico transitorio puede asociar alteración del nivel de conciencia al inicio, pero parece reflejar una condición general del paciente, más que tener una asociación relevante e independiente predictiva de la morbilidad y/o la mortalidad.

Este estudio tiene como fortaleza que se trata de una muestra muy grande de pacientes con datos recogidos de forma prospectiva, aunque su análisis sea retrospectivo, de forma multicéntrica en 23 hospitales nacionales, lo cual refuerza su validez externa. Además, el uso del análisis multivariante y la realización de diversos modelos nos ayudó a corregir posibles factores confusores. Con respecto a las limitaciones, debemos destacar que no se disponía de una base en la que se definieran las causas del sangrado digestivo y que la alteración del nivel de conciencia solo se valoraba de forma basal, como una de las variables dentro de la escala BISAP, sin tener un seguimiento posterior durante la hospitalización del paciente. Esto, al ser un análisis retrospectivo sobre una base ya realizada, no se pudo subsanar para este estudio y debería ser valorado en estudios futuros. En el segundo artículo, quisimos valorar si la escala de síntomas PAN-PROMISE (**Figura 3**), un PROM diseñado y validado específicamente en PA en un estudio previamente realizado por nuestro grupo⁴⁸, se asociaba con objetivos ya previamente definidos como relevantes en la PA en el contexto de un ensayo clínico multicéntrico e internacional. Este PROM había sido diseñado para poder ser utilizado en ensayos clínicos como objetivo, pero hasta el momento no había sido valorado en este escenario específico.

La escala PAN-PROMISE, en nuestro estudio, no solo ha demostrado una muy buena correlación con objetivos clínicos relevantes ya definidos previamente en la PA, sino que, además, enfatiza la importancia y la precisión que tienen los síntomas en la PA para discriminar a aquellos pacientes que asociarán más complicaciones locales o tendrán una mayor gravedad, haciendo por tanto que sea una variable subrogada importante para medir el bienestar del paciente.

Los ensayos en PA requieren de objetivos clínicos relevantes, como pueden ser el fallo orgánico persistente, la necrosis pancreática infectada o la mortalidad. Sin embargo, en poblaciones de PA no seleccionadas, es decir, en la población general de pacientes con PA, todos estos se observan con poca frecuencia⁶. Esto hace que los ensayos requieran de tamaños muestrales muy grandes para observar diferencias, lo que los hace a su vez poco factibles y deriva en el uso de variables subrogadas casi siempre definidas por los médicos o investigadores, sin tener en cuenta la perspectiva de los pacientes y en muchas ocasiones con escasa relevancia clínica.

En todo este contexto, una alternativa que ha emergido en los últimos años como medida en nuestros sistemas sanitarios y también en el ámbito de la investigación, son los PROMs, que intentan poner el foco en la perspectiva del paciente y lo que este considera realmente importante para su vida, lo cual, en gran parte de las ocasiones, no coincide con lo que los clínicos definimos como importante¹³⁸. De hecho, ya durante la creación y la validación de PAN-PROMISE, fueron sorprendentes las diferencias que había entre lo que los pacientes remarcaron como los síntomas más importantes de la PA y lo que pancreatólogos expertos de diferentes partes del mundo definían como relevante. Por ejemplo, la debilidad era después del dolor lo más importante para los pacientes, seguido de la sed; sin embargo, los clínicos implicados en la realización de este PROM los pusieron en vigésimo cuarto y séptimo lugar, respectivamente⁴⁸.

En el ensayo WATERFALL²⁵, ensayo clínico también realizado por nuestro grupo en el que se comparaba el uso de fluidoterapia agresiva con respecto a moderada en PA, la escala PAN-PROMISE fue utilizada y medida en todos los pacientes de forma basal, a las 24, 48 y 72 horas; y su puntuación estaba definida como un objetivo secundario del ensayo, lo cual nos permitió valorar este PROM en un ensayo clínico real.

En este segundo artículo, demostramos la correlación de PAN-PROMISE con el desarrollo de pancreatitis aguda moderadamente grave o grave, así como con la aparición de necrosis, fallo orgánico persistente e ingreso en la UCI desde el momento basal (dentro de las 8 horas posteriores al diagnóstico de PA, de acuerdo con los criterios de exclusión del estudio WATERFALL²⁵) hasta 72 horas después. Asimismo, demostró una buena correlación con el desarrollo de necrosis pancreática infectada de las 24 horas del ingreso en adelante y con la mortalidad tanto al ingreso como a las 24 horas. Sin embargo, esta significación se perdió a las 48–72 horas siguientes, probablemente debido a la falta de datos en los pacientes fallecidos (el 50% de ellos no disponía de información PAN-PROMISE en esos momentos). Esta sólida asociación con dichas variables, junto con su carácter centrado en la perspectiva del paciente, subraya su valor como objetivo posible a medir en ensayos clínicos.

Una ventaja añadida de PAN-PROMISE es que se trata de una variable cuantitativa (con un rango de 0 a 70), lo que incrementa la probabilidad de obtener resultados estadísticamente significativos en comparación con variables dicotómicas, ya que cada paciente aporta un valor numérico que proporciona información más detallada sobre su estado de bienestar.

Otro aspecto importante de este estudio es la asociación de los síntomas con el curso de la PA. En el estudio de diseño y validación inicial, el AUC de PAN-PROMISE para predecir la PA moderadamente grave o grave a las 24 y 48 horas fue de 0.672 y 0.750 respectivamente⁴⁸. Estos resultados son incluso mejores en este estudio de validación, donde el AUC fue de 0.758 y 0.781 a las 24 y a las 48 horas y de 0.796 a las 72 horas. Estos datos a su vez concuerdan con algunos estudios previos donde se correlacionó el dolor agudo con la gravedad de esta¹³⁹, o con los datos de un reciente estudio prospectivo

multicéntrico³⁸ donde se observó una relación entre un dolor más intenso al ingreso o un dolor más prolongado, con el desarrollo de PA moderadamente grave o grave. Sin embargo, estos estudios solo tenían en cuenta el dolor, a diferencia de la escala PAN-PROMISE, donde se tiene en cuenta otros síntomas de relevancia para el paciente.

Además, en esta cohorte de pacientes, el BISAP mostró una AUC numéricamente inferior a PAN-PROMISE a nivel basal para la predicción de gravedad. Sin embargo, cuando realizamos la comparación de ambas AUCs, no hubo diferencias estadísticamente significativas. El hecho de que el AUC del BISAP en esta cohorte de pacientes fuera algo modesta, puede haber estado influido por el hecho de que se excluyeron en el ensayo aquellos pacientes que en el momento de su llegada a urgencias ya presentaban una PA moderadamente grave o grave, dado que este era el objetivo principal de eficacia del mismo. Esto podría haber subestimado el poder predictor del BISAP basal, aunque también de igual forma del PAN-PROMISE basal. Sin embargo, dado que el BISAP fue diseñado para ser usado en las primeras 24 horas, en el ensayo no se realizaron medidas del BISAP en otros momentos. Estudios futuros serán necesarios para ver si esta diferencia persiste o, incluso, si alcanza la significación estadística con un tamaño muestral mayor.

Otros estudios además del WATERFALL también han usado la escala PAN-PROMISE como objetivo secundario, aunque no en el contexto exacto para el que fue diseñado. En un estudio reciente prospectivo multicéntrico, estudiaron la relación de la escala PAN-PROMISE con la morbilidad post-CPRE, incluso en aquellos pacientes que no presentaban una PA post-CPRE¹⁰⁸. Este estudio encontró también una asociación de la escala con una peor calidad de vida en el seguimiento, lo que de nuevo subraya la importancia de los síntomas reportados por el paciente. Además, la escala PAN-PROMISE también ha sido usada en el ensayo WATERLAND¹⁰⁷, un ensayo con cerca

de 800 pacientes y el Artículo 5 de la presente tesis doctoral, como objetivo secundario. Su uso en este ensayo nos permitirá en un futuro confirmar los datos encontrados e incluso valorar otros objetivos que, hasta el momento, debido a un tamaño muestral más reducido no habíamos podido valorar adecuadamente.

Pese a la importancia de los hallazgos de este estudio, debemos también destacar alguna limitación. Principalmente, el hecho de ser un estudio retrospectivo, aunque en el seno de un ensayo clínico que por tanto realizó la recogida de datos de manera prospectiva y con una elevada calidad en el que ya estaba predefinida la puntuación de PAN-PROMISE como un objetivo secundario del mismo. Además, el hecho de nuevo de no incluir a los pacientes que de inicio se presentaban con una PA moderadamente grave o grave, hace que los datos presentados no sean extrapolables a toda la población con PA.

Este estudio también muestra unas implicaciones prácticas. El incorporar el PAN-PROMISE como un PROM cuantitativo, permite a los investigadores evaluar de manera más precisa el impacto de tratamientos diversos. El uso de esta herramienta tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual permite reducir la brecha existente entre la gravedad evaluada por el médico y la carga percibida por el propio paciente. Esto sugiere que las puntuaciones iniciales del PAN-PROMISE podrían funcionar como un sistema de alerta temprana, ayudando a los clínicos a identificar y manejar de forma proactiva a los pacientes con mayor riesgo durante las primeras 72 horas del ingreso.

Además, una de las principales ventajas de este PROM es que su uso es gratuito, está disponible en varios idiomas en <https://ericaresearch.com/pan-promise/> y resulta muy sencillo y rápido de completar por parte de los pacientes, lo que lo convierte en una herramienta viable para su uso en la práctica clínica diaria, más allá del ámbito de la investigación. Esto podría optimizar la asignación de recursos y reducir los costes sanitarios asociados a las hospitalizaciones por PA.

El tercer artículo de esta tesis, también se trata de un estudio ancilar del ensayo clínico WATERFALL²⁵, sin embargo, en él nos centramos en la fluidoterapia administrada en la fase más temprana de la enfermedad, la fluidoterapia que se administró en el transcurso de la estancia del paciente en el servicio de urgencias y que no venía establecida por el protocolo del ensayo.

Aunque la evidencia sobre el detrimento de la fluidoterapia agresiva en los pacientes con PA es cada vez mayor dado el riesgo aumentado de sobrecarga hídrica, sin que esta se asocie a un beneficio clínico²⁵, todavía es necesario aportar evidencia sobre cómo influye la fluidoterapia administrada en una fase muy precoz de la PA en los resultados y la evolución clínica de estos pacientes^{20,21}. Por este motivo realizamos este estudio, porque pese a que la fluidoterapia no estaba predeterminada con base a un protocolo específico, la fluidoterapia administrada desde la llegada de los pacientes a urgencias hasta su reclutamiento en el ensayo sí que se debía registrar.

En nuestro estudio, un mayor volumen de fluidoterapia administrada en el servicio de urgencias, es decir, más de 9 ml/kg que fue lo considerado fluidoterapia de alto volumen, no mostró mejores resultados con respecto al grupo que recibió menor volumen en su evolución a PA moderadamente grave o grave, que fue el objetivo primario de eficacia, ni en objetivos secundarios. De hecho, también se evaluó realizando una curva ROC si otro punto de corte diferente al de la mediana, se hubiera asociado con el desarrollo de PA moderadamente grave o grave. Esto concuerda con los resultados reportados por el estudio de Singh y colaboradores²⁰, donde no se demostró una mejoría en el fallo orgánico persistente, complicaciones locales o mortalidad en aquellos pacientes que recibían mayor volumen de fluidos en urgencias.

Además, en este estudio también investigamos si la cantidad de fluidos administrada en el servicio de urgencias podía tener un impacto en el riesgo de sobrecarga hídrica. Sin embargo, tampoco se observaron tasas mayores de sobrecarga en aquellos pacientes que recibieron un volumen mayor durante su estancia en urgencias.

La principal limitación de este estudio es su naturaleza retrospectiva, por lo que los datos deben considerarse como exploratorios. Además, el tamaño muestral sobre el que se ha realizado puede no tener potencia estadística suficiente para detectar diferencias en el caso de que las hubiera, dado que el ensayo WATERFALL tuvo que ser suspendido de forma precoz, antes de alcanzar la muestra completa calculada para observar diferencias en la variable de eficacia (PA moderadamente grave o grave) por efectos adversos asociados al tratamiento agresivo. Sin embargo, ese tamaño sí fue suficiente para ver diferencias en la sobrecarga hídrica que tampoco se observaron en este estudio.

Aun así, y aunque el análisis de estos datos fuera retrospectivo y los fluidos en urgencias no estuvieran determinados por el protocolo de WATERFALL, igualmente se insistía en la recogida de todo el volumen administrado desde la entrada del paciente en cada centro. Pese a esto, algún dato no estaba disponible para el análisis lo cual implica también una limitación. Además, la administración de los fluidos en urgencias mostró cierta agrupación, como mostrábamos en la **Figura 7**, y esto puede ser debido a que en muchas ocasiones en urgencias se administran los fluidos de forma fija (500 ml, 1000 ml). Por otro lado, es cierto que hubo ciertas diferencias en las características basales de los pacientes, pero no influyeron en los resultados y además se ajustaron por ellas. Por ejemplo, el IMC y el peso en general fue algo más alto en los pacientes a los que se les administró menos cantidad de fluidos. En el ensayo WATERFALL, los fluidos se administraban acorde al peso de los pacientes; sin embargo, en urgencias, dado que no estaba definido, el peso en muchas ocasiones no se tenía en cuenta. Esto hace que, en

nuestro estudio, al ajustar los fluidos por peso, los pacientes obesos estuvieran con mayor frecuencia en el brazo de tratamiento de bajo volumen. El único factor que no pudimos ajustar, y que podría implicar un sesgo, es el tipo de fluido administrado durante la estancia en urgencias. En el ensayo WATERFALL el único fluido permitido era el RL, pero de nuevo, dado que la fluidoterapia inicial quedaba fuera del ensayo, el fluido administrado dependía del clínico responsable y el tipo concreto no se recogió en el cuaderno de recogida de datos electrónico del estudio, solo la cantidad. Pese a esto, y tras los datos aportados en nuestro Artículo 5 de la presente tesis, esto no parece tener tanta relevancia con respecto al desarrollo de PA moderadamente grave o grave.

Este estudio también presenta fortalezas. De nuevo, se trata de un estudio en el seno de un ensayo clínico multicéntrico con una recogida de datos precisa y de alta calidad, lo cual ayuda a su validez externa. Por otra parte, trata un tema clínicamente relevante, como es la resucitación inicial en urgencias en los pacientes con PA.

Los dos últimos artículos de esta tesis, los Artículos 4 y 5, forman parte del mismo proyecto: el primero describe el protocolo del ensayo clínico WATERLAND, mientras que el segundo presenta los resultados de dicho estudio, un ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de superioridad que comparó el uso de RL frente al SS en pacientes con PA. De este modo, ambos trabajos vuelven a abordar la fluidoterapia en la PA, pero centrándose en una cuestión aún no resuelta: determinar qué tipo de fluido ofrece un mayor beneficio en su manejo inicial. El ensayo WATERLAND, que se trata del estudio aleatorizado más grande realizado hasta la fecha comparando el uso de RL frente a SS, ha demostrado que el RL no reduce la progresión hacia una PA moderadamente grave o grave en comparación con el SS.

En las últimas décadas, el papel del RL en la PA y su posible beneficio frente al SS se ha evaluado en distintos ensayos clínicos, con resultados contradictorios. En las guías

clínicas más recientes sobre el manejo de la PA¹⁰, basadas principalmente en los resultados de varios metaanálisis^{32,140}, se recomienda el RL como fluido de elección, ya que parecía disminuir la tasa de casos moderadamente graves o graves. Incluso el metaanálisis más reciente respaldaba la hipótesis de que el RL podría reducir la progresión de la PA¹⁴¹.

Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados individuales que comparaban ambos fluidos han mostrado resultados inconsistentes y no fueron diseñados específicamente para evaluar la gravedad de la enfermedad^{30,31,110,111,142}. Este estudio constituye el primer ensayo multicéntrico e internacional que evalúa la progresión a pancreatitis moderadamente grave o grave como objetivo principal, y en él no se logró demostrar un beneficio del RL durante los primeros 30 días de hospitalización.

Una característica que también se ha asociado al uso del RL es su posible efecto antiinflamatorio. Aunque el mecanismo subyacente de esta acción no se comprende completamente, existen evidencias que sugieren que podría estar relacionado con su capacidad para reducir la supresión de la respuesta inmunitaria innata a través de la vía del receptor tipo Toll (Toll-like receptor) y del inflammasoma¹⁴³.

En el ensayo WATERLAND, el RL se asoció con una menor inflamación, medida mediante la presencia de SRIS a las 24 y 48 horas y los valores de PCR a las 48 horas. Estos hallazgos se correlacionan bien con la evidencia publicada previamente^{30,31,142}. Sin embargo, esta reducción en los parámetros inflamatorios no se tradujo en un beneficio clínico en los diferentes objetivos de eficacia evaluados durante el período del estudio.

En cuanto a la seguridad, aunque este ensayo no fue específicamente diseñado ni con potencia estadística suficiente para evaluarla, y por tanto los resultados deben

interpretarse como exploratorios, se observaron tasas más altas de daño renal agudo a las 24 horas y de acidosis hiperclorémica en el grupo tratado con SS. Estos resultados coinciden con los hallazgos de ensayos previos que compararon el SS con soluciones balanceadas en los servicios de urgencias¹⁴⁴ o con RL en pacientes en UCI¹¹³, donde el SS también se asoció con un mayor número de eventos renales adversos graves y con una mayor mortalidad, insuficiencia renal o necesidad de terapia renal sustitutiva, respectivamente. De hecho, se ha demostrado que la administración de SS puede disminuir el flujo sanguíneo arterial renal y la perfusión cortical, y también está establecido que induce una acidosis hiperclorémica más pronunciada, incluso en voluntarios sanos^{145,146}. Aunque un ensayo multicéntrico reciente¹⁴⁷ en pacientes hospitalizados no demostró diferencias significativas en cuanto al fracaso renal u otros objetivos relacionados con la función renal entre los distintos tipos de fluidos, estos hallazgos deben interpretarse con cautela. Dicho estudio no estaba diseñado principalmente para evaluar este objetivo, sino los días de hospitalización y sus resultados no pueden extrapolarse directamente a pacientes con PA. En este contexto, el deterioro de la función renal suele reflejar la progresión de la enfermedad a estadios más graves secundaria al secuestro de líquidos y la hipovolemia inducida por la inflamación pancreática a nivel local y sistémico.

Por tanto, los posibles efectos perjudiciales del SS sobre la función renal en esta población específica deben considerarse cuidadosamente y no extrapolarse desde otras patologías. De hecho, la hipercloremia en las primeras 48 horas de la PA, observada también en nuestro estudio y descrita previamente con el uso de SS, se ha relacionado con la aparición de fracaso renal agudo en casos de pancreatitis aguda moderadamente grave o grave¹⁴⁸. Estudios realizados específicamente evaluando este objetivo en la PA deberán todavía realizarse para confirmar nuestros hallazgos, que de igual forma son relevantes.

Aun así, este ensayo presenta ciertas limitaciones. El diseño abierto podría haber introducido un posible sesgo, especialmente en lo referente a la adherencia al protocolo y a los resultados de seguridad. Por ejemplo, dado que la acidosis hiperclorémica es un efecto adverso conocido asociado al uso de SS, los médicos responsables podrían haber estado más predispuestos a cambiar el tipo de fluido en estos casos. No obstante, la tasa de desviaciones del protocolo fue mínima y no se observaron diferencias significativas en la adherencia al tratamiento entre los grupos.

Otra posible limitación es la exclusión de pacientes que se presentaban con PA moderadamente grave o grave, o con comorbilidades significativas, lo que podría haber introducido un sesgo de selección hacia una población con enfermedad más leve. Sin embargo, los pacientes que se presentan con menos de 24 horas de dolor abdominal y ya presentan una PA moderada o grave son muy pocos. Dado que el objetivo principal de nuestro estudio era prevenir la progresión de la PA leve a formas moderadamente graves o graves, la inclusión de estos casos carecía de sentido con el propósito del ensayo.

Aun así, debemos destacar que sí se incluyeron pacientes con predicción de gravedad al ingreso, según escalas pronósticas validadas, lo que garantiza que la población del estudio representa adecuadamente a los individuos con un mayor riesgo de progresión a estadios más graves de la enfermedad.

Por otro lado, este ensayo presenta diversas fortalezas. Como hemos comentado, se trata del ensayo clínico aleatorizado más grande realizado en pacientes con PA y comparando el uso del RL con respecto a SS, valorando un objetivo primario relevante desde un punto de vista clínico y no una variable subrogada. Además, la inclusión de pacientes diversos y de múltiples nacionalidades y centros, hace que tenga una gran validez externa y que los resultados, por tanto, sean generalizables a la población general de pacientes con PA.

Este ensayo, por tanto, aunque no muestra una reducción de la PA moderadamente grave o grave con el uso de RL con respecto a SS, sí muestra una ventaja del uso del RL en parámetros de seguridad en pacientes con PA.





7. CONCLUSIONES

1. La hemorragia digestiva (>500 mL) no debe considerarse un factor definitorio de gravedad en la PA, dado que no se asocia de forma independiente con la mortalidad.
2. La alteración del nivel de conciencia, definida como una puntuación en la escala de Glasgow <15 puntos, tampoco debe considerarse un criterio definitorio de la PA grave, dado que no se asocia con un aumento independiente de la mortalidad.
3. La escala PAN-PROMISE es un PROM que ha demostrado ser una variable de resultado válida para su uso en ensayos clínicos en PA.
4. La escala PAN-PROMISE ha demostrado una excelente correlación como herramienta predictiva de gravedad y de las complicaciones de la PA, incorporando la perspectiva del paciente y, gracias a su sencillez, permite incorporarla en la práctica clínica.
5. La resucitación con fluidoterapia de alto volumen en urgencias, durante la fase más temprana de la pancreatitis, no se asocia con una mejoría en los resultados clínicos; sin embargo, tampoco se relaciona con una mayor tasa de eventos adversos, como la sobrecarga hídrica.
6. La fluidoterapia con RL no reduce la incidencia de PA moderadamente grave o grave en comparación con la fluidoterapia basada en SS, a los 30 días del ingreso.
7. La fluidoterapia con RL presenta un mejor perfil de seguridad con respecto al SS, con menores tasas de daño renal agudo a las 24 horas del ingreso, aunque no a las 48 horas, y de acidosis hiperclorémica tanto a las 24 horas como a las 48 horas con respecto a la fluidoterapia basada en SS en pacientes con PA.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peery AF, Murphy CC, Anderson C, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2024. *Gastroenterology* 2025; 168(5): 1000-24.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-11.
3. García-Rayado G, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(4): 403-9.
4. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128(5): 586-90.
5. Marshall JC, Cook DJ, Fao - Christou NV, Christou NV, Fao - Bernard GR, Bernard GR, Fao - Sprung CL, Sprung CL, Fao - Sibbald WJ, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. (0090-3493 (Print)).
6. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg* 2019; 270(2): 348-55.
7. Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E. Initial Management of Acute Pancreatitis. (1558-1942 (Electronic)).
8. Hallensleben ND, Umans DS, Bouwense SA, et al. The diagnostic work-up and outcomes of 'presumed' idiopathic acute pancreatitis: A post-hoc analysis of a multicentre observational cohort. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(3): 340-50.

9. Aronen A, Guilabert L, Hadi A, et al. Idiopathic acute pancreatitis (IAP)—a review of the literature and algorithm proposed for the diagnostic work-up of IAP. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2024; 9.
10. International Association of Pancreatology Revised Guidelines on Acute Pancreatitis 2025: Supported and Endorsed by the American Pancreatic Association, European Pancreatic Club, Indian Pancreas Club, and Japan Pancreas Society. LID - S1424-3903(25)00085-7 [pii] LID - 10.1016/j.pan.2025.04.020 [doi]. (1424-3911 (Electronic)).
11. Signoretti M, Baccini F, Piciucchi M, et al. Repeated transabdominal ultrasonography is a simple and accurate strategy to diagnose a biliary etiology of acute pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43(7): 1106-10.
12. Gurakar M, Jalaly NY, Faghih M, et al. Impact of genetic testing and smoking on the distribution of risk factors in patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. (1502-7708 (Electronic)).
13. Wilcox CM, Varadarajulu S, Fau - Eloubeidi M, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. (0016-5107 (Print)).
14. Kinnala PJ, Kuttala KT, Grönroos JM, Havia TV, Nevalainen TJ, Niinikoski JH. Pancreatic tissue perfusion in experimental acute pancreatitis. *Eur J Surg* 2001; 167(9): 689-94.
15. Juvonen PO, Tenhunen JJ, Heino AA, et al. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(3): 308-14.
16. Niederau C, Crass RA, Silver G, Ferrell LD, Grendell JH. Therapeutic regimens in acute experimental hemorrhagic pancreatitis. Effects of hydration, oxygenation, peritoneal lavage, and a potent protease inhibitor. *Gastroenterology* 1988; 95(6): 1648-57.

17. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2130-4.
18. Wu BU, Johannes RS, Fan X, Sun X, Fan X, Conwell DL, Conwell DI, Fan X, Banks PA, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. (1528-0012 (Electronic)).
19. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009; 9(6): 770-6.
20. Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2017; 5(4): 491-8.
21. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(10): 1843-50.
22. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(13): 1639-44.
23. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(2): 169-73.
24. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 797-803.
25. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022; 387(11): 989-1000.

26. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2024; 119(3): 419-37.
27. Finfer S, Bellomo R Fau - Boyce N, Boyce N Fau - French J, French J Fau - Myburgh J, Myburgh J Fau - Norton R, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. (1533-4406 (Electronic)).
28. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. (0959-8138 (Print)).
29. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367(20): 1901-11.
30. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(8): 710-7.e1.
31. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, 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* 2018; 6(1): 63-72.
32. Zhou S, Buitrago C, Foong A, et al. Comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials of Lactated Ringer's versus Normal Saline for acute pancreatitis. *Pancreatology* 2021; 21(8): 1405-10.
33. Kow CS, Burud IAS, Hasan SS. Fluid Resuscitation With Lactated Ringer's Solution Versus Normal Saline in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. (1536-4828 (Electronic)).
34. Thavanesan N, White S, Lee S, et al. Analgesia in the Initial Management of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg* 2022; 46(4): 878-90.

35. Cai W, Liu F, Wen Y, et al. Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 782151.
36. Saini M, Samanta J, Kumar A, et al. Buprenorphine Versus Diclofenac for Pain Relief in Acute Pancreatitis: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(3): 532-41 e8.
37. Barlass U, Dutta R, Cheema H, et al. Morphine worsens the severity and prevents pancreatic regeneration in mouse models of acute pancreatitis. *Gut* 2018; 67(4): 600-2.
38. Pandanaboyana S, Knoph CS, Olesen SS, et al. Opioid analgesia and severity of acute pancreatitis: An international multicentre cohort study on pain management in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2024; 12(3): 326-38.
39. Kumar NS, Muktesh G, Samra T, et al. Comparison of efficacy of diclofenac and tramadol in relieving pain in patients of acute pancreatitis: A randomized parallel group double blind active controlled pilot study. *Eur J Pain* 2020; 24(3): 639-48.
40. Gulen B, Dur A, Serinken M, Karcioglu O, Sonmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27(2): 192-6.
41. Mahapatra SJ, Jain S, Bopanna S, et al. Pentazocine, a Kappa-Opioid Agonist, Is Better Than Diclofenac for Analgesia in Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 813-21.
42. Campillo Arregui A, Bolado Concejo F, León Brito H, et al. Management of analgesia in acute pancreatitis: Results of a national survey. (0210-5705 (Print)).
43. Peiro AM, Martinez J, Martinez E, et al. Efficacy and tolerance of metamizole versus morphine for acute pancreatitis pain. *Pancreatol* 2008; 8(1): 25-9.

44. Huang Z, Ma X, Jia X, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 inhibitors: a randomized controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 473-80.
45. Huang LA-O, Feng Z, Yang W, et al. Parecoxib sequential with imrecoxib for occurrence and remission of severe acute pancreatitis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. (1468-3288 (Electronic)).
46. Jabaudon M, Genevrier A, Jaber S, et al. Thoracic epidural analgesia in intensive care unit patients with acute pancreatitis: the EPIPAN multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* 2023; 27(1): 213.
47. Tintara S, Shah I, Yakah W, et al. Comparison of Opioid-Based Patient-Controlled Analgesia with Physician-Directed Analgesia in Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci* 2023; 68(2): 623-9.
48. de-Madaria E, Sánchez-Marin C, Carrillo I, et al. Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut* 2021; 70(1): 139-47.
49. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006; 25(3): 497-504.
50. Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J, Seijo-Ríos S, Iglesias-Canle J, Domínguez-Muñoz JE. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology* 2014; 14(3): 167-73.
51. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a

prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(7): 517-22.

52. Sathiaraj E, Murthy S Fau - Mansard MJ, Mansard Mj Fau - Rao GV, Rao Gv Fau - Mahukar S, Mahukar S Fau - Reddy DN, Reddy DN. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. (0269-2813 (Print)).

53. Rajkumar N, Karthikeyan Vs Fau - Ali SM, Ali Sm Fau - Sistla SC, Sistla Sc Fau - Kate V, Kate V. Clear liquid diet vs soft diet as the initial meal in patients with mild acute pancreatitis: a randomized interventional trial. (1941-2452 (Electronic)).

54. Bakker OJ, van Brunschot S Fau - van Santvoort HC, van Santvoort Hc Fau - Besselink MG, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. (1533-4406 (Electronic)).

55. Liang XY, Wu XA, Tian Y, Gao H, Chen JJ, Feng QX. Effects of Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. (1539-2031 (Electronic)).

56. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6430632.

57. Chang Ys Fau - Fu H-q, Fu Hq Fau - Xiao Y-m, Xiao Ym Fau - Liu J-c, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. (1466-609X (Electronic)).

58. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg* 2008; 143(11): 1111-7.

59. Jeurnink SM, Nijs MM, Prins HA, Greving JP, Siersema PD. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: A meta-analysis. (1424-3911 (Electronic)).
60. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 104-10.
61. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. (1424-3911 (Electronic)).
62. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (PROCAP): a single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial. (2468-1253 (Electronic)).
63. Hall Am Fau - Poole LAL, Poole La Fau - Renton B, Renton B Fau - Wozniak A, et al. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis. (1466-609X (Electronic)).
64. Sahar N, Kozarek RA, Kanji ZS, et al. The microbiology of infected pancreatic necrosis in the era of minimally invasive therapy. (1435-4373 (Electronic)).
65. Singh RR, Mitchell W Fau - David Y, David Y Fau - Cheesman A, et al. Pancreatic Fungal Infection in Patients With Necrotizing Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. (1539-2031 (Electronic)).
66. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (1474-547X (Electronic)).
67. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. (1438-8812 (Electronic)).

68. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. (1097-6779 (Electronic)).
69. Iqbal U, Khara HS, Hu Y, et al. Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020; 91(4): 753-60.e4.
70. Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. (1097-6779 (Electronic)).
71. Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. (1895-5770 (Print)).
72. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL Fau - London NJ, London Nj Fau - Bailey IA, Bailey Ia Fau - James D, James D Fau - Fossard DP, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. (0140-6736 (Print)).
73. Fan ST, Lai EC Fau - Mok FP, Mok Fp Fau - Lo CM, Lo Cm Fau - Zheng SS, Zheng Ss Fau - Wong J, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. (0028-4793 (Print)).
74. Acosta JM, Katkhouda N Fau - DeBian KA, DeBian Ka Fau - Groshen SG, Groshen Sg Fau - Tsao-Wei DD, Tsao-Wei Dd Fau - Berne TV, Berne TV. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. (0003-4932 (Print)).
75. Fölsch UR, Nitsche R Fau - Lüdtk R, Lüdtk R Fau - Hilgers RA, Hilgers Ra Fau - Creutzfeldt W, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with

conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. (0028-4793 (Print)).

76. Oría A, Cimmino D Fau - Ocampo C, Ocampo C Fau - Silva W, et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. (0003-4932 (Print)).

77. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10245): 167-76.

78. Hallensleben ND, Stassen PMC, Schepers NJ, et al. Patient selection for urgent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography by endoscopic ultrasound in predicted severe acute biliary pancreatitis (APEC-2): a multicentre prospective study. *Gut* 2023; 72(8): 1534-42.

79. Moran RA, García-Rayado G, de la Iglesia-García D, et al. Influence of age, body mass index and comorbidity on major outcomes in acute pancreatitis, a prospective nation-wide multicentre study. (2050-6406 (Print)).

80. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83.

81. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. (1572-0241 (Electronic)).

82. Riché FC, Cholley Bp Fau - Laisné M-JC, Laisné Mj Fau - Vicaud E, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. (0039-6060 (Print)).
83. Rau BM, Kemppainen Ea Fau - Gumbs AA, Gumbs Aa Fau - Büchler MW, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. (0003-4932).
84. Jain S, Midha S, Mahapatra SJ, et al. Interleukin-6 significantly improves predictive value of systemic inflammatory response syndrome for predicting severe acute pancreatitis. (1424-3911).
85. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. (1536-5964).
86. Wan J, Yang X, He W, et al. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. (1471-230X).
87. Peng T, Peng X, Huang M, et al. Serum calcium as an indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis. (1532-8171).
88. Knaus Wa Fau - Draper EA, Draper Ea Fau - Wagner DP, Wagner Dp Fau - Zimmerman JE, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. (0090-3493).
89. Ranson Jh Fau - Rifkind KM, Rifkind Km Fau - Roses DF, Roses Df Fau - Fink SD, Fink Sd Fau - Eng K, Eng K Fau - Localio SA, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. (0002-9270).
90. Mofidi R, Duff Md Fau - Wigmore SJ, Wigmore Sj Fau - Madhavan KK, Madhavan Kk Fau - Garden OJ, Garden Oj Fau - Parks RW, Parks RW. Association

between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. (0007-1323).

91. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57(12): 1698-703.

92. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Bollen TL, Repas K, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. (1542-7714).

93. Capurso GA-O, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, et al. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment. (2050-6414).

94. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess* 1998; 2(14): i-iv, 1-74.

95. Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcome measures in practice. (1756-1833).

96. Black N, Varaganum M, Hutchings A. Relationship between patient reported experience (PREMs) and patient reported outcomes (PROMs) in elective surgery. (2044-5423).

97. Guan M, Gresham G, Shinde A, et al. Priority Rankings of Patient-Reported Outcomes for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Comparison of Patient and Physician Perspectives. (1540-1413).

98. Parkin E, Stott M, Brockbank J, Galloway S, Welch I, Macdonald A. Patient-Reported Outcomes for Acute Gallstone Pathology. (1432-2323).

99. Dawson J, Doll H Fau - Fitzpatrick R, Fitzpatrick R Fau - Jenkinson C, Jenkinson C Fau - Carr AJ, Carr AJ. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. (1756-1833).
100. Boyce MB, Browne JP, Greenhalgh J. The experiences of professionals with using information from patient-reported outcome measures to improve the quality of healthcare: a systematic review of qualitative research. *BMJ Qual Saf* 2014; 23(6): 508-18.
101. Doyle C, Lennox L Fau - Bell D, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. LID - 10.1136/bmjopen-2012-001570 [doi] LID - e001570. (2044-6055).
102. Coulter A. Measuring what matters to patients. (1756-1833).
103. Thiruvengadam NR, Schaubel DE, Forde K, Lee P, Saumoy M, Kochman ML. Association of Statin Usage and the Development of Diabetes Mellitus after Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(5): 1214-22.e14.
104. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 1103-39.
105. Lloyd H, Wheat H, Horrell J, et al. Patient-Reported Measures for Person-Centered Coordinated Care: A Comparative Domain Map and Web-Based Compendium for Supporting Policy Development and Implementation. *J Med Internet Res* 2018; 20(2): e54.
106. de-Madaria E, Martínez JF, Aparicio JR, Lluís F. Aggressive Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis: In Aqua Sanitas? *Am J Gastroenterol* 2017; 112(10): 1617-8.
107. Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, Vaillo-Rocamora A, et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter

randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol. *Trials* 2024; 25(1): 699.

108. Thiruvengadam NR, Kouanda A, Kalluri A, et al. A Prospective Cohort Study Evaluating PAN-PROMISE, a Patient-reported Outcome Measure to Detect Post-ERCP Morbidity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(5): 1233-42.e14.

109. Bolado F, Buxbaum JL, Vaillo-Rocamora A, Cárdenas-Jaén K, Maisonneuve P, de-Madaria E. Early Weight-Based Aggressive vs. Non-Aggressive Goal-Directed Fluid Resuscitation in the Early Phase of Acute Pancreatitis: An Open-Label Multicenter Randomized Controlled Trial (The WATERFALL Trial), Design, and Rationale. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 440.

110. Choosakul S, Harinwan K, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatology* 2018; 18(5): 507-12.

111. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160(3): 955-7.e4.

112. Gordon D, Spiegel R. Fluid Resuscitation: History, Physiology, and Modern Fluid Resuscitation Strategies. *Emerg Med Clin North Am* 2020; 38(4): 783-93.

113. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378(9): 829-39.

114. Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. (1538-3598).

115. Finfer S, Micallef S, Hammond N, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2022; 386(9): 815-26.

116. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4): c179-84.
117. Dellinger EP, Forsmark Ce Fau - Layer P, Layer P Fau - Lévy P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. (1528-1140).
118. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama* 2013; 310(20): 2191-4.
119. von Elm E, Altman Dg Fau - Egger M, Egger M Fau - Pocock SJ, Pocock Sj Fau - Gøtzsche PC, Gøtzsche Pc Fau - Vandenbroucke JP, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. (1474-547X).
120. Lautenbacher S, Peters JH, Heesen M, Scheel J, Kunz M. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 75: 104-13.
121. Pedulla R, Glugosh J, Jeyaseelan N, et al. Associations of Gender Role and Pain in Musculoskeletal Disorders: A Mixed-Methods Systematic Review. *J Pain* 2024; 25(12): 104644.
122. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44(3): 837-45.
123. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves.
124. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *Jama* 2025; 333(1): 71-4.

125. Sharma A, Bhatt DL, Calvo G, Brown NJ, Zannad F, Mentz RJ. Heart failure event definitions in drug trials in patients with type 2 diabetes. (2213-8595).
126. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama* 2012; 307(23): 2526-33.
127. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42(2): 377-81.
128. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *Bmj* 2013; 346: e7586.
129. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj* 2010; 340: c332.
130. FDA. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2016.
131. Sharma PK, Madan K Fau - Garg PK, Garg PK. Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? ; (1536-4828).
132. Rana Ss Fau - Sharma V, Sharma V Fau - Bhasin DK, Bhasin Dk Fau - Sharma R, et al. Gastrointestinal bleeding in acute pancreatitis: etiology, clinical features, risk factors and outcome. (0250-636X).
133. Shen HN, Lu CL, Li CY. The effect of gastrointestinal bleeding on outcomes of patients with acute pancreatitis: a national population-based study. *Pancreatology* 2012; 12(4): 331-6.
134. Granholm A, Zeng L, Dionne JC, et al. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. (1432-1238).

135. Cook DJ, Fuller Hd Fau - Guyatt GH, Guyatt Gh Fau - Marshall JC, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. (0028-4793).
136. Hágendorn R, Vincze Á, Izbéki F, et al. Development of disturbance of consciousness is associated with increased severity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20(5): 806-12.
137. Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6(2): 134-40.
138. Nelson E, Conger B, Douglass R, et al. Functional health status levels of primary care patients. *Jama* 1983; 249(24): 3331-8.
139. Földi M, Gede N, Kiss S, et al. The characteristics and prognostic role of acute abdominal on-admission pain in acute pancreatitis: A prospective cohort analysis of 1432 cases. *Eur J Pain* 2022; 26(3): 610-23.
140. Hong J, Li Q, Wang Y, et al. Comparison of Fluid Resuscitation with Lactate Ringer's Versus Normal Saline in Acute Pancreatitis: An Updated Meta-Analysis. (1573-2568).
141. Mosquera FA-O, Benítez EA-O, Benavides MA-OX, Muñoz JA-O, Castañeda CA-O, Liscano YA-O. Fluid Resuscitation with Lactated Ringer vs. Normal Saline in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. LID - 10.3390/diseases13090300 [doi] LID - 300. (2079-9721).
142. Karki B, Thapa S, Khadka D, et al. Intravenous Ringers lactate versus normal saline for predominantly mild acute pancreatitis in a Nepalese Tertiary Hospital. *PLoS One* 2022; 17(1): e0263221.

143. Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. (1528-0012).
144. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. (1533-4406).
145. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Francis ST, Lobo DN, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. (1528-1140).
146. Raes MA-O, Kellum JA, Colman R, et al. Effect of a single small volume fluid bolus with balanced or un-balanced fluids on chloride and acid-base status: a prospective randomized pilot study (the FLURES-trial). (1724-6059).
147. McIntyre L, Fergusson D, McArdle T, et al. A Crossover Trial of Hospital-Wide Lactated Ringer's Solution versus Normal Saline. (1533-4406).
148. Mao W, Wu J, Zhang H, et al. Increase in serum chloride and chloride exposure are associated with acute kidney injury in moderately severe and severe acute pancreatitis patients. (1424-3911).

9.ANEXOS



ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO I: Artículo 1; Should gastrointestinal bleeding and impaired mental status be considered organ failure in patients with acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2025 Aug;25(5):755-757. doi: 10.1016/j.pan.2025.06.015. Artículo + Material suplementario.
- ANEXO II: Artículo 2; Evaluation of the PAN-PROMISE Symptom Scale in a Randomized Controlled Trial of Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2025 Jun 5. doi: 10.14309/ajg.00000000000003570.
- ANEXO III: Artículo 3; Impact of Fluid Therapy in the Emergency Department in Acute Pancreatitis. A post hoc analysis of the WATERFALL trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2025 Apr 15:S1542-3565(25)00294-0. doi: 10.1016/j.cgh.2025.01.038. Artículo + Material suplementario.
- ANEXO IV: Artículo 4; Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol. *Trials*. 2024 Oct 21;25(1):699. doi: 10.1186/s13063-024-08539-2.
- ANEXO V: Artículo 5; Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial. En revisión. Artículo+ Material suplementario.

Anexo I; Artículo I: Should gastrointestinal bleeding and impaired mental status be considered organ failure in patients with acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2025 Aug;25(5):755-757. doi: 10.1016/j.pan.2025.06.015. Artículo + Material suplementario.

Research letter

Should gastrointestinal bleeding and impaired mental status be considered organ failure in patients with acute pancreatitis?

Lucía Guilabert^a, Karina Cárdenas-Jaén^a, Alicia Vaillo-Rocamora^a,
Laura Sempere^a, Enrique de-Madaria^{a,b,*}

^a Department of Gastroenterology, Dr. Balmis General University Hospital-ISABIAL, Alicante, Spain

^b Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain

Acute pancreatitis (AP) has a heterogeneous clinical course. Consensus definitions for severity were reached in 1993 and updated in 2013. The 1993 Atlanta Classification (AC) proposed two categories: mild (absence of complications) and severe (presence of local complications or organ failure [OF]), which included respiratory, renal, circulatory failure, and gastrointestinal bleeding (GIB) > 500 mL [1]. In 2013, the Revised Atlanta Classification (RAC) [2] excluded GIB as OF, introduced a validated scoring system (modified Marshall score), and defined three severity categories: mild, moderately severe (local complications or transient OF ≤48h), and severe (persistent OF >48h). Recognized OF types included renal, respiratory, and circulatory failure. Impaired mental status (IMS) is also a predictor of mortality in severity scores like BISAP [3]. A new revision of the severity definitions is underway. This study evaluates the independent associations of GIB and IMS with morbidity and mortality in AP.

This is a post hoc analysis of the ATLANTIS multicenter prospective cohort [4], aimed at validating AC, RAC, and determinant-based classifications. GIB (defined as clinically evident gastrointestinal bleeding with an estimated external blood loss >500 mL, via hematemesis, melena, or hematochezia) and IMS (Glasgow Coma Score ≤14 at baseline) were recorded. Of 1655 patients, 1612 were analyzed (those with a documented Glasgow score). Definitions of AP, outcomes, BISAP score thresholds (≥3 indicating high risk), inclusion/exclusion criteria, ethics, and statistical methods are in the Supplementary Material.

1. Gastrointestinal bleeding (GIB)

GIB occurred in 1.5 % of patients and was associated with higher BISAP scores, local complications, and organ failure; it was more frequent in moderately severe and severe AP (33 % and 46 %) (Supplementary Table 1). In bivariate analysis (Supplementary Table 1), GIB was associated with delayed oral refeeding, invasive treatment, ICU admission, prolonged hospital stay, and mortality. In multivariate analysis:

Table 1

Strength of the association between gastrointestinal bleeding and impaired mental status with the study outcomes: odds ratio (bivariate analysis) and adjusted odds ratios (multivariate analysis model 1).

Variables in model 1	OR and aOR	Delayed oral refeeding ^a	Invasive treatment	Admission in the ICU	Prolonged hospital stay ^b	Mortality N (%)
Gastrointestinal bleeding	OR (95 % CI) aOR (95 % CI)	11.0 (3.5–33.8) 7.4 (2.2–25.3)	14.8 (6.4–34.5) 2.9 (0.7–12.1)	11.4 (5.0–26.0) 0.5 (0.0–6.5)	7.6 (2.7–21.7) 4.0 (1.2–13.2)	10.3 (4.1–25.8) 1.3 (0.3–4.9)
Impaired mental status	OR (95 % CI) aOR (95 % CI)	3.4 (1.7–6.6) 3.0 (1.4–6.1)	3.3 (1.5–7.7) 0.8 (0.2–2.9)	5.6 (2.9–10.8) 1.9 (0.5–7.2)	1.6 (0.8–3.3) 1.1 (0.5–2.5)	10.2 (5.1–20.3) 2.0 (0.6–6.8)
Charlson index	OR (95 % CI) aOR (95 % CI)	1.0 (0.9–1.0) 0.9 (0.9–1.0)	0.9 (0.8–1.0) 2.1 (0.1–4.6)	0.9 (0.9–1.0) 0.7 (0.6–0.8)	1.1 (1.0–1.1) 1.1 (1.0–1.1)	1.2 (1.2–1.3) 1.3 (1.2–1.5)
Renal failure	OR (95 % CI) aOR (95 % CI)	6.0 (3.6–10.1) 2.6 (1.4–4.9)	17.5 (10.6–28.9) 2.1 (1–4.6)	33.7 (21.0–54.0) 5.1 (2.2–11.7)	8.4 (4.7–15.0) 4.1 (2.1–7.8)	38.2 (22.0–66.3) 6.8 (3.1–14.9)
Respiratory failure	OR (95 % CI) aOR (95 % CI)	8.1 (5.2–12.5) 5.2 (3.2–8.3)	27.0 (16.5–44.2) 9.0 (4.5–17.8)	61.0 (38.0–98.0) 34.0 (17.5–66.2)	9.1 (5.6–14.7) 5.3 (3.1–8.9)	66.8 (35.2–126.6) 21.9 (9.9–48.4)
Cardiovascular failure	OR (95 % CI) aOR (95 % CI)	10.7 (5.3–21.4) 3.5 (1.5–8.2)	43.1 (25.2–73.6) 9.0 (4.0–20.2)	156.0 (81.1–300.2) 77.0 (27.0–219.4)	29.6 (10.4–83.8) 8.8 (2.9–27.0)	70.7 (39.2–127.7) 7.4 (3.4–16.4)

Charlson index: Charlson comorbidity index. Delayed oral refeeding: time to oral refeeding >3rd quartile (3.5 days). ICU: Intensive Care Unit. OR: odds ratio. aOR: adjusted odds ratio. Prolonged hospital stay: hospital stay >3rd quartile (11.5 days). Renal, respiratory, and cardiovascular failure were defined according to the revision of the Atlanta classification.

^a There were missing data for delayed oral feeding in 140 cases.

^b There were missing data for prolonged hospital stay in 75 cases.

Model 1 (Table 1, adjusted for GIB, IMS, comorbidity, and type of according to the affected system): GIB was independently associated with delayed refeeding and prolonged stay.

Model 2 (Supplementary Table 2, adjusted for GIB, IMS, comorbidity, and persistent OF): GIB was independently associated with delayed refeeding, invasive treatment, and prolonged stay.

Model 3 (Supplementary Table 3, adjusted for GIB, IMS, comorbidity, any local complication, and type of according to the affected system): GIB was independently associated with delayed oral feeding.

2. Impaired mental status (IMS)

IMS was present in 3 % of patients and associated with older age, greater comorbidity, and higher BISAP scores (Supplementary Table 1). IMS was not linked to local complications, but was associated with both transient and persistent OF. In bivariate analysis, it correlated with all adverse outcomes, including mortality (Supplementary Table 1). In multivariate models:

Model 1 (Table 1): IMS was independently associated only with delayed oral refeeding.

Model 2 (Supplementary Table 2): IMS was independently associated with delayed feeding, ICU admission, and mortality (aOR 4.0, 95 % CI 1.2–13.4), though this was far lower than the aOR for persistent OF (139.5).

Model 3 (Supplementary Table 3): IMS was independently associated with delayed feeding.

GIB in AP can result from diverse causes—stress ulcers, pseudoaneurysm rupture, variceal bleeding, or postsurgical complications—and is often linked to local complications or pre-existing OF [5,6]. In a population-based study, OF was associated with more severe adverse outcomes than GIB in patients with AP. Nevertheless, GIB was still associated with a modestly increased risk of prolonged hospitalization and mortality in AP patients without concomitant OF [7]; however, local complications were not considered in that analysis. Our results and prior studies show that OF and local complications are risk factors for GIB [8,9]. GIB was associated with morbidity but not mortality after adjusting for OF (models 1 and 2), but not when introducing also complications (model 3). Hence, GIB should not be regarded as a determinant of moderately severe or severe disease but as a consequence of local and systemic complications.

IMS was related to advanced age, comorbidity, and OF. Neurological symptoms in AP have a multifactorial origin, including inflammation, drugs, metabolic disturbances, or withdrawal syndromes [10,11]. In our

study, IMS was associated with increased mortality when adjusting for persistent OF (model 2), but not when the type of according to the affected system (model 1) and model 1 + local complications (model 3) were included. This suggests that transient organ failure may underlie impaired mental status at presentation. IMS appears to reflect the general condition of the patient, rather than having a strong, independent predictive value for morbidity or mortality.

This study benefits from a large sample size, prospective data collection specifically aimed at evaluating AP severity classifications, and a multicenter design across 23 Spanish hospitals, enhancing its external validity. The use of multivariate analysis enabled control for key confounders. Limitations include its retrospective analytical approach, lack of detailed data on the causes of GIB and not capturing internal bleeding, and the assessment of IMS only at baseline, without follow-up during hospitalization. We conclude that GIB and IMS should not be considered as determinants of moderately severe or severe acute pancreatitis.

Acknowledgments

The authors report no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.pan.2025.06.015>

References

- 
- [1] Bradley 3rd EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128(5):586–90.
 - [2] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
 - [3] Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57(12):1698–703.
 - [4] Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-Lopez C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antonana A, et al. Determinants of severity in acute pancreatitis: a nation-wide multicenter prospective cohort study. *Ann Surg* 2019;270(2): 348–55.
 - [5] Sharma PK, Madan K, Garg PK. Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? *Pancreas* 2008;36 (2):141–5.
 - [6] Rana SS, Sharma V, Bhasin DK, Sharma R, Gupta R, Chhabra P, et al. Gastro- intestinal bleeding in acute pancreatitis: etiology, clinical features, risk factors and outcome. *Trop Gastroenterol* 2015;36(1):31–5.
 - [7] Shen HN, Lu CL, Li CY. The effect of gastrointestinal bleeding on outcomes of patients with acute pancreatitis: a national population-based study. *Pancreatol* 2012;12(4):331–6.
 - [8] Granholm A, Zeng L, Dionne JC, Perner A, Marker S, Krag M, et al. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;45(10):1347–59.
 - [9] Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian critical care trials group. *N Engl J Med* 1994;330(6):377–81.
 - [10] Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6(2):134–40.
 - [11] Hagendorn R, Vincze A, Izbeki F, Gajdan L, Godi S, Illes A, et al. Development of disturbance of consciousness is associated with increased severity in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2020;20(5):806–12.

Supplementary Material

Table of contents

Definitions	2
Acute pancreatitis	2
Primary outcome	2
Secondary outcomes	2
Prediction of severity	3
Inclusion and exclusion criteria	4
Ethical considerations	5
Statistical methods	6
Supplementary Table 1	7
Supplementary Table 2	9
Supplementary Table 3	10
References	11

Definitions

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis (AP) was defined according to the RAC criteria, requiring at least two of the following: (1) characteristic upper abdominal pain, (2) serum amylase and/or lipase levels exceeding three times the upper limit of normal, and (3) imaging findings consistent with AP.

Primary outcome

Mortality

In-hospital mortality.

Secondary outcomes

Delayed oral feeding

Oral refeeding higher than the third quartile of the study population, which corresponded to >3.5 days.

Gastrointestinal Bleeding

It was defined according to the classic Atlanta classification 1993 (1) as a gastrointestinal bleeding greater than 500 mL. Hemorrhage confined to internal compartments without evidence of gastrointestinal tract involvement—such as bleeding into a peripancreatic collection or from a pseudoaneurysm—was not considered GIB. Only overt upper or lower gastrointestinal bleeding with an estimated blood loss greater than 500 mL was classified as GIB.

Intensive care unit admission

Admission in the intensive care unit during index admission.

Need for invasive treatment

According to the ATLANTIS study, (2) invasive procedures aimed at treating direct consequences of pancreatic inflammation or infection of pancreatic collections, such as thoracentesis, endoscopic stenting of disrupted Wirsung duct, endoscopic drainage/necrosectomy, percutaneous drainage, and/or surgery. The

invasive treatment of collateral problems, such as choledocholithiasis, cholangitis due to biliary stones, acute cholecystitis, etc., was not included in this outcome variable.

Prolonged hospital stay

A length of stay exceeding the third quartile of the study population, which corresponded to >11.5 days.

Prediction of severity

The BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) (3) is a clinical prediction score used to identify patients at increased risk of complications and mortality in the early stages of acute pancreatitis. It consists of five parameters assessed within the first 24 hours of admission: blood urea nitrogen >25 mg/dL, impaired mental status (Glasgow Coma Scale <15, our definition of impaired mental status), evidence of systemic inflammatory response syndrome, age >60 years, and presence of pleural effusion. A BISAP score of 3 or higher is considered indicative of a higher risk of severe disease and has been shown to correlate with increased morbidity and mortality.



Inclusion and exclusion criteria

Adult patients (≥ 18) with acute pancreatitis, defined per the revision of the Atlanta classification (4) were included. Patients with chronic pancreatitis (calcifications and/or dilated main pancreatic duct) were excluded.



Ethical considerations

This study adheres to the ethical standards outlined in the Helsinki Declaration of 2013 and was approved by the central Institutional Review Board (Comité Ético del Hospital General Universitario de Alicante), as well as by the local ethical committees at each participating center. Participation in the study required informed consent from the patient or a family member.



Statistical methods

In this retrospective analysis of the prospective ATLANTIS database, qualitative variables were described as numbers and percentages, and quantitative variables as means and standard deviations when following a normal distribution or medians and interquartile ranges (IQR) when following a non-parametric distribution. Normality was determined using the Shapiro-Wilk test. The association of gastrointestinal bleeding (GIB) and impaired mental status (IMS) with baseline characteristics and outcomes was analyzed using the Chi-Square test with Yates' correction, when necessary, followed by binary logistic regression analysis to determine odds ratios (OR) in bivariate analysis and adjusted OR (aOR) in multivariate analysis. Model 1 of the multivariate analysis included GIB, IMS, the Charlson Comorbidity Index (which accounts for age and comorbidity (5)), and the three types of organ failure (OF) currently defined by the revision of the Atlanta classification: kidney, respiratory, and cardiovascular failure of any duration. Model 2 included GIB, IMS, Charlson comorbidity index, and persistent OF. This study follows the STROBE guidelines to ensure transparent and comprehensive reporting of observational research. (6)



Supplementary Table 1

Baseline characteristics and outcomes of the complete sample of patients, and according to the presence of gastrointestinal bleeding and impaired mental status.

Baseline characteristics and outcomes		Overall N= 1,612	Gastrointestinal bleeding (>500 mL)			Impaired mental status (GCS<15)		
			Absence N= 1588 (98.5%)	Presence N= 24 (1.5%)	p-value (bivariate analysis)	Absence N= 1564 (97.0%)	Presence N= 48 (3.0%)	p-value (bivariate analysis)
Baseline characteristics	Age (years)	67 (51-79)	67 (51-79)	73 (47-87)	.325	67 (51-79)	76 (64-85)	<.001
	Median (IQR)							
	Male sex N (%)	867 (54%)	734 (46%)	11 (46%)	.970	845 (54%)	22 (46%)	.262
	Etiology N (%)				.037			.951
	Gallstones	954 (59%)	944 (59%)	10 (42%)		925 (59%)	29 (60%)	
	Alcohol	247 (15%)	244 (15%)	3 (13%)		241 (15%)	6 (13%)	
	Idiopathic	230 (14%)	226 (14%)	4 (17%)		223 (14%)	7 (15%)	
	Other	181 (11%)	174 (11%)	7 (29%)		175 (11%)	6 (13%)	
	Charlson Comorbidity Score (points) Median (IQR)	3 (1-5)	3 (1-5)	5 (1-7)	.254	3 (1-5)	5 (3-7)	<.001
	BISAP (points) Median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	3 (2-3)	<.001	2 (1-2)	3 (3-4)	<.001
Outcomes	Local complications (all) N (%)	428 (27%)	413 (26%)	15 (63%)	<.001	410 (26%)	18 (38%)	.081
	Necrotizing pancreatitis N (%)	271 (17%)	258 (16%)	13 (54%)	<.001	259 (17%)	12 (25%)	.124
	Infection of pancreatic necrosis N (%)	55 (3%)	46 (3%)	9 (38%)	<.001	51 (3%)	4 (8%)	.078
	Any organ failure N (%)	227 (14%)	213 (13%)	14 (58%)	<.001	207 (13%)	20 (42%)	<.001

Persistent organ failure N (%)	109 (7%)	98 (6%)	11 (46%)	<.001	95 (6%)	14 (29%)	<.001
Delayed oral refeeding N (%)	346 (24%)*	333 (23%)	13 (77%)	<.001	328 (23%)	18 (50%)	<.001
Invasive treatment N (%)	83 (5%)	73 (5%)	10 (42%)	<.001	76 (5%)	7 (15%)	.010
Admission in the ICU N (%)	121 (8%)	110 (7%)	11 (46%)	<.001	107 (7%)	14 (29%)	<.001
Prolonged hospital stay N (%)	377 (25%)**	365 (24%)	12 (71%)	<.001	365 (24%)	12 (34%)	.175
Mortality N (%)	68 (4%)	61 (4%)	7 (29%)	<.001	55 (4%)	13 (27%)	<.001
Severity N (%)				<.001			<.001
Mild	1053 (65%)	1048 (66%)	5 (21%)		1034 (66%)	19 (40%)	
Moderate	450 (28%)	442 (28%)	8 (33%)		435 (28%)	15 (31%)	
Severe	109 (7%)	98 (6%)	11 (46%)		95 (6%)	14 (29%)	

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis. Delayed oral refeeding: time to oral refeeding

>3rd quartile (3.5 days). GCS: Glasgow Coma Scale. ICU: Intensive Care Unit. IQR: Interquartile Range.

Prolonged hospital stay: hospital stay >3rd quartile (11.5 days). * There were missing data for delayed oral feeding in 140 cases. ** There were missing data for prolonged hospital stay in 75 cases.

Supplementary Table 2

Strength of the association between gastrointestinal bleeding and impaired mental status with the study outcomes: odds ratio (bivariate analysis) and adjusted odds ratios (multivariate analysis model 2).

Variables in model 2	OR and aOR	Delayed oral refeeding*	Invasive treatment	Admission in the ICU	Prolonged hospital stay**	Mortality N (%)
Gastrointestinal bleeding	OR (95% CI)	11.0 (3.5-33.8)	14.8 (6.4-34.5)	11.4 (5.0-26.0)	7.6 (2.7-21.7)	10.3 (4.1-25.8)
	aOR (95% CI)	8.5 (2.6-28.0)	5.1 (1.2-21.1)	3.2 (0.6-17.0)	4.7 (1.5-14.5)	1.9 (0.5-7.0)
Impaired mental status	OR (95% CI)	3.4 (1.1-6.6)	3.3 (1.5-7.7)	5.6 (2.9-10.8)	1.6 (0.8-3.3)	10.2 (5.1-20.3)
	aOR (95% CI)	3.1 (1.5-6.4)	1.2 (0.4-4.0)	3.8 (1.3-11.5)	1.2 (0.6-2.6)	4.0 (1.2-13.4)
Charlson index	OR (95% CI)	1.0 (0.9-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.9-1.0)	1.1 (1.0-1.1)	1.2 (1.2-1.3)
	aOR (95% CI)	1.0 (0.9-1.0)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	1.1 (1.0-1.1)	1.2 (1.1-1.4)
Persistent organ failure	OR (95% CI)	10.6 (5.9-19.1)	46.5 (27.6-78.3)	91.6 (54.4-154.1)	46.5 (27.6-78.3)	148.7(73.7-300.1)
	aOR (95% CI)	9.8 (5.4-17.8)	59.0 (32.6-106.9)	123.8 (67.1-228.6)	19.5 (8.6-44.0)	139.5 (66.3-293.5)

Charlson index: Charlson comorbidity index. Delayed oral refeeding: time to oral refeeding >3rd quartile (3.5 days). ICU: Intensive Care Unit. OR: odds ratio. aOR: adjusted odds ratio. Prolonged hospital stay: hospital stay >3rd quartile (11.5 days). Persistent organ failure was defined according to the revision of the Atlanta classification. * There were missing data for delayed oral feeding in 140 cases. ** There were missing data for prolonged hospital stay in 75 cases.

Supplementary Table 3

Strength of the association between gastrointestinal bleeding and impaired mental status with the study outcomes: odds ratio (bivariate analysis) and adjusted odds ratios (multivariate analysis model 3).

Variables in model 1	OR and aOR	Delayed oral refeeding*	Invasive treatment	Admission in the ICU	Prolonged hospital stay**	Mortality N (%)
Gastrointestinal bleeding	OR (95% CI)	11.0 (3.5-33.8)	14.8 (6.4-34.5)	11.4 (5.0-26.0)	7.6 (2.7-21.7)	10.3 (4.1-25.8)
	aOR (95% CI)	6.9 (1.9-24.59)	2.3 (0.4-11.6)	0.4 (0.0-4.9)	3.5 (1.0-12.9)	1.1 (0.3-4.0)
Impaired mental status	OR (95% CI)	3.4 (1.1-6.6)	3.3 (1.5-7.7)	5.6 (2.9-10.8)	1.6 (0.8-3.3)	10.2 (5.1-20.3)
	aOR (95% CI)	3.2 (1.5-6.7)	1.3 (0.3-5.6)	2.5 (0.6-10.7)	1.1 (0.5-2.5)	2.4 (0.7-7.9)
Charlson index	OR (95% CI)	1.0 (0.9-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.9-1.0)	1.1 (1.0-1.1)	1.2 (1.2-1.3)
	aOR (95% CI)	1.0 (0.9-1.0)	0.8 (0.7-1.0)	0.8 (0.7-0.9)	1.1 (1.1-1.2)	1.4 (1.3-1.6)
Any local complication	OR (95% CI)	1.8 (1.7-2.0)	3.8 (3.1-4.7)	2.7 (2.3-3.0)	2.2 (2.0-2.4)	1.9 (1.7-2.2)
		1.7 (1.5-1.9)	3.1 (2.5-3.9)	2.4 (1.9-2.9)	2.1 (1.9-2.4)	1.3 (1.0-1.6)
Renal failure	OR (95% CI)	6.0 (3.6-10.1)	17.5 (10.6-28.9)	33.7 (21.0-54.0)	8.4 (4.7-15.0)	38.2 (22.0-66.3)
	aOR (95% CI)	1.9 (1.0-3.8)	1.5 (0.6-3.6)	4.1 (1.6-10.0)	3.2 (1.5-6.6)	6.2 (2.8-13.5)
Respiratory failure	OR (95% CI)	8.1 (5.2-12.5)	27.0 (16.5-44.2)	61.0 (38.0-98.0)	9.1 (5.6-14.7)	66.8 (35.2-126.6)
	aOR (95% CI)	3.8 (2.2-6.3)	4.2 (2.0-8.9)	21.9 (10.6-45.5)	3.8 (2.1-6.6)	18.7 (8.3-42.1)
Cardiovascular failure	OR (95% CI)	10.7 (5.3-21.4)	43.1 (25.2-73.6)	156.0 (81.1-300.2)	29.6 (10.4-83.8)	70.7 (39.2-127.7)
	aOR (95% CI)	2.1 (0.9-5.1)	6.8 (2.7-17.0)	71.6 (22.6-227.1)	4.3 (1.3-14.4)	6.3 (2.8-13.9)

Charlson index: Charlson comorbidity index. Delayed oral refeeding: time to oral refeeding >3rd quartile (3.5 days). ICU: Intensive Care Unit. OR: odds ratio. aOR: adjusted odds ratio. Prolonged hospital stay: hospital stay >3rd quartile (11.5 days). Organ failure and local complications were defined according to the revision of the Atlanta classification. * There were missing data for delayed oral feeding in 140 cases. ** There were missing data for prolonged hospital stay in 75 cases.

References

1. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg. 1993;128(5):586-90.
2. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-Lopez C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antonana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. Ann Surg. 2019;270(2):348-55.
3. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut. 2008;57(12):1698-703.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11.
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
6. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007;370(9596):1453-7.

ANEXO II: Artículo 2; Evaluation of the PAN-PROMISE Symptom Scale in a Randomized Controlled Trial of Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2025 Jun 5. doi: 10.14309/ajg.0000000000003570.

Evaluation of the PAN-PROMISE symptom scale in a randomized controlled trial of fluid resuscitation in acute pancreatitis.

Lucía Guilabert, MD¹; Karina Cárdenas-Jaén, MD ¹; James L Buxbaum, MD²; Ana García García de Paredes, MD, PhD ^{3,4}; Alicia Vaillo-Rocamora, Pharm. D. ¹; Jesús Donate-Ortega, MD³; Eduardo Tavío Hernández, MD ³; Edgard E. Lozada-Hernández, MD, PhD ⁵; Diego Hinojosa Ugarte, MD ⁵; Alba Lira-Aguilar, MD ⁶; Patricia Pedregal Pascual, MD ⁶; Rajiv M. Mehta, MD⁷, Dhvani D Adhvaryu, Pharm.D⁷; Pablo Navarro Cortés, MD ⁸; Isabel Pascual Moreno, MD, PhD⁸; Claudia Sánchez-Marin, MD⁹; Marina Cobreros-del-Caz, MD⁹; Idaira Fernández-Cabrera, MD ¹⁰; Fernando Casals-Seoane, MD, PhD ^{4,11}; Diego Casas-Deza MD, PhD ¹²; Eugenia Lauret-Braña MD, PhD ¹³; Andrea García-Gómez, MD ¹⁴; Laura M. Camacho-Montaña, MD ¹⁵; David Ruíz-Clavijo García, MD ¹⁶; Belén González de la Higuera Carnicer, MD¹⁶; Federico Bolado MD, PhD ¹⁶; Rodrigo Jover, MD, PhD ^{1, 17}; José J. Mira, PhD* ^{18, 19}; Enrique de-Madaria, MD, PhD* ^{1, 17}

Affiliations:

¹ Department of Gastroenterology, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL. Alicante, Spain.

² Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

³ Gastroenterology and Hepatology Department. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Instituto Ramon y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid, Spain.

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁵ Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR), León-Guanajuato, México.

⁶ Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit. Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain.

⁷ Department of gastroenterology, Surat Institute of Digestive Science (SIDS) Hospital and Research Centre, Surat, Gujarat, India, 395002.

⁸ Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain.

⁹ Gastroenterology and Hepatology Department, Clinical and Translational Research in Digestive Diseases, Valdecilla Research Institute (IDIVAL), Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain.

¹⁰ Gastroenterology Department, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas, Spain.

¹¹ Gastroenterology Unit, Hospital General Universitario de La Princesa, Instituto Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain.

¹² Gastroenterology Department, Miguel Servet University Hospital and Health Research Institute of Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain.

¹³ Department of Gastroenterology, Central de Asturias University Hospital, Institute of Health Research of the Principality of Asturias ISPA, Oviedo, Spain.

¹⁴ Gastroenterology Department, Lucus Augusti University Hospital, Lugo, Spain.

¹⁵ Gastroenterology Department, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain.

¹⁶ Gastroenterology Department, University Hospital of Navarre, Pamplona, Spain.

¹⁷ Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain.

¹⁸ Atenea Research Group, Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region, FISABAO, Sant Joan d'Alacant, Spain

¹⁹ Department of Health Psychology, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

Corresponding author: Enrique de-Madaria, MD, PhD. Department of Gastroenterology, Dr. Balmis General University Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Servicio de Aparato Digestivo. Pabellón General, 4 planta C, Pintor Baeza 12, 03010, Alicante, Spain. Email: demadaria@ericaresearch.com

*Both contributed equally as joint senior authors

Author conflicts of Interest/Study support:

Guarantor of the article: Enrique-de Madaria, MD, PhD.

Specific author contribution: LG, EdM and JJM planned and conducted the study interpreted data and drafted the manuscript. EdM and JJM equally contributed as senior authors of the manuscript. All other authors collected data and contributed to drafting the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Financial support: This research was funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), co-funded by the European Union (ERDF, “A way to make Europe”, grant number PI19/01628) and (ESF+, European Social Fund Plus, grant number CM23/00035), the Spanish Association of Gastroenterology (Gonzalo-Miño 2019 grant), and ISABIAL (Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante) (UGP-20-117).

Potential competing interests: The authors declare no conflicts of interest.



Study Highlights:

What is known:

- The strongest clinical endpoints in acute pancreatitis (AP) include persistent organ failure, infected pancreatic necrosis and death, but they are difficult to use in clinical trials as their low incidence and dichotomous nature requires large sample sizes to detect differences.
- Practical endpoints are needed in AP research which consider the patient's perspective and are associated with clinical outcomes.

What is new here:

- The PAN-PROMISE score is a patient reported outcome measure which strongly correlates with established AP severity outcomes in a clinical trial setting.
- This study shows that global AP symptoms can predict disease progression with prognostic value comparable to BISAP, while incorporating the patient perspective.
- Given its quantitative nature, its ability to discriminate patients with different evolution, and its close association with critical AP endpoints, we propose PAN-PROMISE as an ideal outcome measure for future clinical trials.

Abstract:

Background and objectives: The PAN-PROMISE symptom score is the first patient-reported outcome (PRO) in acute pancreatitis (AP), and it was developed and validated in a prospective cohort of patients to be used as an endpoint in research. The aim of this study was to assess the performance of the score in a large randomized controlled trial (RCT) and its association with well-established AP endpoints.

Methods: This is an ancillary study of the WATERFALL trial, where PAN-PROMISE was evaluated at baseline, 24, 48 and 72 hours. The study examined the association between PAN-PROMISE with established endpoints in AP: severity, pancreatic and/or peripancreatic fat necrosis (necrosis), infected necrosis, intensive care unit (ICU) admission, persistent organ failure (POF), prolonged hospital stay and mortality. Areas under the ROC curve (AUC) were calculated and used to compare baseline PAN-PROMISE and baseline Bedside Index for Severity in AP (BISAP) for the prediction of these endpoints.

Results: 248 patients from the WATERFALL trial were included. A statistically significant association was found between PAN-PROMISE and severity, necrosis, POF, ICU admission, and prolonged hospital stay at all checkpoints ($p < 0.05$). Higher scores were also significantly associated with infected pancreatic necrosis at 24, 48, and 72h and death at baseline and 24 hours. PAN-PROMISE baseline score had a slightly higher AUC than BISAP for severity and necrosis, but results were not statistically significant.

Conclusions: In the context of a RCT, the PAN-PROMISE score, a patient-centered measure, has been validated with established AP outcomes and as an endpoint for future clinical trials.

Keywords: Acute pancreatitis; symptoms; severity; PROs; BISAP

Abbreviations:

AP: acute pancreatitis

AUC: Area Under the Curve

aOR: adjusted Odds Ratio

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

CI: confidence interval

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography

ICU: Intensive Care Unit

IQR: interquartile range

MSAP: moderately severe or severe acute pancreatitis

Necrosis: pancreatic and/or peripancreatic necrosis

POF: persistent organ failure

PRO: Patient Reported Outcome

RCT: Randomized Controlled Trials

ROC: Receiver Operating Characteristic

Introduction:

Acute pancreatitis (AP) is one of the leading causes of admission for gastrointestinal diseases. (1) Although most cases are mild, a third of them will develop local or systemic complications, with an associated increase in morbidity and mortality. (2) Clinical outcomes such as persistent organ failure (POF), infected necrosis, or death are key indicators of disease severity in clinical research. (3) However, the proportion of patients who experience these outcomes is low: 7%, 4%, and 4%, respectively, in a large recent prospective cohort. (2) This low event rate for clinically relevant dichotomous outcomes represents a limitation for AP trials as the sample size required to demonstrate the impact of a given treatment on these endpoints is, in general terms, too large to be feasible. In addition, the patient perspective is not considered in most AP trials, which goes against current recommendations by the United States Food and Drug Administration and other regulatory bodies promoting patient-centered care. (4, 5) Patients' perspectives often differ from those of clinical investigators regarding aspects that limit their quality of life; (5) this has been demonstrated in AP. (6)

Patient Reported Outcome (PROs) measures are instruments that patients complete to report their health condition status without any interpretation of their responses by a healthcare professional. (4) These scales are being increasingly used in clinical trials. (7, 8)

In 2020, a specific PRO for measuring AP symptoms (PAN-PROMISE score) was introduced as an endpoint for clinical research, especially for randomized controlled trials (RCTs). It was based on the opinions of patients and healthcare professionals with experience in AP management. This tool was then validated in an international prospective multicenter cohort of patients involving hospitals from 15 countries. (9) Since

then, PAN-PROMISE has been used as a secondary endpoint in several RCTs, (9, 10) and one prospective cohort study. (11)

In this ancillary study of the WATERFALL trial, (9) we aim to assess the performance of the patient centric PAN-PROMISE score in a large multicenter RCT and, thus, validate this tool in the setting for which it was created.

Methods

Patients and design:

The PAN-PROMISE score is a seven-item scale designed and validated to evaluate the symptoms that cause the greatest discomfort and concern to patients with AP. (6) They include pain, abdominal distension, difficulty eating, difficulty with bowel movements, nausea or vomiting, thirst, and weakness. Each symptom is scored (highest intensity in the last 24 hours) by the patient from 0 (none) to 10 (maximum possible intensity according to the patient's judgment), with a total score ranging from 0 to 70. This scale was used in the WATERFALL trial, an open-label, parallel-group, randomized, controlled, superiority trial conducted across 18 centers in four countries. (9) The WATERFALL trial compared aggressive with moderate fluid resuscitation, using the PAN-PROMISE score as a secondary outcome (no differences were detected between the two treatment arms). It was measured at baseline and then at 12, 24, 48, and 72 hours.

Patients who entered the WATERFALL trial (9) with the availability of PAN-PROMISE score at baseline were included in this ancillary study.

Outcomes

We assessed the correlation of the PAN-PROMISE score obtained at baseline, 24, 48, and 72 hours with various clinically relevant and established endpoints: a) severity, both in three categories (mild, moderately severe, and severe) and two categories (the development of moderately severe or severe AP (MSAP)), which was the primary efficacy outcome of the WATERFALL trial; (9) b) pancreatic and/or peripancreatic necrosis (necrosis); c) infected pancreatic necrosis; d) intensive care unit (ICU) admission; e) POF: organ failure lasting more than 48 hours; f) prolonged hospital stay, and g) mortality. Mortality, infection of pancreatic necrosis, and POF have been highlighted in the literature as the most important endpoints in AP. (3) Prolonged hospital stay was defined as a hospital admission higher than the third quartile (7 days in the WATERFALL study). Severity, necrosis, and POF were defined according to the Revised Atlanta Classification. (12)

Additionally, we compared baseline PAN-PROMISE with baseline Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP). (13) BISAP is a widely used clinical score ranging from 0 to 5 for early (first 24 hours) severity prediction in AP. (13)

In general, patient-reported symptoms may substantially differ by age group (14) or between female and male sex, (15) so multivariate analysis using binary logistic regression was performed for PAN-PROMISE scores at various checkpoints for different efficacy outcomes. It is plausible that the primary randomized assignment to aggressive versus moderate fluids could impact patient reported outcomes therefore treatment arm was included in the multivariate modeling.

This ancillary study was approved by the central WATERFALL Institutional Review Board (Comité Ético de Investigación con Medicamentos, Dr. Balmis General University Hospital, Alicante, Spain) on September 25, 2024 (Ref. PI2024-128). This study and the preceding WATERFALL trial followed the principles of the Declaration of Helsinki (16) and good clinical practice guidelines.

Statistical analysis

For univariate analysis, counts and percentages were used to report categorical variables; for continuous variables, the mean and standard deviation (normal distribution) or median and interquartile range (IQR) (non-parametric distribution) were used. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check whether the variables followed a normal distribution.

In the bivariate analysis, we assessed the statistical association between scores at various checkpoints during admission and outcomes using the Student's t-test or Mann-Whitney U test (for variables with two categories), or the Kruskal-Wallis test (for severity with three categories). For the multivariate analysis, we employed binary logistic regression to adjust each comparison for age, sex, and trial treatment arm. Results are presented as adjusted odds ratios (aOR) alongside 95% confidence intervals (CI) and p-values. R^2 of Nagelkerke was also reported. The threshold for statistical significance was set at 0.05 (p-values were not adjusted for multiplicity, so they should be regarded as exploratory).

The Jonckheere-Terpstra test was used to assess whether there was a significant trend in PAN-PROMISE scores across clinical severity categories (mild, moderate and severe) at different checkpoints.

To assess the discriminatory capacity of the PAN-PROMISE score across different severity categories of AP, pairwise comparisons were performed between mild and

moderately severe AP, and between moderately severe and severe AP, at each time point. Given the multiple comparisons, Bonferroni correction was applied, and a p-value < 0.025 was considered statistically significant.

Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were generated to determine the accuracy of the PAN-PROMISE scale in identifying or predicting outcomes at every checkpoint for every clinical outcome. The area under the curve (AUC) was provided with a 95% CI. The baseline AUCs of the PAN-PROMISE score for the different outcomes were compared with the baseline AUC of (BISAP)(13) with the deLong test. (17)

Analyses were performed using SPSS software, version 29.0.2.0 (IBM), and R software, version 4.1.2, including the pROC package. (18)

Results:

Baseline Features and PAN-PROMISE Scores

We included 248 patients from the whole cohort (249 patients) of the WATERFALL trial, from whom baseline PAN-PROMISE was available (9). Overall, 51.2% were female, the mean age was 56.4 ± 18.0 , and the most frequent AP etiology was biliary (60.5%) (Table 1). The baseline median PAN-PROMISE score was 28 (IQR; 20-43). PAN-PROMISE at 24 hours was available from 238 (96.0%) patients, at 48 hours from 228 (91.9%), and at 72 hours from 204 patients (82.3%) with a median score of 15 (IQR; 6-24), 9 (IQR; 3-19), and 5 (IQR; 2-17), respectively.

Table 1. Baseline characteristics	
Baseline characteristics	Total cohort n = 248
Sex (female); n (%)	127 (51.2)
Age (yr); mean 6 (SD)	56.4 6 18.0
Body mass index (kg/m ²); median (IQR)	27 (25–31)
Charlson Comorbidity Index; median (IQR)	2 (0–3)
Etiology; n (%)	
Biliary	150 (60.5)
Alcohol	31 (12.5)
Idiopathic	46 (18.5)
Other	21 (8.5)
BISAP; median (IQR)	1 (0–1)
SIRS; n (%)	64 (25.8)
Baseline PAN-PROMISE score; median (IQR)	28 (20–43)
Aggressive arm; n (%)	121 (48.8)
Hypovolemia; n (%)	129 (52.0)
BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; IQR, interquartile range; n, number; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.	

Univariate and Multivariate Association of PAN-PROMISE Scores and Cardinal Clinical AP Outcomes:

A statistically significant association was found between the PAN-PROMISE score and severity (both in three and two categories), necrosis, ICU admission, and prolonged hospital stay in all checkpoints (Figure 1, Table 2). Higher scores were also strongly associated with infected pancreatic necrosis, POF, and mortality at 24, 48, and 72h (Table 2). In pairwise comparisons, PAN-PROMISE scores differed significantly between mild and moderately severe AP at all assessed time points. Significant differences were also observed between moderately severe and severe AP at every checkpoint except baseline (Figure 1).

A significant trend of PAN-PROMISE with severity categories was observed with Jonckheere-Terpstra test at all different checkpoints (p value = 0.003 at baseline and <0.001 at 24,48 and 72 hours) (Figure 1) indicating that the scale values increase progressively with disease severity.

In multivariate analysis, after adjusting for age, sex, and arm of treatment, the development of MSAP, necrosis, ICU admission, POF, and prolonged hospital stay had a statistically independent association with PAN-PROMISE scores in every checkpoint (Table 3). Infected pancreatic necrosis had a statistically significant association from 24 hours in advance.

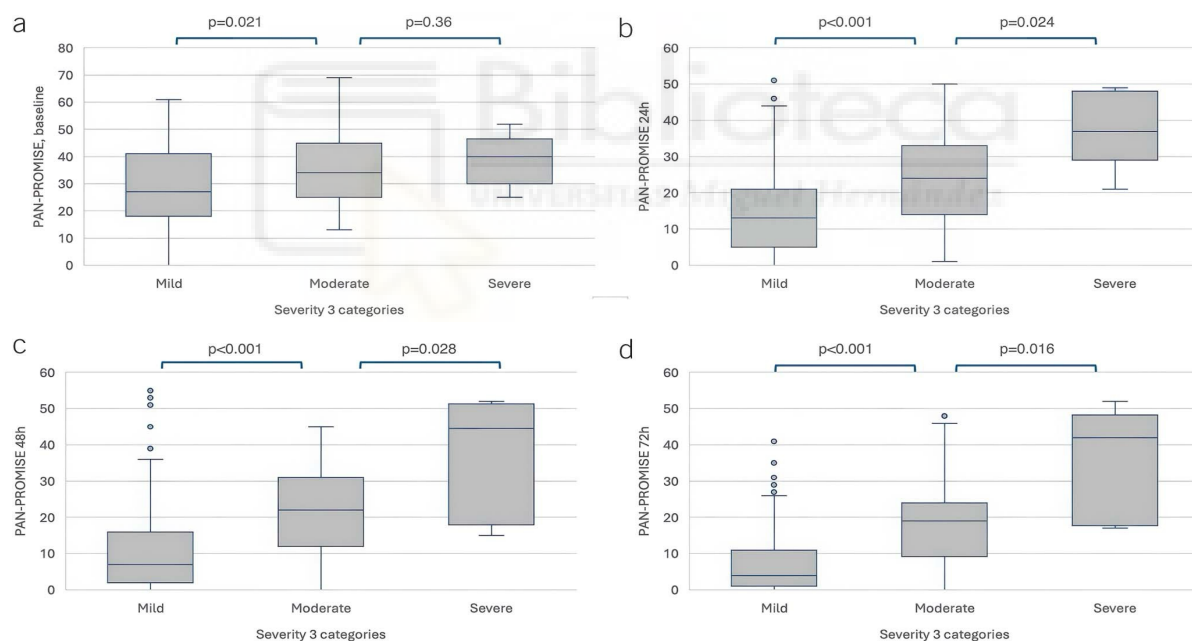


Figure 1. Box plots for PAN-PROMISE score and severity (3 categories: Mild, moderate, and severe): (a) baseline, (b) 24 hours, (c) 48 hours, and (d) 72 hours. *P* values: (a) 0.01; (b–d) ,0.001. *P* values comparing mild vs moderate and moderate vs severe are considered significant when *P* , 0.025 due to Bonferroni correction. *Trend analysis with the Jonckheere-Terpstra (J–T) test: a (observed J–T 5 6,296.00, *P* 5 0.003); b (observed J–T 5 6,669.50, *P* , 0.001); c (observed J–T 5 4,088.50, *P* , 0.001); d (observed J–T 5 5,592.50, *P* , 0.001).

Table 2. Association of PAN-PROMISE score and outcomes at baseline, 24, 48, and 72 hrs

Outcomes		Baseline		24 hr		48 hr		72 hr	
		PAN-PROMISE (n = 248)	P value	PAN-PROMISE (n = 238)	P value	PAN-PROMISE (n = 228)	P value	PAN-PROMISE (n = 204)	P value
Severity 3 categories	Severe AP	39 (32–44); (n 5 9)	0.011	39 (27–48); (n 5 7)	,0.001	45 (18–51); (n 5 6)	,0.001	42 (18–48); (n 5 6)	,0.001
	Moderately severe AP	34 (27–45); (n 5 39)		26 (15–34); (n 5 37)		23 (13–32); (n 5 37)		19 (9–24); (n 5 36)	
	Mild AP	27 (20–41); (n 5 200)		14 (6–21); (n 5 194)		8 (3–16); (n 5 185)		4 (1–11); (n 5 162)	
Severity 2 categories	MSAP	35 (26–45); (n 5 48)	0.004	28 (17–37); (n 5 44)	,0.001	23 (14–34); (n 5 43)	,0.001	20 (10–25); (n 5 42)	,0.001
	Mild AP	27 (18–41); (n 5 200)		13 (5–21); (n 5 194)		7 (2–16); (n 5 185)		4 (1–11); (n 5 162)	
Pancreatic and/or peripancreatic necrosis	Yes	38 (28–48); (n 5 26)	0.006	32 (23–40); (n 5 24)	,0.001	25 (17–39) (n 5 23)	,0.001	21 (16–38); (n 5 23)	,0.001
	No	27 (18–41); (n 5 122)		14 (5–23); (n 5 214)		8 (3–18); (n 5 205)		5 (2–13); (n 5 181)	
Infected pancreatic necrosis	Yes	41 (29–47); (n 5 8)	0.08	39 (32–48); (n 5 7)	,0.001	39 (22–51); (n 5 6)	,0.001	42 (17–48); (n 5 6)	,0.001
	No	28 (19–42); (n 5 240)		14 (6–24); (n 5 231)		9 (3–18); (n 5 222)		5 (2–15); (n 5 198)	
ICU admission	Yes	42 (27–48); (n 5 10)	0.037	39 (26–47); (n 5 8)	,0.001	39 (19–50); (n 5 7)	,0.001	38 (18–47); (n 5 7)	,0.001
	No	28 (19–42); (n 5 238)		14 (6–24); (n 5 230)		9 (3–18); (n 5 221)		5 (2–15); (n 5 197)	
Persistent organ failure	Yes	40 (30–47); (n 5 9)	0.052	37 (29–48); (n 5 7)	,0.001	45 (18–45); (n 5 6)	0.001	42 (18–48); (n 5 6)	,0.001
	No	27 (19–42); (n 5 239)		14 (6–24); (n 5 231)		9 (3–18); (n 5 222)		5 (2–15); (n 5 198)	
Prolonged hospital stay	Yes	34 (24–47); (n 5 60)	0.008	27 (15–38); (n 5 56)	,0.001	23 (10–32); (n 5 55)	,0.001	19 (5–29); (n 5 52)	,0.001
	No	27 (18–41); (n 5 188)		12 (4–20); (n 5 182)		7 (2–16); (n 5 173)		4 (1–10); (n 5 152)	
Death	Yes	43 (35–51); (n 5 4)	0.07	32 (31–40); (n 5 3)	0.019	52 (51–52); (n 5 2)	0.017	45 (42–47); (n 5 2)	0.018
	No	28 (20–42); (n 5 244)		15 (6–24); (n 5 235)		9 (3–19); (n 5 226)		5 (2–16); (n 5 202)	

PAN-PROMISE: results in median (interquartile range).
AP, acute pancreatitis; ICU, intensive care unit; MSAP, moderately severe or severe acute pancreatitis; n, number of patients; Prolonged hospital stay: hospital stay . third quartile (7 d).

Table 3. Multivariate analysis for study outcomes at baseline, 24, 48, and 72 hrs

	Baseline PAN-PROMISE; aOR (95% CI)	<i>P</i> value and <i>R</i> ²	24-hr PAN-PROMISE; aOR (95% CI)	<i>P</i> value and <i>R</i> ²	48-hr PAN-PROMISE; aOR (95% CI)	<i>P</i> value and <i>R</i> ²	72-hr PAN-PROMISE; aOR (95% CI)	<i>P</i> value and <i>R</i> ²
Moderate-severe AP	1.05 (1.02–1.07)	,0.001 0.18	1.08 (1.05–1.1)	,0.001 0.27	1.08 (1.05–1.11)	,0.001 0.29	1.11 (1.07–1.15)	,0.001 0.36
Pancreatic and/or peripancreatic necrosis	1.06 (1.03–1.10)	,0.001 0.27	1.09 (1.05–1.14)	,0.001 0.35	1.08 (1.05–1.12)	,0.001 0.33	1.13 (1.08–1.18)	,0.001 0.44
Infected pancreatic necrosis	1.05 (1.00–1.10)	0.075 0.11	1.16 (1.06–1.27)	0.001 0.39	1.11 (1.05–1.17)	,0.001 0.33	1.15 (1.07–1.24)	,0.001 0.48
ICU admission	1.05 (1.00–1.11)	0.033 0.15	1.12 (1.05–1.19)	,0.001 0.31	1.10 (1.05–1.17)	,0.001 0.29	1.18 (1.08–1.28)	,0.001 0.45
POF	1.06 (1.00–1.11)	0.037 0.17	1.13 (1.05–1.22)	0.001 0.33	1.12 (1.05–1.19)	,0.001 0.36	1.17 (1.07–1.28)	,0.001 0.49
Hospital stay .7 d (Q3)	1.03 (1.01–1.06)	0.003 0.12	1.09 (1.06–1.12)	,0.001 0.30	1.07 (1.04–1.09)	,0.001 0.22	1.10 (1.06–1.13)	,0.001 0.29
Death	1.1 (1.01–1.20)	0.032 0.34	1.14 (1.01–1.31)	0.036 0.36	1.49 (0.89–2.49)	0.134 0.73	1.25 (0.99–1.58)	0.067 0.57
aOR, adjusted odds ratio (adjusted by age, sex, and arm of treatment); AP, acute pancreatitis; ICU, intensive care unit; POF, persistent organ failure; Q3, third quartile.								

Death (n=4) was independently associated with the PAN-PROMISE score at baseline and 24. However, it was not at 48 or 72 hours, with an aOR of 1.49 (0.89-2.49) and 1.25 (0.99-1.58), respectively (Table 3). At the 48—and 72-hour checkpoints, the PAN-PROMISE score for two patients (50% of the mortality group) was missing.

Receiver Operator Characteristics of PAN-PROMISE for Clinical Outcomes and comparison with BISAP Scores:

ROC analysis revealed that the AUC for 24, 48, and 72-hour PAN-PROMISE scores exceeded 0.75, and the lower bound of the 95% confidence interval for pancreatitis severity, necrosis, infected necrosis, persistent organ failure, and ICU admission was greater than 0.66 (Table 4).

The PAN-PROMISE baseline score exhibited a numerically higher but not statistically significant AUC than the BISAP for severity (MSAP) and necrosis (Table 4). Figure 2 illustrates the superimposed baseline AUCs for PAN-PROMISE and BISAP regarding severity, categorized into two groups. Notably, PAN-PROMISE accurately predicted specific endpoints, including infected pancreatic necrosis, ICU admission, POF, or mortality at particular checkpoints, achieving an AUC exceeding 0.900 (Table 4).

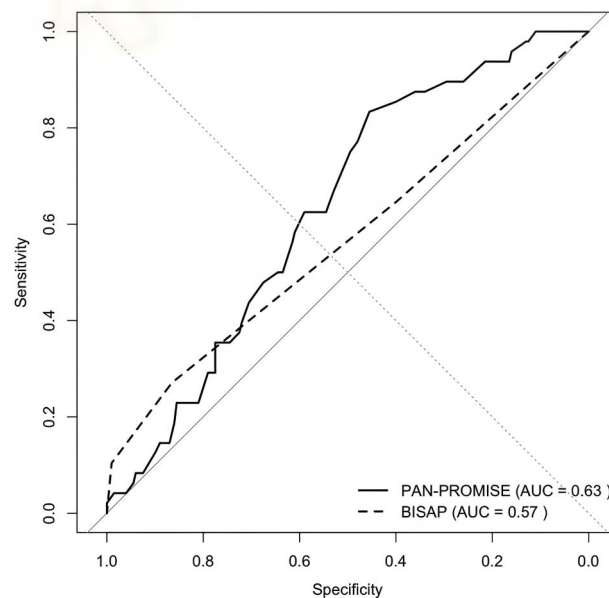


Figure 2. Comparison of the area under the receiver operating characteristics curve between BISAP and baseline PAN-PROMISE for predicting moderately severe or severe acute pancreatitis. AUC, area under the receiver operating characteristics curve; BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis

Discussion

This study shows not only that a previously validated scale has an excellent association with cardinal clinical endpoints in the context of a real-world clinical trial but underscores the importance and accuracy of symptoms to discriminate patients with more severe disease and complications, making PAN-PROMISE a useful tool as a surrogate endpoint measuring patient well-being.

Conducting RCTs necessitates the identification of relevant endpoints, like POF, infection of pancreatic necrosis or mortality. However, in AP, these dichotomous outcomes occur infrequently in unselected populations of AP (2), creating difficulties in obtaining feasible sample sizes for meaningful clinical trials. An emerging alternative in health systems and clinical trials focused on patient-centered care emphasizes the patients' perspective.

Historically, most outcomes have been solely defined by researchers or clinicians, and a disparity has been proven between what clinicians consider as the most important aspects of a disease and what patients perceive as most relevant to their lives. (5, 6) When we developed the PAN-PROMISE questionnaire we were surprised to find that for patients with AP, symptoms such as thirst and weakness were perceived as very bothersome and important. (6) PAN-PROMISE is a score that assesses the most important symptoms for AP, designed from data from patients who had an AP, and clinicians with experience in managing it, making it a global measure of well-being.

The PAN-PROMISE score was first validated in an international multicenter, prospective study, (6) but the main reason it was designed was for its use in RCTs. In the design and validation study, the PAN-PROMISE score was proposed as a suitable surrogate outcome measure for RCTs; however, to date, it has not been evaluated in a real-world RCT to confirm its utility in this setting. The WATERFALL trial (9) had the PAN-PROMISE

score as a secondary outcome at different checkpoints, giving us the possibility of exploring the performance of this tool in a real-world RCT.

Importantly, this study demonstrates a compelling association of PAN-PROMISE score with key outcomes, such as the development of MSAP, as well as necrosis, POF, and ICU admission, from baseline (within 8 hours of the diagnosis of AP, according to WATERFALL exclusion criteria) up to 72 hours later. It also showed a good correlation with the development of infected pancreatic necrosis from 24 hours in advance and with mortality at the moment of admission and at 24 hours, although this significance was lost in the following 48 to 72 hours, probably due to missing data from those patients who died (50% of them had no PAN-PROMISE data at those checkpoints). This strong association with these variables, as well as its patient centric nature, highlights its value as a secondary outcome to be measured in clinical trials. An added advantage is being a quantitative variable (ranging from 0 to 70), which increases the likelihood of obtaining statistically significant results compared to dichotomous variables, as every patient provides quantitative data, and thus, more granular information regarding their wellness.

Another important aspect that was observed in this study is the association of AP symptoms with its course. In the original PAN-PROMISE study (6), an AUC of 0.672 at 24 hours and 0.750 at 48 hours was reported for the score's ability to predict MSAP. These results are even better in this validation post-hoc study, with an AUC of 0.758 at 24 hours, 0.781 at 48 hours and 0.796 at 72 hours for prediction of MSAP in patients participating in the WATERFALL trial. These data are consistent with those described in a study from Foldi et al. (19), where a correlation between intense sharp pain (a key symptom of AP) and its severity was observed, or the recently published multicenter prospective study by Pandanaboyana et al. (20) where higher pain scores at admission or longer pain duration

was associated with MSAP. However, our study adds the additional value of considering other symptoms (and not only pain) that are of significant importance to the patient. (6)

In our cohort of patients, the BISAP score had a numerically lower AUC than PAN-PROMISE for severity prediction. However, when comparing both AUC, there were no statistically significant differences. The modest AUC of the BISAP score may have been influenced by the exclusion of patients with MSAP at baseline due to WATERFALL exclusion criteria, as MSAP was the primary outcome of the trial. This exclusion could have underestimated the score's predictive power, as well as the PAN-PROMISE score power. PAN-PROMISE score's AUC improved for severity prediction from 24 to 72 hours. However, since BISAP was designed to be used in the first 24h, measurements were not taken at other checkpoints. Further research is needed to determine whether the observed non-significant difference between the two scores persists or reaches statistical significance with a larger sample size.

In addition to the WATERFALL trial (9), other studies have also used this tool as an outcome measure. A recently published prospective multicenter cohort study, investigated the relationship between the PAN-PROMISE score with post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) morbidity, even in patients who did not develop post-ERCP AP. The study found an association between the score and a worse quality of life in these patients in the follow-up. (11)

Furthermore, in our group's WATERLAND RCT (10), the PAN- PROMISE score has also been assessed at different checkpoints as a secondary outcome. With a sample of nearly 800 patients with AP, we will further assess the performances of this tool.

The main limitation of this study is its retrospective nature. Nevertheless, this is an ancillary analysis of a real RCT where all variables were collected prospectively and

systematically, and the score was already defined as a secondary outcome in its conception. Another thing to consider is the fact that MSAP at admission were excluded from the WATERFALL trial, so this could limit the use of the PAN-PROMISE score in this specific population and its use in the full spectrum of disease severity. Future prospective studies assessing the PAN-PROMISE score capability of predicting severity are still needed to support our results and its specific utility in trials assessing management strategies for MSAP patients exclusively.

Practical implications of the study:

By incorporating PAN-PROMISE as a quantitative, patient-reported outcome measure, researchers can assess treatment impact. Using this tool in clinical trials and routine care, bridges the gap between physician-assessed severity and patient-perceived burden. This suggests that early PAN-PROMISE scores could serve as a warning system, helping clinicians predict and proactively manage high-risk patients in the first 72 hours of admission. Moreover, one of the main advantages of this PRO is that is free for its use and available in different languages at <https://ericaresearch.com/pan-promise/> and it is really easy and quick to fill by patients, making it a viable tool for daily clinical use, not just for research. This could optimize resource allocation and reduce healthcare costs associated with AP hospitalizations. The English version of the PAN-PROMISE questionnaire is available in Supplementary Material.

To conclude, the PAN-PROMISE score has been validated in a real-world RCT in this ancillary study as an excellent endpoint to be used in AP clinical trials and a good predictive score for severity and complications taking into account the patient's perspective of the disease.

References:

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology* 2022;162:621-644.
2. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg* 2019;270:348-355.
3. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, et al. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology* 2018;154:1103-1139.
4. Lloyd H, Wheat H, Horrell J, et al. Patient-Reported Measures for Person-Centered Coordinated Care: A Comparative Domain Map and Web-Based Compendium for Supporting Policy Development and Implementation. *J Med Internet Res* 2018;20:e54.
5. Nelson E, Conger B, Douglass R, et al. Functional health status levels of primary care patients. *Jama* 1983;249:3331-8.
6. de-Madaria E, Sánchez-Marin C, Carrillo I, et al. Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut* 2021;70:139-147.
7. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, et al. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess* 1998;2:i-iv, 1-74.
8. Boyce MB, Browne JP, Greenhalgh J. The experiences of professionals with using information from patient-reported outcome measures to improve the quality of healthcare: a systematic review of qualitative research. *BMJ Qual Saf* 2014;23:508-18.

9. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022;387:989-1000.
10. Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, Vaillo-Rocamora A, et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol. *Trials* 2024;25:699.
11. Thiruvengadam NR, Kouanda A, Kalluri A, et al. A Prospective Cohort Study Evaluating PAN-PROMISE, a Patient-reported Outcome Measure to Detect Post-ERCP Morbidity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1233-1242.e14.
12. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
13. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-703.
14. Lautenbacher S, Peters JH, Heesen M, et al. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:104-113.
15. Pedulla R, Glugosh J, Jeyaseelan N, et al. Associations of Gender Role and Pain in Musculoskeletal Disorders: A Mixed-Methods Systematic Review. *J Pain* 2024;25:104644.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *Jama* 2025;333:71-74.
17. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.

18. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves.
19. Földi M, Gede N, Kiss S, et al. The characteristics and prognostic role of acute abdominal on-admission pain in acute pancreatitis: A prospective cohort analysis of 1432 cases. *Eur J Pain* 2022;26:610-623.
20. Pandanaboyana S, Knoph CS, Olesen SS, et al. Opioid analgesia and severity of acute pancreatitis: An international multicentre cohort study on pain management in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2024;12:326-338.



ANEXO III: Artículo 3; Impact of Fluid Therapy in the Emergency Department in Acute Pancreatitis. A post hoc analysis of the WATERFALL trial. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2025 Apr 15:S1542-3565(25)00294-0. doi: 10.1016/j.cgh.2025.01.038. Artículo + Material suplementario.

Impact of Fluid Therapy in the Emergency Department in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of the WATERFALL Trial

Lucía Guilabert¹, James L Buxbaum², Ana García García de Paredes^{3,4}, Edgard E. Lozada-Hernández⁵, Rodrigo Jover^{1,6}, Enrique de-Madaria^{1,6} on behalf of the ERICA Consortium.

Author affiliations:

¹ Department of Gastroenterology, Dr. Balmis General University Hospital-ISABIAL, Alicante, Spain.

² Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

³ Gastroenterology and Hepatology Department. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Instituto Ramon y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁵ Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR), León-Guanajuato, México.

⁶ Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain.

Aggressive fluid therapy (FT) has been considered a cornerstone in acute pancreatitis (AP) management since the late 1990s¹, but the evidence supporting it is limited. The multicenter randomized controlled WATERFALL trial² demonstrated that aggressive fluid therapy (FT) increases the risk of fluid overload relative to moderate FT without improving efficacy outcomes. In the WATERFALL trial, patients could be recruited up to 8 hours after AP diagnosis and, therefore, could receive a variable amount of FT from presentation in the Emergency Department (ED) to randomization. The specific fluid volume administered in the ED before entering WATERFALL (ED-FT) was not stipulated by the study protocol but administered at the discretion of the ED attending physician.³

This posthoc analysis aimed to evaluate the effect of ED-FT adjusted by weight (mL/Kg) before randomization, on efficacy and safety outcomes in patients participating in the WATERFALL trial, therefore assessing the role of FT in the earliest phase of the disease.

Patients were categorized into two groups according to median ED-FT administered in the whole cohort: a) low volume group: $\leq$ median ED-FT before recruitment, b) high volume group: $>$ median ED-FT.

The primary efficacy outcome was the development of moderate to severe AP, and the primary safety outcome was fluid overload during hospitalization³. More details regarding primary and secondary outcomes can be found in Supplementary material (Sm).

This posthoc study was approved by the Dr. Balmis General University Hospital's Institutional Review Board (Comité Ético de Investigación con Medicamentos, Alicante, Spain, reference PI2024-128).

Univariate and bivariate analyses were performed. The level of statistical significance was 0.05. Multivariate analysis using binary logistic regression was performed with those baseline variables with p-value <0.10 in bivariate analysis and possible confounding factors such as the arm of treatment, age, and BISAP score ≥ 3 ⁴. A Receiver Operating Curve (ROC) analysis was also performed for ED-FT and the primary efficacy outcome. SPSS software, version 28.0 (IBM); and R software, version 4.1.2, were used for analysis. A detailed description of the statistical analysis is available in Sm.

We included 186 out of 249 patients from the whole cohort of the WATERFALL trial (patients with ED-FT available). The median ED-FT was 9 mL/Kg.

Ninety-six patients (51.6%) received high ED-FT (> 9mL/Kg), and 90 patients (49.4%) received low ED-FT (≤9 mL/Kg). There were statistically significant differences in gallstone etiology, baseline blood urea levels, and weight (p<0.05) (Supplementary Table 1). Therefore, these variables were also included in the multivariate analysis.

There were no differences in moderate to severe AP development in the high ED-FT group, 18.8%, vs. the low ED-FT group, 22.2%, p=0.56 (Table 1). This remained similar in the multivariate analysis with an aOR and 95% confidence interval (CI) of 0.71 (0.31-1.59). ROC curve analysis did not suggest that another ED-FT volume cutoff was associated with moderate to severe AP (AUC 0.47 [95% CI: 0.37-0.58] (Supplementary Figure 1)).

There was also no difference between high- and low-ED-FT for the primary safety outcome of fluid overload (aOR 0.77 [95% CI 0.30-2.25]) or the other secondary efficacy or safety outcomes (Table 1).

Table 1. Bivariate and Multivariate Analysis for Efficacy and Safety Outcomes According to the Administration of High (> 9 mL/kg) vs Low (≤9 mL/kg) Fluid Therapy in the ED

	High Fluid Therapy in the ED (n ¼ 96)	Low Fluid Therapy in the ED (n ¼ 90)	P Value, Bivariate Analysis	Odds Ratio (95% CI)	P Value, Multivariate Analysis	Adjusted Odds Ratio (95% CI) ^a
Moderate-to-severe AP ^b	18 (18.8)	20 (22.2)	.56	0.80 (0.40–1.65)	.40	0.71 (0.31–1.59)
PAN-PROMISE score at randomization > median	54 (56.3)	38 (42.7)	.07	1.73 (0.96–3.10)	.10	1.90 (0.98–3.67)
PAN-PROMISE score at 24 h > median	51 (54.8)	38 (44.2)	.41	1.53 (0.85–2.77)	.55	1.22 (0.63–2.35)
Any local complication	17 (17.7)	18 (20)	.70	0.86 (0.41–1.80)	.42	0.71 (0.31–1.63)
Infection of pancreatic necrosis	1 (1.0)	5 (5.6)	.11	0.18 (0.02–1.56)	.15	0.16 (0.01–1.94)
Any organ failure	5 (5.2)	6 (6.7)	.67	0.77 (0.23–2.61)	.99	0.99 (0.23–4.29)
Persistent organ failure	3 (3.1)	4 (4.4)	.71	0.69 (0.15–3.19)	.98	1.02 (0.15–6.85)
ICU admission	3 (3.1)	4 (4.4)	.71	0.69 (0.15–3.18)	.95	1.06 (0.16–7.04)
Death during admission	2 (2.1)	2 (2.2)	1.00	0.93 (0.13–6.79)	.70	1.16 (0.15–17.11)
Fluid overload ^b	10 (10.4)	14 (15.6)	.30	0.63 (0.27–1.50)	.66	0.77 (0.25–2.37)
Signs of fluid overload	16 (16.7)	17 (18.9)	.69	0.86 (0.41–1.82)	.74	1.18 (0.44–3.13)
Symptoms of fluid overload	10 (10.4)	13 (14.4)	.10	0.69 (0.29–1.66)	.71	0.81 (0.27–2.41)
Imaging of fluid overload	7 (7.3)	10 (11.1)	.37	0.63 (0.23–1.73)	.32	0.51 (0.14–1.83)

Values are n (%).

AP, acute pancreatitis; BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; CI, confidence interval; ED, emergency department; ICU, intensive care unit; PAN- PROMISE, Patient-Reported Outcome Scale in Acute Pancreatitis.

^aBinary logistic regression adjusted by the arm of treatment, age, BISAP score ≥ 3 , body weight, gallstone etiology, and baseline blood urea levels.

^bPrimary efficacy and safety outcome.

Although it is becoming increasingly clear that the use of aggressive FR could be harmful in patients with AP ², evidence regarding how the amount of fluid resuscitation in a very early phase influences outcomes in AP is needed^{5,6}. In our study, higher ED-FT did not improve pancreatitis outcomes. This is consistent with the study by Singh et al.⁵, which did not demonstrate an improvement in persistent organ failure, local complications, or death in the more aggressive ED-FT group.

The present study also investigated the impact of ED-FT on the risk of fluid overload without showing any influence on this adverse event.²

The primary limitation of our study is its retrospective nature; therefore, our results are exploratory. Furthermore, the sample size may not be powered to detect outcome differences. Although ED-FT was not protocol-stipulated, collaborators were encouraged to register the amount of ED-FT; however, some of these data were unavailable for our current analysis. There were also some differences in baseline characteristics, but adjustment for these factors and other potentially influential variables did not materially alter our findings.

This study has several strengths. It is a multicenter international posthoc study performed within a randomized clinical trial with systematic and high-quality data collection, which allows us to increase its external validity. Additionally, it addresses a clinically significant topic, the early resuscitation strategy for AP in the ED setting.

Overall, we found that a high volume of fluids during the earliest phase of AP is not linked to improved clinical outcomes, and it does not appear to be associated with adverse events such as fluid overload.

Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Clinical Gastroenterology and Hepatology* at www.cghjournal.org, and at <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.01.038>.

References:

1. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2130-4.
2. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022; 387(11): 989-1000.
3. Bolado F, Buxbaum JL, Vaillo-Rocamora A, Cárdenas-Jaén K, Maisonneuve P, de-Madaria E. Early Weight-Based Aggressive vs. Non-Aggressive Goal-Directed Fluid Resuscitation in the Early Phase of Acute Pancreatitis: An Open-Label Multicenter Randomized Controlled Trial (The WATERFALL Trial), Design, and Rationale. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 440.
4. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57(12): 1698-703.

5. Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2017; 5(4): 491-8.
6. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(10): 1843-50.

Correspondence: Enrique de-Madaria, M.D., Ph.D. Servicio de Aparato Digestivo. Pabellón General, 4 planta C, Pintor Baeza 12, 03010, Alicante, Spain. Email: demadaria@ericaresearch.com

Acknowledgements:

The ERICA consortium includes Karina Cárdenas-Jaén ¹, Alicia Vaillo-Rocamora ¹, Jesús Donate-Ortega², Eduardo Tavío Hernández ², Diego Hinojosa Ugarte ³, Alba Lira-Aguilar ⁴, Patricia Pedregal Pascual ⁴, Rajiv M. Mehta⁵, Dhvani D Adhvaryu⁵, Pablo Navarro ⁶, Isabel Pascual Moreno⁶, Claudia Sánchez-Marin⁷, Marina Cobreros-del-Caz⁷, Idaira Fernández-Cabrera ⁸, Fernando Casals-Seoane ^{9,10}, Diego Casas-Deza¹¹, Eugenia Lauret-Braña¹², Andrea García-Gómez ¹³, Laura M. Camacho-Montaño ¹⁴, David Ruíz-Clavijo García ¹⁵, Belén González de la Higuera Carnicer¹⁵, Federico Bolado.¹⁵

¹Department of Gastroenterology, Dr. Balmis General University Hospital-ISABIAL, Alicante, Spain.

² Gastroenterology and Hepatology Department. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Instituto Ramon y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.

³ Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR), León-Guanajuato, México.

⁴ Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit. Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain.

⁵ Department of gastroenterology. Surat Institute of Digestive Science (SIDS) Hospital and Research Centre, Surat 395002, Gujarat, India.

⁶ Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain.

⁷ Gastroenterology and Hepatology Department, Clinical and Translational Research in Digestive Diseases, Valdecilla Research Institute (IDIVAL), Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain.

⁸ Gastroenterology Department, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas, Spain.

⁹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

¹⁰ Gastroenterology Unit, Hospital General Universitario de La Princesa, Instituto Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain.

¹¹ Gastroenterology Department, Miguel Servet University Hospital and Health Research Institute of Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain.

¹² Department of Gastroenterology, Central de Asturias University Hospital, Institute of Health Research of the Principality of Asturias ISPA, Oviedo, Spain.

¹³ Gastroenterology Department, Lucus Augusti University Hospital, Lugo, Spain.

¹⁴ Gastroenterology Department, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain.

¹⁵ Gastroenterology Department, University Hospital of Navarre, Pamplona, Spain.

Conflicts of interest:

All authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript.

Funding: This research was funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), co-funded by the European Union (ERDF, “A way to make Europe”, grant number PI19/01628) and (ESF+, European Social Fund Plus, grant number CM23/00035), the Spanish Association of Gastroenterology (Gonzalo-Miño 2019 grant), and ISABIAL (Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante) (UGP-20-117).

Data availability:

Data and study material will not be available to others. Analytic methods are specified in the statistical analysis section of the manuscript

Supplementary Methods

Primary Outcomes

The primary efficacy outcome, moderate-to-severe acute pancreatitis, was defined per the Revised Atlanta Classification.^{e1} The primary safety outcome was the development of fluid overload during hospitalization, defined by at least 2 of the following criteria: symptoms, physical signs, and imaging evidence of hypervolemia; in addition, acute respiratory distress syndrome had to be ruled out, see detailed definition in the WATERFALL (the Early Weight-Based Aggressive vs Nonaggressive Goal-Directed Fluid Resuscitation in the Early Phase of Acute Pancreatitis: an Open-Label Multicenter Randomized Controlled Trial) protocol.^{e2}

Secondary outcomes

Local complications, infected pancreatic necrosis, and organ failure were defined according to the Revised Atlanta Classification.^{e1} Other secondary efficacy outcomes were intensive care unit admission and in-hospital death. Symptom intensity at the end of the emergency department fluid therapy (ED-FT) period, which corresponded to the time of randomization, was measured using the Patient-Reported Outcome Scale in Acute Pancreatitis (PAN-PROMISE) score.^{e3} We also analyzed PAN-PROMISE score at 24 hours after randomization. Symptom intensity was categorized as low (lower than or equal to the median PAN-PROMISE score) or high (higher than the median PAN-PROMISE score). As safety secondary outcomes, we analyzed the development of specific criteria for overload signs, symptoms, and imaging; see detailed definition in the WATERFALL protocol.^{e2}

Statistical Analysis

For univariate analysis, counts and percentages were used to report categorical variables; for continuous variables, the mean SD (normal distribution) or median (interquartile range) (nonparametric distribution) were used. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check whether the quantitative variables followed a normal distribution.

On bivariate analysis, statistical differences between high ED-FT and low ED-FT were analyzed using the chi-square test (with Fisher correction when needed) for categorical data and the Mann-Whitney *U* or Student's *t* test for non-normally or normally distributed quantitative data. Odds ratios and 95% confidence intervals (CIs) were provided. The level of statistical significance was .05. *P* values were not corrected for multiplicity.

Multivariate analysis comparing both groups using binary logistic regression was then performed with those baseline variables that could potentially influence the administration of different volume rates of ED-FT (*P* value <.10 between both groups in bivariate analysis).

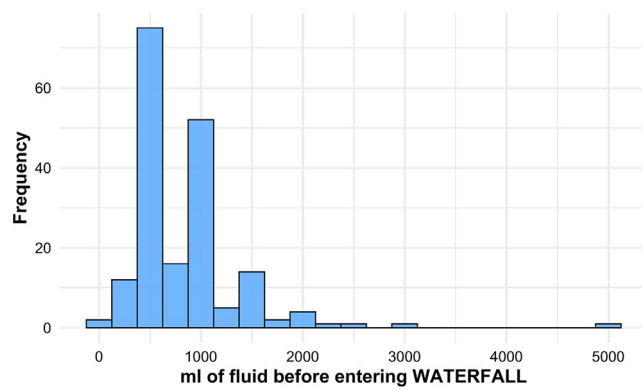
Arm of treatment, age (categories: 18–29.9, 30–39.9,

40–49.9, 50–59.9, 60–69.9, 70–79.9, 80–89.9, 90–99.9

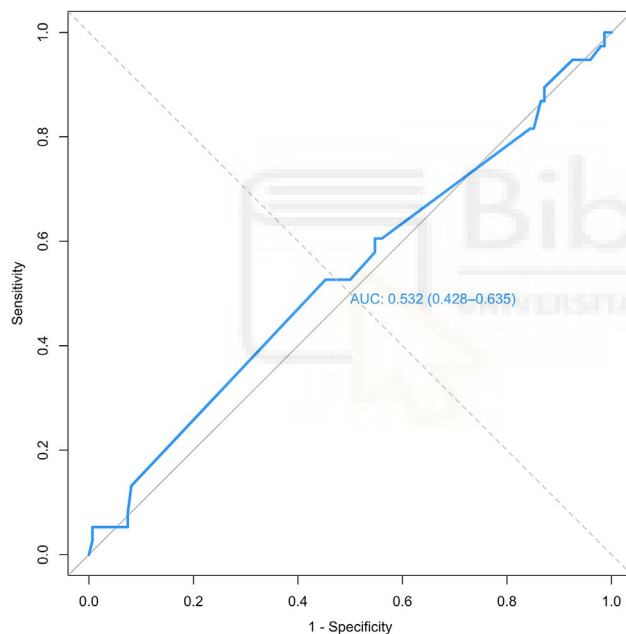
years), and BISAP score ≥ 3 were also included. *P* value and adjusted odds ratio with 95% CI were provided. A receiver-operating characteristic curve for the prediction of moderate-to-severe disease by ED-FT was also performed, and the area under the curve with 95% CI was given.

Supplementary References

- e1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–111.
- e2. Bolado F, Buxbaum JL, Vaillo-Rocamora A, et al. Early weight-based aggressive vs. non-aggressive goal-directed fluid resuscitation in the early phase of acute pancreatitis: an open-label multicenter randomized controlled trial (the WATERFALL trial), design, and rationale. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:440.
- e3. de-Madaria E, Sánchez-Marin C, Carrillo I, et al. Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut* 2021; 70:139–147.



Supplementary Figure 1. Histogram of fluid therapy volume administered in the emergency department.



Supplementary Figure 2. Receiver-operating characteristic (ROC) curve for emergency department fluid therapy and development of moderate-to-severe acute pancreatitis (area under the ROC curve, 0.47; 95% confidence interval, 0.37–0.58).

Supplementary Table 1. Baseline Characteristics According to Fluid Therapy Administered in the ED

	Total cohort (N = 186)	High Volume (ED-FT > 9 mL/kg) (n = 96)	Low Volume (ED-FT ≤9 mL/kg) (n = 90)	P Value
Female	101 (54.3)	47 (52.2)	54 (56.3)	.58
Age, y	55 (18)	56 (18)	54 (19)	.34
Hours from pain onset to arrival at the ED	5.8 (3.4–11.0)	5.4 (3.0–10.0)	6 (3.8–12.8)	.24
Hours from pain onset to randomization	12.7 (8.1–19.1)	13 (8.2–18.6)	12.2 (7.8–20.5)	.86
Median volume administered in the ED, mL	700 (500–1000)	1000 (1000–1388)	500 (500–500)	<.05
Mean volume administered in the ED, mL ^a	840 (100–5000)	1172 (500–5000)	485 (100–1000)	Not applicable ^b
Aggressive arm of treatment	93 (50)	53 (55.2)	40 (44.4)	.14
Gallstone etiology	108 (58.1)	48 (50)	60 (66.7)	<.05
Body weight, kg	75 (65–87)	74 (63–84)	78 (70–90)	<.05
BMI, kg/m ²	27 (24–31)	26.5 (23.8–30.1)	27.9 (25.6–32.2)	<.05
Charlson comorbidity score	1 (0–3)	2 (0–3)	1 (0–3)	1.00
BISAP score	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	.63
Blood urea level, mg/dL	32 (26–41)	31 (22–39)	35 (28–43)	<.05
Hematocrit, %	44 (40–47)	44 (39–48)	43 (40–47)	.96
Blood creatinine level, mg/dL	0.8 (0.7–1)	0.8 (0.7–0.9)	0.9 (0.7–1)	.29
SIRS	45 (24.2)	25 (26)	20 (22.2)	.54
Hypovolemia	97 (52.2)	49 (51)	48 (53.3)	.75

Values are n (%), mean (SD), or median (interquartile range), unless otherwise indicated.

BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; BMI, body mass index; ED, emergency department; ED-FT, emergency department fluid therapy; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; WATERFALL, the Early Weight-Based Aggressive vs Nonaggressive Goal-Directed Fluid Resuscitation in the Early Phase of Acute Pancreatitis: an Open-Label Multicenter Randomized Controlled Trial.

^aMean (range).

^bFluids administered in the ED prior to randomization in the WATERFALL trial followed a nonparametric distribution, see row immediately above for nonparametric analysis, $P < 0.05$.

STUDY PROTOCOL

Open Access



Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol

Lucía Guilabert¹, Karina Cárdenas-Jaén¹, Alicia Vaillo-Rocamora¹, Ana García García de Paredes^{2,3}, Ankit Chhoda⁴, Sunil G. Sheth⁴, Carlos López-Valero¹, Pedro Zapater^{3,5,6}, Eva M. Navarrete-Muñoz^{7,8}, Patrick Maisonneuve⁹, Yasmin G. Hernández-Barco¹⁰, Gabriele Capurso¹¹, James L. Buxbaum¹², Enrique de-Madaria^{1,13*}  and for the ERICA consortium¹⁴

Abstract

Background Some evidence suggests that fluid resuscitation with lactated Ringer's solution (LR) may have an anti-inflammatory effect on acute pancreatitis (AP) when compared to normal saline (NS) and may be associated with a decrease in severity, but existing single-center randomized controlled trials showed conflicting results. The WATERLAND trial aims to investigate the efficacy and safety of fluid resuscitation using LR compared to NS in patients with AP.

Methods The WATERLAND trial is an international multicenter, open-label, parallel-group, randomized, controlled, superiority trial. Patients will be randomly assigned in a 1:1 ratio to receive LR versus NS-based fluid resuscitation for at least 48 h. The primary outcome will be moderately severe or severe AP, according to the revision of the Atlanta classification. The secondary objectives of the WATERLAND trial are to determine the effect of LR versus NS fluid resuscitation on several efficacy and safety outcomes in patients with AP.

A total sample of 720 patients, 360 in the LR group and 360 in the NS group, will achieve 90% power to detect a difference between the group proportions of 10%, assuming that the frequency of moderately severe or severe AP in the LR group will be 17%. A loss to follow-up of 10% of patients is expected, so the total sample size will be 396 patients in each treatment arm (792 patients overall). The test statistic used is the two-sided Z test with pooled variance set at a 0.05 significance level.

Discussion The WATERLAND study aims to improve the early management of AP. Fluid resuscitation is an inexpensive treatment available in any hospital center worldwide. If a better evolution of pancreatitis is demonstrated in one of the treatment arms, it would have important repercussions in the management of this frequent disease.

Carlos López-Valero is an acute pancreatitis patient advocate.

*Correspondence:

Enrique de-Madaria

demadaria@ericaresearch.com

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024, corrected publication 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Trial registration ClinicalTrials.gov, NCT05781243. Registration date on January 4, 2023. EudraCT number 2023–000010-18, first posted March 23, 2023.

Keywords Acute pancreatitis, Fluid resuscitation, Lactated Ringer solution, Normal saline, Randomized controlled trial

Administrative information

Title {1}	Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATER-LAND trial		
Trial registration {2a and 2b}	EudraCT number 2023–000010-18, date of registration January 4, 2023. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05781243, first posted March 23, 2023		
Protocol version {3}	Version 4, September 18, 2023. Version 1 was approved by the central ethics committee (Comité Ético de Investigación con Medicamentos, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, Spain, project code 2023–031) on March 9, 2023. Version 4 was approved on September 29, 2023.		⁵ Acute pancreatitis patient advocate. ⁶ Clinical Pharmacology Department, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain. ⁷ IDiBE, Miguel Hernandez University, Elche, Spain. ⁸ Grupo de Investigación en Terapia Ocupacional (InTeO), Department of Surgery and Pathology, Miguel Hernandez University-ISABIAL, Alicante, Spain. ⁹ Joint research unit UMH-Fisabio (STAT-SALUT), Alicante, Spain. ¹⁰ Division of Epidemiology and Biostatistics, IEO European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy. ¹¹ Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA. ¹² Pancreato-Biliary Endoscopy and Endosonography Division, Pancreas Translational and Clinical Research Center, San Raffaele Scientific Institute IRCCS, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy. ¹³ Division of Gastroenterology, University of Southern California, Los Angeles, USA. ¹⁴ Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain. ¹⁵ ERICA: International League Against Biliary-Pancreatic Diseases.
Funding {4}	<i>Proyectos de I+D+I en Salud 2022, Acción Estratégica en Salud 2021–2023</i> , grant number: PI22/00980, Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation, Government of Spain, Madrid, Spain. Beca Gonzalo Miño, Spanish Association of Gastroenterology (Asociación Española de Gastroenterología, AEG), grant number: Gonzalo Miño Grant 2024, Madrid, Spain. Beca Intramural, Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), grant number: ayudas intramurales de ISABIAL modalidad C 2023, Alicante, Spain. UEG Research Prize, United European Gastroenterology (UEG), grant number: UEG Research Prize 2024, Vienna, Austria.	Name and contact information for the trial sponsor {5b}	Enrique de-Madaria. Gastroenterology Department, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain. Email: demadaria@ericaresearch.com. Address: Servicio de Aparato Digestivo, 4ª planta C (pabellón general), Hospital General Universitario Dr. Balmis- Pintor Baeza 12, 03010, Alicante, Spain.
Author details {5a}	Lucía Guilabert, ¹ Karina Cárdenas-Jaén, ¹ Alicia Vaillo-Rocamora, ¹ Ana García García de Paredes, ^{2,3} Ankit Chhoda, ⁴ Sunil G. Sheth, ⁴ Carlos López-Valero, ⁵ Pedro Zapater, ^{3,6,7} Eva M. Navarrete-Muñoz, ^{8,9} Patrick Maisonneuve, ¹⁰ Yasmin G. Hernández-Barco, ¹¹ Gabriele Capurso, ¹² James L. Buxbaum, ¹³ Enrique de-Madaria, ^{1,14} for the ERICA consortium ¹⁵ ¹ Gastroenterology Department, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain. ² Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain. ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. ⁴ Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA.	Role of sponsor {5c}	This is a researcher-driven study. The sponsor participated in the study design and will participate in the collection, management, analysis, and interpretation of data, writing of the report, and the decision to submit the report for publication. The sponsor declares no conflicts of interest. Funders are not directly involved in the study. Private companies with economic interest in fluid resuscitation will not be involved in this study.

{: SPIRIT checklist item numbers [1]

Introduction

Background and rationale (SPIRIT checklist item number {6a}) [1]

Acute pancreatitis (AP) is the third leading cause of hospital admission and readmission for digestive diseases

(nearly 300,000 diagnoses in the USA in 2018) [2]. Furthermore, its incidence is increasing, and the median total cost per hospitalization in 2018 amounted to \$22,817 [2]. AP is an acute inflammatory disease with variable severity. According to the revision of the Atlanta classification (RAC), severe AP is defined by the development of persistent organ failure (lasting more than 48 h), moderately severe by the presence of local complications, exacerbation of comorbidity, or transient organ failure (lasting ≤ 48 h), and mild AP by the absence of organ failure, exacerbation of comorbidity and local complications. [3] Mild cases have minimal local and systemic inflammation with an uncomplicated clinical course and often a prompt recovery. Local complications, e.g., acute peripancreatic fluid collections, pancreatic, or peripancreatic fat necrosis [3], occur in one-third of patients and are associated with a longer hospital stay, greater morbidity, and increased hospital costs. [4, 5] Of greatest concern are patients who develop uncontrolled systemic inflammatory response syndrome (SIRS) that can lead to organ failure, which is associated with significant mortality [4].

The control of inflammation in the initial phase of AP may alter the clinical course of the disease by reducing the development of local and systemic complications and thus decreasing patient suffering, mortality, and costs. Unfortunately, no treatment has consistently been shown to decrease the incidence of moderately severe or severe AP [6–8]. The current early management of AP consists of supportive treatment in which fluid resuscitation has played a central role in the last two decades [9]. Research in fluid resuscitation has focused on the volume of fluids (aggressive or moderate) [10–13] and the type of fluid. The recently published WATERFALL study demonstrated that early aggressive fluid resuscitation was associated with three times more episodes of fluid overload than moderate hydration and does not appear to reduce the severity of AP compared to moderate hydration [14].

Regarding the type of fluid which is best for AP, published results are conflicting. The two major types of fluids used in medicine are crystalloids and colloids. Crystalloids have an osmotic pressure equivalent to plasma and contain water-soluble electrolytes such as sodium [15]. Colloids, which have a higher oncotic pressure, were designed to allow the supplied water to remain more effectively and durably in the intravascular compartment than crystalloids. However, published trials do not suggest that they improve clinical results in intensive care patients [15–17] which has dampened enthusiasm for their widespread use. The two crystalloids most frequently used in clinical practice include normal saline (NS) and lactated Ringer's solution (LR). NS contains water and 0.9% sodium chloride (154 mEq/L of sodium and chlorine). With a chlorine content higher

than plasma, large-volume infusions of NS may result in hyperchloremic acidosis [15]. LR contains less sodium and chloride (130 and 109 mEq/L, respectively) and contains 28 mEq/L of lactate, in addition to calcium and potassium. LR is a balanced crystalloid due to its more neutral effect on acid–base physiology [15]. In vitro studies suggest that the lactate present in the LR may have an anti-inflammatory effect [18].

In 2011, Wu et al. published an open-label clinical trial that included 40 patients with double randomization to (A) LR or NS and (B) to a goal-directed volume protocol (titration to blood urea nitrogen levels) or standard management. No differences were detected in goal-directed versus standard management, but patients treated with LR had a lower incidence of SIRS and lower C-reactive protein (CRP) blood levels 24 h after recruitment [19]. In 2018, our group published a triple-blind randomized clinical trial with 40 patients from a single center. We described that LR was associated with lower CRP levels at 48 and 72 h [18]. In a 2018 open-label randomized clinical trial by Choosakul et al., 47 patients received LR or NS, demonstrating a lower proportion of patients with SIRS at 24 h but not thereafter [20]. We conducted a larger double-blind randomized clinical trial with 121 patients with predicted mild AP. In this study, LR was associated with a similar degree of inflammation as NS but with a shorter hospital stay and lower intensive care unit (ICU) admission [21]. A recent single-center randomized clinical trial with 51 patients (Karki et al.) also described less inflammation with LR [22]. There have been several meta-analyses of these studies, including our review, which incorporated unpublished data by contacting trial authors (248 patients from 4 trials were included) [23]. In these studies, patients who received LR were less likely to suffer moderately severe or severe pancreatitis (odds ratio (OR) 0.49, 95% confidence interval (CI) 0.25–0.97), there were no differences in inflammation (SIRS) or organ failure, but they were less likely to be admitted to the ICU (OR 0.33, 95% CI 0.13–0.81) or to develop local complications (OR 0.42, 95% CI 0.20–0.88). It has been described in other different clinical scenarios than AP that NS is associated with renal failure [24]. Clinical trials in other diseases have shown conflicting results. In a double-blind clinical trial at four hospital centers of critically ill patients, no benefit was shown for balanced fluids (Plasma-Lyte 148, which does not contain lactate) compared to NS [25]. In another single-center open-label clinical trial of critically ill patients comparing Plasma-Lyte A or LR versus NS, it was shown that NS was associated with a greater probability of renal failure [24]. Very recently, a double-blind study was published of critically ill patients from 53 ICUs that did not observe advantages of Plasma-Lyte 148 compared to NS [26].

Reporting guidelines

This protocol follows the recommendations of SPIRIT 2013 Statement: Definition of Standard Protocol Elements for Clinical Trials [1]. Numbers in curly brackets, e.g., {5a} are SPIRIT element identifiers.

Objectives {7}

The null hypothesis is that there is no difference in the incidence of moderately severe or severe disease in patients with AP receiving fluid resuscitation based on LR compared to NS. The alternative hypothesis is that fluid resuscitation based on LR is associated with a lower incidence of moderately severe or severe AP.

The primary objective of the WATERLAND trial is to investigate the effect of fluid resuscitation based on LR versus NS on the severity of AP (frequency of moderately severe or severe disease).

The secondary objectives of the WATERLAND trial are to determine the effect of LR versus NS fluid resuscitation on several efficacy and safety outcomes in patients with AP.

Trial design {8}

The WATERLAND trial is an international multicenter, open-label, parallel-group, randomized, controlled, superiority trial promoted by the ERICA (intERNational league agaInst biliary-pancreatic diseaseS) consortium. Patients will be randomly assigned in a 1:1 ratio to receive LR versus NS-based fluid resuscitation. WATERLAND trial is a low-risk interventional pharmacological clinical trial.

Methods

Participants, interventions, and outcomes

Study setting {9}

The WATERLAND study is open to international academic or non-academic level 2 and level 3 hospitals. Current participating centers can be found on the following link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05781243>

Eligibility criteria {10}

Center eligibility: hospitals that care for patients admitted for AP that can offer continuous care, with the availability of blood tests, abdominal ultrasound, abdominal computed tomography (CT), magnetic resonance imaging, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), interventional radiology, and ICU.

Patient eligibility: inclusion and exclusion criteria are provided in Table 1.

Informed consent {26a}

The local study collaborators will obtain informed consent from potential trial participants or authorized

surrogates. Informed consent is provided in the protocol in Additional file 1.

Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens {26b}

Biological samples will not be obtained.

Interventions

Explanation for the choice of comparators {6b}

As discussed in the background, some randomized clinical trials suggest that LR may be associated with less inflammation and better outcomes than NS. WATERLAND will compare LR—and NS-based fluid resuscitation in patients with AP.

Intervention description {11a}

The volume of fluids is based on the moderate treatment arm of the WATERFALL trial (1.5 mL/kg/h preceded by bolus 10 mL/kg if the patient has hypovolemia). [14] The “participant timeline” shows more details; see below.

Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions {11b}

LR and NS are fluids routinely used to treat AP and other diseases. The incidence of adverse effects in both is very low. In case of hyperkalemia or hypercalcemia, the treating physician may discontinue the infusion of LR, which has a small amount of potassium and calcium, and the adverse effect will be recorded. NS can be associated with hyperchloremic acidosis if administered in massive amounts, so the treating physician may decide to suspend this fluid in case of this complication, as mentioned above. Patients may leave the study at any time after signing the informed consent.

Strategies to improve adherence to interventions {11c}

Adherence is assessed based on the percentage of subjects receiving $\geq 80\%$ of the planned amount of fluids according to the study protocol in the first 48 h. No measures are required to improve adherence to the interventions since it is an acute disease, and the study fluid is administered during the first days of hospitalization.

Relevant concomitant care permitted or prohibited during the trial {11d}

Potassium administration should be 40 mEq per day in both arms of treatment during fasting unless a higher or lower dose is clinically indicated. LR contains potassium at a concentration of 4 mEq/l and NS contains no potassium, which will be considered in the calculation of daily potassium administration. The attending physician will decide on feeding, treatment with analgesics, antibiotics, indications for ERCP, drainage, and all other treatment measures and administer as clinically appropriate.

Table 1 Patient inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
1. Patient is 18 years or older 2. Diagnosis of acute pancreatitis according to the revision of the Atlanta classification (Banks et al., Gut 2013), which requires at least two of the following three criteria: (A) typical abdominal pain, (B) increase in serum amylase or lipase levels higher than three times the upper limit of normality, and (C) signs of acute pancreatitis in imaging 3. Signature of informed consent	1. New York Heart Association class II heart failure (slight limitation of physical activity; fatigue, palpitations, or dyspnea with ordinal physical activity) or worse, or ejection fraction < 50% in the last echocardiography 2. Decompensated cirrhosis (Child's class B or C) 3. Hyper or hyponatremia (< 135 or > 145 mEq/L) 4. Hyperkalemia (> 5 mEq/L) 5. Hypercalcemia (albumin or protein-corrected calcium > 10.5 mg/dL or 2.62 mmol/L) 6. Criteria for moderately severe or severe acute pancreatitis (revision of the Atlanta classification, Banks et al., Gut 2013) at recruitment: any of the following: (A) presence of creatinine ≥ 1.9 mg/dL or ≥ 170 mmol/l, (B) PaO2/FiO2 ≤ 300, (C) systolic blood pressure < 90 mmHg despite initial fluid resuscitation, (D) presence of local complications (acute peripancreatic fluid collections, acute necrotic collection, pseudocyst, walled-off necrosis, gastric outlet dysfunction, splenic or portal vein thrombosis, or colonic necrosis), and (E) exacerbation of previous comorbidity such as coronary artery disease or chronic lung disease, precipitated by the acute pancreatitis 7. Signs of volume overload or heart failure at recruitment (peripheral edema, pulmonary rales, or increased jugular ingurgitation at 45°) 8. Time from pain onset to arrival to emergency room > 24 h 9. Time from confirmation of pancreatitis to randomization > 8 h 10. Chronic pancreatitis defined by a Wirsung duct ≥ 4 mm and/or pancreatic calcifications 11. More than one previous episode of acute pancreatitis (only to episodes of acute pancreatitis are allowed, one of them the present episode)

Provisions for post-trial care {30}

Patients will be managed after the trial by the attending physician at his or her discretion.

Outcomes {12}

Most outcomes will be assessed between randomization and 30 days after randomization unless assessment at 24, 48, or 72 h is specified; see Tables 2 and 4.

Efficacy outcomes

The primary outcome will be moderately severe or severe AP, defined according to the RAC [3]. Moderately severe AP is defined in the first 4 weeks after disease onset as the presence of local complications (acute peripancreatic fluid collections, acute necrotic collection, gastric outlet dysfunction, splenic or portal vein thrombosis, and colonic necrosis) or systemic complications (exacerbation of a preexisting coexisting condition, such as coronary artery disease or chronic lung disease, precipitated by AP) or transient organ failure (organ failure that resolves within 48 h). Severe AP is defined as persistent (lasting more than 48 h) organ failure. Organ failure is defined according to the modified Marshall score by the presence of any of the following criteria: (A) kidney failure as a creatinine ≥ 1.9 mg/dL or > 170 μmol/L, (B) cardiovascular failure as a systolic blood pressure < 90 mmHg despite fluid resuscitation, and (C) respiratory failure as a PaO2/FiO2 ≤ 300 [3]. Patients with moderately severe or severe AP have

increased morbidity (more time to oral refeeding, greater need for invasive treatment, more frequency of ICU admission, higher hospital stay, and increased mortality risk) [4]. Moderately severe or severe AP was the primary efficacy outcome used in the WATERFALL trial, which compared aggressive versus moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis [14]. RAC definitions for local complications diagnosed within the first 4 weeks after disease onset [3] are as follows:

Acute peripancreatic fluid collections: peripancreatic fluid associated with interstitial edematous pancreatitis with no associated peripancreatic necrosis. This term applies only to areas of peripancreatic fluid seen within the first four weeks after the onset of interstitial edematous pancreatitis and without the features of a pseudocyst.

Acute necrotic collection: a collection containing variable amounts of both fluid and necrosis associated with necrotizing pancreatitis; the necrosis can involve the pancreatic parenchyma and/or the peripancreatic tissues. Heterogeneous and non-liquid density of varying degrees in different locations (some appear homogeneous early in their course). No definable wall encapsulating the collection. Location: intrapancreatic and/or extrapancreatic.

Gastric outlet dysfunction: gastric outlet dysfunction typically presents with early satiety, weight loss, nausea, vomiting, and abdominal pain [27]. RAC

Table 2 Primary and secondary efficacy outcomes

Outcome	Analysis metric	Method of aggregation	Timing of outcome assessment	Definition
Moderately severe or severe AP ^a	Final value	Proportion	30d	RAC: presence of local complications, exacerbation of previous comorbidity or organ failure
Local complications (specific local complications will be also recorded)	Final value	Proportion	30d	RAC: presence of acute peripancreatic fluid collections, acute necrotic collection, gastric outlet dysfunction, splenic mesenteric, or portal vein thrombosis, and colonic necrosis (see main text for definitions)
Necrotizing pancreatitis	Final value	Proportion	30d	RAC: presence of acute necrotic collections (see main text for definition)
Infection of pancreatic collections or necrosis	Final value	Proportion	30d	Extraluminal gas in the pancreatic and/or peripancreatic tissues on CT scan or when a sample from the collection/necrosis contains pus or is positive for bacteria and/or fungi on Gram stain or culture
SIRS at 24 and 48 h	Final value	Proportion, stratified by baseline presence or absence of SIRS criteria	At randomization, 24 h, and 48 h after randomization	At least two criteria: (A) pulse > 90 beats/min, (B) respirations > 20/min or arterial blood PaCO ₂ < 32 mm Hg, (C) temperature < 36 °C or > 38 °C, (D) white blood cell count < 4000 cells/mm3 or > 12,000 cells/mm3 or > 10% bands
Number of SIRS criteria at 24 and 48 h	Final value	Median, stratified by baseline presence or absence of SIRS criteria	At randomization, 24 h, and 48 h after randomization	SIRS criteria: (A) pulse > 90 beats/min, (B) respirations > 20/min or arterial blood PaCO ₂ < 32 mm Hg, (C) temperature < 36 °C or > 38 °C, (D) white blood cell count < 4000 cells/mm3 or > 12,000 cells/mm3 or > 10% bands
PAN-PROMISE symptom scale at 24 and 48 h	Change from baseline and final value	Mean or median	At randomization, 24 h, and 48 h after randomization	PAN-PROMISE scale: a seven-symptom patient-reported outcome measurement scale (range, 0 to 10 for each symptom; overall range, 0 to 70, with higher scores indicating higher symptom intensity)
Time to oral refeeding	Final value	Mean or median	30d	Days from baseline to oral refeeding
Invasive treatment	Final value	Proportion	30d	Any of the following: thoracocentesis due to pancreatitis-induced pleural effusion, percutaneous and/or endoscopic drainage of pancreatic or peripancreatic fluid collections or necrosis, endoscopic or surgical necrosectomy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography due to (A) ruptured common bile duct, (B) jaundice caused by compression of the common bile duct, and (C) main pancreatic duct leakage
Nutritional support	Final value	Proportion	30d	Use of enteral (nasogastric or nasojejunal) or parenteral feeding
Intensive care unit admission	Final value	Proportion	30d	Admission in the intensive care unit

Table 2 (continued)

Outcome	Analysis metric	Method of aggregation	Timing of outcome assessment	Definition
Exacerbation of coexisting condition	Final value	Proportion	30d	RAC: exacerbation of pre-existing co-morbidity, such as coronary artery disease or chronic lung disease, precipitated by the acute pancreatitis
Any organ failure	Final value	Proportion	30d	RAC: see main text for definitions
Persistent organ failure	Final value	Proportion	30d	RAC: see main text for definitions
Shock	Final value	Proportion	30d	RAC: see main text for definitions
Respiratory failure	Final value	Proportion	30d	RAC: see main text for definitions
Kidney failure	Final value	Proportion	30d	RAC: see main text for definitions
Death	Final value	Proportion	30d	Death from randomization to 30 days after randomization
Hospital stay	Final value	Proportion	30d	Days from presentation in the emergency room to 30 days after randomization. Includes readmissions due to symptoms or complications related to the index episode
C-reactive protein at 48 h	Final value	Mean or median	48 h after randomization	Blood levels of c-reactive protein
Hypovolemia	Final value	Proportion	At randomization, 24 h, and 48 h after randomization	See Table 3

Mean or median: for quantitative variables, the method of aggregation will depend on the normal or non-parametric distribution of the data
AP Acute pancreatitis, PAN-PROMISE study definitions provided in de-Madaria et al., Gut 2021 [5], Hr hours, 30d from the date of randomization to 30 days after randomization, RAC definition according to the revision of the Atlanta classification [3]. SIRS Systemic inflammatory response syndrome

^a Primary outcome

provides no definition. In WATERLAND, it will be defined as a delay in gastric emptying that requires medical treatment (fasting, nasogastric or nasojunal tube, prokinetics, etc.) or invasive treatment. Paralytic ileus should be ruled out.

Splenic or portal vein thrombosis: RAC provides no definition. In WATERLAND, it will be defined as partial or complete thrombosis in the splenic or portal vein in imaging. Mesenteric vein thrombosis will also be recorded.

Colonic necrosis: RAC provides no definition. In WATERLAND, it will be defined as colonic necrosis in imaging, endoscopy, or evidenced in surgical intervention.

Infection of pancreatic collections or necrosis: extraluminal gas in the pancreatic and/or peripancreatic tissues on CT scan or when a sample from the collection/necrosis contains pus or it is positive for bacteria and/or fungi on Gram stain or culture (adapted from RAC).

Mild AP without imaging tests: if a patient has mild AP, with rapid resolution of pain, absence of SIRS 48 h after admission, and discharge within the first 5 days of admission, it is assumed that the patient has no local complications even without imaging evidence.

Table 2 lists secondary outcome variables and their definitions. The PAN-PROMISE scale will be used to measure patient wellness. PAN-PROMISE is a patient-reported outcome measurement (PROM) that measures seven symptoms (range 0 to 10 for each symptom; overall range 0 to 70, with higher scores indicating higher symptom intensity) [5].

Safety outcomes

The safety outcomes will be (A) a composite variable involving any of the following: fluid overload, acute kidney injury, hyperkalemia, hypercalcemia, hyperchloremia, or acidosis and (B) the individual components of the composite variable. The attending physician will manage these complications as clinically appropriate. Fluid overload is defined in Table 3 [14]. Safety outcomes are defined in Table 4.

Severity of fluid overload is defined (14) as:

- A Mild: patients respond to medical treatment or decrease in volume infusion rate, and the PaO₂/FIO₂ never decreases < 300.
- B Moderate: patients respond to medical treatment or decrease in volume/infusion rate and have at least one measurement with PaO₂/FIO₂ < 300.

- C Severe: patients require invasive or non-invasive mechanical ventilation, and/or hemofiltration, or expire due to overload.

NS has been associated with an increased risk of renal failure [24]. Acute kidney injury will be defined according to the KDIGO classification: increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dL within 48 h or $\geq 50\%$ within 7 days or urine output of < 0.5 mL/kg/h for > 6 h [28]. LR contains small quantities of potassium and calcium, so hyperkalemia and hypercalcemia are safety outcomes. As mentioned, the recommended daily potassium administration will be 40 mEq/day in both treatment arms during fasting unless a higher or lower dose is clinically indicated. NS has high chloride content, and this fluid has been associated with hyperchloremic acidosis [29], so levels of chloride and pH will be measured.

Other variables

The volume of fluids administered in the first 48 h after recruitment will be provided. This trial promotes the participation of patients from diverse backgrounds. Race will be recorded following the “Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials” 2016 recommendations of the FDA [30]. Sex will be recorded as sex assigned at birth (male/female).

Participant timeline {13}

The participant timeline is summarized in Fig. 1.

Step 1. At recruitment: check for baseline hypovolemia criteria (Table 3) and SIRS (Table 2). Patients without hypovolemia will receive a continuous LR or NS intravenous infusion of 1.5 mL/kg/h. Patients who meet hypovolemia criteria will first receive an LR or NS 10 mL/kg intravenous bolus (over 2 h) of the study fluid, followed by an LR or NS infusion of 1.5 mL/kg/h. Oral food is allowed if the patient is willing to start oral feeding. The baseline PAN-PROMISE scale will be assessed [5].

Step 2. Follow-up until the 24-h checkpoint: in case of systolic blood pressure < 90 mmHg or urine output < 0.5 mL/kg/h, a 10 mL/kg intravenous bolus over 30 to 120 min will be administered, depending on the physician's assessment of the patient's condition. The bolus can be repeated if needed, as many times as necessary. In case of suspicion of fluid overload (Table 3), the attending physician can decrease or stop fluid resuscitation and administer treatment for fluid overload if needed. Tests to rule out other medical conditions (ischemic heart disease, lung

Table 3 Criteria for hypovolemia and fluid overload

Hypovolemia ≥ 1 criteria	Fluid overload ≥ 1 criteria: suspicion of fluid overload ≥ 2 criteria: confirmed fluid overload ARDS must be ruled out
Criterion 1. New onset (in the absence of baseline chronic kidney failure) creatinine > 1.1 mg/dL or BUN > 20 mg/dL, equivalent to urea > 43 mg/dL Criterion 2. Hematocrit > 44% Criterion 3. Increase in creatinine and/or BUN and/or urea from the previous value Criterion 4. Urine output < 0.75 mL/kg/hour Criterion 5. Systolic blood pressure < 90 mmHg without other explanation than hypovolemia Criterion 6. Signs and/or symptoms of dehydration (intense thirst, dehydrated oral mucosa, decreased skin turgor–skin pinch)	Criterion 1. Hemodynamic-imaging evidence (at least one): A. Non-invasive diagnostic evidence of heart failure (i.e., echocardiographic) B. Radiographic evidence of pulmonary congestion C. Invasive cardiac catheterization suggesting evidence of heart failure [i.e., pulmonary capillary wedge pressure (or left ventricular end-diastolic pressure) > 18 mmHg, right arterial pressure (or central venous pressure) > 12 mmHg, or cardiac index < 2.2 L/min per m²] Criterion 2. Heart failure symptoms: Dyspnea Criterion 3. Heart failure signs (at least one): A. Peripheral edema B. Pulmonary rales C. Increased jugular venous pressure, hepatjugular reflux, or both ARDS must be ruled out: ARDS is defined by all the following four criteria: A. Onset within 1 week of the pancreatitis onset or later due to severe sepsis B. Bilateral opacities not fully explained by effusions, lobar collapse, or nodules C. Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload needs objective assessment (i.e., echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor is present D. PaO₂/FIO₂ ≤ 300

Based on the WATERFALL trial, de-Madaria et al., New England Journal of Medicine 2022. ARDS definition is based on the modified Berlin definition, Ranieri et al., JAMA 2012

ARDS acute respiratory distress syndrome, BUN blood urea nitrogen

Table 4 Safety outcomes

Outcome	Analysis metric	Method of aggregation	Time point	Definition
Fluid overload	Final value	Proportion	From randomization to 72 h thereafter	See Table 3. The 72-h period was chosen because of the analysis of fluid overload in the WATERFALL study: the median (interquartile range) of occurrence of fluid overload was 46 h (30–64)
Acute kidney injury	Final value	Proportion	At 24 h and 48 h after randomization	KDIGO: see main text for definitions
Hyperkalemia	Final value	Mean or median	At 24 h and 48 h after randomization	Venous potassium > 5 mEq/L
Hypercalcemia	Final value	Mean or median	At 24 h, and 48 h after randomization	Venous calcium corrected by proteins > 10.5 mg/dL or 2.62 mmol/L
Hyperchloremia	Final value	Mean or median	At 24 h, and 48 h after randomization	Venous chloride > 106 mEq/L
Acidosis	Final value	Mean or median	At 24 h, and 48 h after randomization	Venous blood pH < 7.35
Hyperchloremic acidosis	Final value	Proportion	At 24 h, and 48 h after randomization	Venous chloride > 106 mEq/L + venous blood pH < 7.35
Safety compound variable	Final value	Proportion	From randomization to 48 h thereafter (72 h for fluid overload)	Requires at least one of the previous safety variables

Hr hours, KDIGO kidney disease improving global outcomes

embolism, etc.) will be performed according to the attending physician's assessment of the patient.

Step 3. 24-h checkpoint. Anamnesis, blood test, and physical examination will be performed. Oral feeding will be considered in patients under null per mouth. All

patients will maintain an infusion of 1.5 mL/kg/h except those suspected of fluid overload (in that case, the physician will proceed as in step 2). PAN-PROMISE, hypovolemia, fluid overload, SIRS, and outcomes based on blood determinations (except for CRP) will be assessed.

	Study period					
	Enrolment	Allocation	Post-allocation			Close-out
Timepoint	Within 8 hours from AP diagnosis	0 hour	24 hours	48 hours	72 hours	From allocation to 30 days after allocation
Enrolment:						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation	X					
Interventions*:						
RL arm		< ----- >				
NS arm		< ----- >				
Assessments:						
SIRS	X		X	X		
Hypovolemia	X		X	X		
PAN-PROMISE		X	X	X		
K, Ca, Cl, pH, AKI			X	X		
CRP				X		
Fluid overload			X	X	X	
All other outcomes						X

Fig. 1 Schedule of enrolment, interventions, and assessments. Asterisk indicates the mandatory period for receiving the study fluid is 48 h, but if patients need fluids for more time, the study fluid will be used as long as necessary. AKI acute kidney injury, K, Ca, Cl, pH, CRP potassium, calcium, chloride, pH, and c-reactive protein, respectively. NS normal saline. PAN-PROMISE PAN-PROMISE acute pancreatitis symptom scale. RL lactated Ringer solution. SIRS systemic inflammatory response syndrome

Step 4. Follow-up until the 48-h checkpoint: the patient will be managed as in step 2.

STEP 5. 48-h checkpoint. Anamnesis, blood test, and physical examination will be performed. Fluid resuscitation will be stopped in those patients tolerating oral feeding for more than 8 h, with normal or hypervolemia. In case of hypovolemia or patients without tolerance to oral food, proceed as in step 2 until normal volemia and oral tolerance are reached. PAN-PROMISE, SIRS, hypovolemia, fluid overload, and outcomes based on blood determinations will be assessed.

Step 6. Follow-up until discharge. The patient can be discharged at the 48-h checkpoint in case of mild pancreatitis and tolerance to oral diet or later, according to the patient status determined by the attending physician. Fluid overload will be assessed also at 72 h. CT scan for the diagnosis of local complications should be performed on day 3 or later in case of SIRS at 48 h, increased CRP at 48 h (more than 15 mg/dL or more than 150 mg/L) or when clinically indicated according to the attending physician.

Step 7. Follow-up up to 30 days after randomization. Many outcome variables are assessed 30 days after randomization (Table 2). When this period has elapsed, an assessment will be performed to determine whether the patient has been readmitted; this can be done by phone call.

Sample size {14}

The WATERFALL trial had a frequency of moderately severe or severe AP in the moderate fluid resuscitation arm of treatment (based on LR) of 17% [14]. In a recent systematic review, patients who received LR-based fluid resuscitation were less likely to develop moderately severe or severe pancreatitis than patients receiving NS, with an OR of 0.49, 95% CI 0.25–0.97 [23]. The differences in the incidence of moderately severe or severe pancreatitis in the four included randomized controlled trials between LR and NS ranged from 10 to 14%, favoring LR [23]. For this reason, we expect an incidence of moderately severe or severe AP in the NS arm of 27%. Patients will be assigned in a 1:1 ratio. A total sample of 720 patients, 360 in the LR group and 360 in the NS group, will achieve 90% power to detect a difference between the group proportions of 10% (the smaller difference observed in the four RTCs [23]), assuming that the frequency of moderately severe or severe AP in LR group will be 17%. The frequency in the NS group is assumed to be 17% under the null hypothesis and 27% under the alternative hypothesis. A loss to follow-up of 10% of patients is expected, so the sample size will be 396 patients in each treatment arm (792 patients in total). The test statistic used is the two-sided Z test with pooled variance set at a 0.05 significance level.

Recruitment {15}

WATERLAND is an international multicenter study. Current participating centers can be found on the following link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05781243>

The study has been shared through these communication channels:

1. Previous ERICA consortium collaborators [4, 5, 13, 14]
2. National and international gastroenterology, surgery, and pancreatology associations (see “Acknowledgements”)
3. ERICA consortium website (ericaresearch.com)
4. ERICA consortium and the researchers’ personal social networks
5. Meetings and symposiums

Assignment of interventions: allocation**Sequence generation {16a}**

Sequence assignment will be performed using computer-generated random numbers. Random assignments will be stratified by center, presence or absence of baseline SIRS, and presence or absence of baseline hypovolemia. The randomization process will be performed using the block.random function of the “psych” library of R. Only the study coordinator (AVR) and the Dr. Balmis General University Hospital’s Department of Clinical Pharmacology will have access to the sequence.

Concealment mechanism {16b}

Randomization will be integrated into the web-based electronic case report form (REDCap) [31].

Implementation {16c}

The allocation sequence will be generated by the Department of Clinical Pharmacology of the Dr. Balmis General University Hospital and entered in REDCap by the study coordinator. REDCap will randomize every new patient the study collaborators enter in their centers.

Assignment of interventions: blinding**Who will be blinded {17a}**

Only data analysts will be blinded. For this purpose, they will be administered a database in which the arm of treatment (NS or LR) will be replaced by randomly assigned labels A and B.

Procedure for unblinding if needed {17b}

The design is open label so unblinding will not occur.

Data collection and management**Plans for assessment and collection of outcomes {18a}**

Before recruitment begins, collaborators will receive training on the study through a teleconference with the study coordinator. Video tutorials on the study will be available in the electronic case report form (REDCap). The electronic case report form, the randomization process, the importance of avoiding missing data, and the importance of accurate data entry will be explained and highlighted. The web-based electronic case report is based on the REDCap platform [31, 32], provided by the Spanish Association of Gastroenterology (AEG). The promoters have extensive experience in this platform.

Plans to promote participant retention and complete follow-up {18b}

The WATERLAND trial only covers from randomization to 30 days thereafter, so complete follow-up will be easily achievable. Centers that do not adequately follow patients may be dropped from the study. The study coordinator, AVR, will oversee patient and center monitoring.

Data management {19}

The forms have been designed to explain every variable to promote data quality. Quantitative variables will include alarms for extreme values. To minimize errors and ensure timely monitoring, filling out the web form directly online will be required. Logical alarms will be set when two or more variables are contradictory, e.g., classifying AP as severe in a patient without persistent organ failure. Local collaborators caring for patients with AP will enter the study data into the electronic case report form.

Confidentiality {27}

The data will be stored in the REDCap node of the AEG, a secure database. Each center has a “Data Access Group” that ensures that only patient records from their center can be accessed. Patient data are entered after the informed consent of the patient or their legal guardian has been obtained, which will have been previously approved by the ethics committees of the participating centers after checking compliance with current legislation (in terms of data protection in Europe: Organic Law 3/2018 of December 5, Regulation 2016/679 of the European Parliament and of the Council of April 27,

2016), which includes information to the patient on the processing of their data, with the right to access, rectification, cancellation, and opposition.

The data are anonymized. Participants will be allocated using an individual trial identification number; information that can identify the patient is not included in the database. The Steering Committee, coordination committee, and data analysts will have access to the final dataset. The ownership of the data belongs to the ERICA consortium; collaborating centers are offered the possibility of access to the global database if they wish to carry out an ancillary study (post hoc studies with different objectives to the original) to WATERLAND trial based on its database, after submitting a report containing an introduction, hypothesis, objectives, methodology, and expected impact. The decision will be made unanimously by the trial Steering Committee. After the central Institutional Review Board approval, the database exported to a statistical package (SPSS or Stata) will be shared in a password-protected zip file that will be sent to the collaborator by another means of communication from which he/she receives the file. The provision of specific anonymized data to other researchers for meta-analysis will be encouraged. To this end, data will be provided (see {31a}) without providing granular details that could compromise patient privacy.

Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in this trial/future use {33}.

Biological samples will not be collected.

Statistical methods

The Statistical Analysis Plan version 1, June 30, 2024, available in the protocol in Additional file 1, specifies detailed statistical methods.

Statistical methods for primary and secondary outcomes {20a}

Normality will be assessed using the Lilliefors-corrected Kolmogorov–Smirnov test. The number and percentage of primary and secondary categorical outcomes will be reported for each treatment group. Continuous data will be reported by mean and standard deviation if data are normal and median and interquartile range if data are skewed. To calculate the *p*-value for the primary outcome and secondary safety outcomes, the Cochran–Mantel–Haenszel method will be utilized, with adjustments made for randomization stratification factors including center, baseline SIRS presence, and baseline hypovolemia presence. In addition, this procedure will yield adjusted relative risks

and their corresponding 95% confidence intervals for all outcomes, also accounting for any variables that display imbalances among randomized groups. For continuous variables, adjusted relative risks will be calculated using multiple regression models adjusted for randomization stratification factors and any variable that display imbalances among randomized groups to analyze the effect of the continuous variable itself. Additionally, the Cochran–Mantel–Haenszel method will be applied to compare high values (above the median) to low values (at or below the median), providing a comprehensive analysis of the data. Briefly (see more details in the Statistical Analysis Plan version 1, June 30, 2024, available in the protocol in Additional file 1), the intention-to-treat population will include all randomized patients, following the intention-to-treat principle. The safety (per-protocol) population will include all randomized patients, according to the fluid that was actually received. Patients receiving no fluid will not be included in the safety population. Efficacy outcomes will be tested in the intention-to-treat population, and safety outcomes will be tested in the safety population.

The analysis will be conducted using SPSS version 29 or higher (IBM), SAS software version 9.4 or higher (SAS Institute), and R software version 4.4.1 or higher. Statistical analysis will be performed by PM, PZ, and EMNM.

Interim analyses {21b}

Given the low expected incidence of adverse events in both arms of treatment, no interim analysis has been predefined. There will be two a priori stopping rules: clear evidence of harm in one trial group over the other (safety) as adjudicated by the Data and Safety Monitoring Committee and a slow recruitment rate determined by the Steering Committee.

Methods for additional analyses {20b}

The following pre-specified subgroup analyses will be performed on the primary and secondary outcomes:

- Baseline presence and absence of SIRS
- Baseline presence and absence of hypovolemia
- Sex

There is no provision for correction for multiplicity for subgroup analysis, so results will be reported as point estimates with two-sided 95% CI.

Methods in analysis to handle protocol non-adherence and any statistical methods to handle missing data {20c}

Adherence is assessed based on the percentage of subjects receiving $\geq 80\%$ of the planned volume of fluids

according to the study protocol in the first 48 h after randomization. The attending physician will assess it. Details about intention-to-treat and per-protocol populations are available in the paragraph “Statistical methods for primary and secondary outcomes” above. More details are specified in the Statistical Analysis Plan version 1, June 30, 2024, available in the protocol in Additional file 1.

Our goal is to reduce or eliminate missing data during recruitment through concerted efforts. If, despite these efforts, missing data occur, we will assess the amount and pattern of missing data. The purpose of this assessment is to analyze the amount of missing data on the primary variables and other variables and determine the nature of the missingness (missing completely random, missing at random, or missing at non-random). We will use the Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE) using creating multiple datasets for ten times and results will be combined using Rubin’s rules [33]. MICE is useful when the pattern of missing data is random (MAR) or when the proportion of missing data exceeds 5% and does not follow a missing not at random (MNAR) pattern. [34] In cases where missing data follow a missing not at random (MNAR) pattern, we will employ sensitivity analyses to examine the impact of different assumptions about the missing data mechanism on our results. Additionally, we will consider Bayesian imputation methods to address the potential bias introduced by MNAR data.

Plans to give access to the full protocol, participant level-data and statistical code {31c}

Members of the ERICA consortium that recruited patients in the WATERLAND trial may claim access to the final dataset to perform ancillary studies; as discussed above, the Steering Committee will study these proposals. The datasets analyzed during the current study will be published in an open-access repository. Statistical codes are available from the corresponding author on reasonable request, as is the full protocol.

Oversight and monitoring

Composition of the coordinating center and trial steering committee {5d}

The study will be coordinated by the Gastroenterology and the Clinical Pharmacology Departments of the Dr. Balmis General University Hospital, Alicante, Spain. The Coordination Committee will include the principal investigator and promotor (EdM, gastroenterologist), the study coordinator (AVR), and a clinical pharmacologist (PZ). This committee will provide daily support to the study collaborators. The Coordination Committee will meet every month or in situations requiring important decisions.

The trial Steering Committee comprises a group of international pancreatologists (LG, AGGP, AC, YHB, GC, JLB), an acute pancreatitis patient advocate (CLV), and an expert in statistics (PM). They will meet (via teleconference) every 3 months or in situations requiring important decisions. The Steering Committee had the following tasks: (A) to supervise the overall progress of the trial, (B) to review and consider the Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) reports and recommendations, (C) to discuss and decide post hoc analyses after the study is complete, and (D) to participate in writing the final publication.

Composition of the Data and Safety Monitoring Committee, its role, and reporting structure {21a}

The DSMC will comprise a nephrologist, an intensivist, and a clinical pharmacologist. It will evaluate all reported adverse events. Safety reports will be issued as reported and analyzed by the steering committee.

Adverse event reporting and harms {22}

The WATERLAND trial investigates two fluids used routinely for over 100 years; adverse events and harms are expected to be very low. The DSMC oversees the detection of possible adverse events and harms and proposes to the Steering Committee how to proceed. The local collaborators can report safety problems to the study coordinator who would contact the DSMC.

Frequency and plans for auditing trial conduct {23}

AVR, the study coordinator, will oversee the study audits. Participant enrolment, eligibility, allocation to study groups, adherence to trial interventions, reporting of harms, and completeness, accuracy, and timeliness of data collection will be monitored. Given the international nature of the study, the audits will be carried out through the analysis of the electronic case report form (REDCap) and telematic contact with the collaborating researchers. An initial audit of the participating centers (completeness, accuracy, and timeliness of data collection) will be performed after the complete data entry of the first three patients then every ten patients. Also, the funding institutions (particularly Instituto de Salud Carlos III, the main funding source) can decide to perform external audits.

Plans for communicating important protocol amendments to relevant parties {25}

The Steering Committee can decide to make protocol amendments. In that case, the study coordinator will inform the Institutional Review Boards, change the study registries, and inform the study collaborators. All

amendments will be registered, and the changes and their dates will be explained in the final publication supplementary material. All changes from this protocol will be identified as post hoc analyses in the final publication.

Dissemination plans {31a}

The results of the WATERLAND trial will be presented at international meetings and published in a peer-reviewed scientific journal. The article will be published with an open-access license if the scientific journal has that possibility. The results will be shared through the social networks of the ERICA consortium (Twitter: @ERICA-consortium) and its website (www.ericaresearch.com). The authors will write a lay summary to share with all participants. With the help of the patient advocate, informative material will be produced for the general public, and a press release will be issued. The data will be available in a public open data repository. The register records will be updated for EudraCT and ClinicalTrials.gov.

Authorship criteria:

1 to 15 patients: two investigators from the center will be acknowledged as collaborators in the supplementary appendix of the final publication.

16 to 30 patients: one investigator will be included as a co-author of the study, and two other investigators from the center will be acknowledged as collaborators in the supplementary appendix of the final publication.

31 to 50 patients: two investigators will be included as co-authors of the study, and 1 investigator from the center will be acknowledged as a collaborator in the supplementary appendix of the final publication.

51 or more: three investigators will be included as co-authors of the study.

Discussion

The WATERLAND trial is an international multicenter, open-label, parallel-group, randomized, controlled, superiority trial aiming to compare the efficacy and safety of moderate fluid resuscitation based on LR versus NS in AP. The study has been designed to recruit both patients with predicted mild and predicted severe AP, thus, with different ranges of severity of disease, but patients that have baseline criteria for moderately severe or severe disease will be excluded, as this is the main efficacy outcome, and the hypothesis of the study is that fluid therapy may improve the course of the disease, preventing the development of complications. The study will be open-label, as the logistics for an international double-blinded randomized controlled trial on fluid resuscitation are challenging. The efficacy outcome is moderately severe or severe disease, a compound variable that includes local complications, organ failure, and exacerbation of previous

comorbidity [3]. Patients with those complications have more morbidity and risk of mortality [4]. Both arms of treatment are safe, but concerns about hyperchloremic acidosis have been raised in patients receiving high doses of NS [29]. LR and NS administration will be based on the results of the WATERFALL trial, which demonstrated that 1.5 mL/kg/h (preceded by a bolus of 10 mL/kg only in patients with hypovolemia) is safer than a more aggressive strategy (20 mL/kg bolus in all patients, followed by 3 mL/kg/h) [14]. LR and NS are fluids used in AP daily for more than 100 years, so this is a low interventional pharmacological randomized controlled trial. Low interventional clinical trials, according to the European Union Clinical Trials Regulation No 536/2014 should fulfill the following requirements: (A) the investigational medicinal products, excluding placebos, are authorized; (B) according to the protocol of the clinical trial, the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorization or the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned, and (C) the additional diagnostic or monitoring procedures do not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned. Most countries do not require insurance for patients included in low interventional trials, which helps the WATERLAND trial to be performed in an international scenario; if a center or country requires insurance, an attempt will be made to cover it through the grants that support this project.

Finally, the ERICA consortium has experience in international multicenter studies [4–6] and studies on fluid resuscitation [13, 14, 18].

Trial status

Protocol version 4, September 18, 2023. Recruitment started in June 2023. Recruitment is expected to be completed in December 2024.

Abbreviations

AEG	Spanish association of gastroenterology
AP	Acute pancreatitis
CI	Confidence intervals
CRP	C-reactive protein
CT	Computed tomography
DSMC	Data safety and monitoring committee
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
ERICA	International League Against Biliary-Pancreatic Diseases
ICU	Intensive care unit
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
LR	Lactated Ringer's solution
NS	Normal saline
OR	Odds ratio
RAC	Revision of the Atlanta classification
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08539-2>.

Additional file 1. Appendix with SAPR1.

Acknowledgements

The researchers acknowledge the Spanish Association of Gastroenterology (AEG) for providing the REDCap electronic case report form, and AEG, the European Pancreatic Club (EPC), and the Spanish Association of Pancreatology (AESPAN) for their endorsement and support in sharing the trial through their communication channels to help recruiting centers. The researchers would like to thank the Scientific Committee of the United European Gastroenterology (UEG) for the UEG Research Prize 2024 to Enrique de-Madaria and the research grant that it entails, and the scientific committee of AEG for the Gonzalo Miño grant. Finally, thanks to the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) for making this study possible through a public competitive grant; the ISCIII has supported all our randomized controlled trials with these grants.

Authors' contributions (31b)

EdM is the principal investigator; he conceived the study, applied for grants, and led the proposal and protocol development. PM, PZ, and EMNM were the lead trial methodologists. The other authors contributed to the study design and the proposal's development. All authors read and approved the final manuscript for this protocol.

Funding (4)

The WATERLAND trial is funded by a grant (grant number PI22/00980) from ISCIII, Madrid, Spain, the national and international reference in biomedical research and public health in Spain. It is the Public Research Organization of the Government of Spain, responsible for funding and executing national biomedical research. It depends on the Ministry of Science, Innovation, and Universities. Cofunded by the European Union.

Other grants:

- UEG Research Prize, United European Gastroenterology, grant number: UEG Research Prize 2024, Vienna, Austria.
- Beca Gonzalo Miño, Spanish Association of Gastroenterology (Asociación Española de Gastroenterología, AEG), grant number: Gonzalo Miño Grant 2024, Madrid, Spain.
- Beca Intramural, Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), grant number: ayudas intramurales de ISABIAL modalidad C 2023, Alicante, Spain.
- None of the funders were or will be involved in the study design, collection, analysis, data interpretation, or manuscript writing.

Data availability (29)

The Steering Committee, coordination committee, and statistical advisors will have access to the final dataset. Members of the ERICA consortium that recruited patients in the WATERLAND trial may claim access to the final dataset to perform ancillary studies; the Steering Committee will study these proposals. Any data required to support the protocol can be supplied on request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate (24)

Dr. Balmis General University Hospital's research ethics committee (Comité de Investigación con Medicamentos, CEiM) will be considered as the central institutional review board. All participating centers must have permission from their local institutional review boards to participate in WATERLAND.

Consent for publication (32)

Not applicable—no identifying images or other personal or clinical details of participants are presented here or will be presented in reports of the trial results. The participant information materials and informed consent form available from the corresponding author on request.

Competing interests (28)

This is a researcher-driven study. There is little if any, commercial interest in the results of the WATERLAND trial. No industry involvement will be allowed in this study, and the study committee members and collaborators will not be able to participate in this trial in case of conflicts of interest. A declaration of conflicts of interest will be mandatory to be part of the WATERLAND trial.

Author details

¹Gastroenterology Department, Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Dr, Spain. ²Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. ⁴Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁵Clinical Pharmacology Department, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain. ⁶IDiBE, Miguel Hernandez University, Elche, Spain. ⁷Grupo de Investigación en Terapia Ocupacional (InTeO), Department of Surgery and Pathology, Miguel Hernandez University-ISABIAL, Alicante, Spain. ⁸Joint Research Unit UMH-Fisabio (STATSALUT), Alicante, Spain. ⁹Division of Epidemiology and Biostatistics, IEO European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy. ¹⁰Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ¹¹Pancreato-Biliary Endoscopy and Endosonography Division, Pancreas Translational and Clinical Research Center, San Raffaele Scientific Institute IRCCS, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy. ¹²Division of Gastroenterology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA. ¹³Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain. ¹⁴ERICA: International League Against Biliary-Pancreatic Diseases, Alicante, Spain.

Received: 26 July 2024 Accepted: 8 October 2024

Published: 21 October 2024

References

1. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200–7.
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021. *Gastroenterology*. 2022;162(2):621–44.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11.
4. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-Lopez C, Hernandez-Alonso AI, Del-Val-Antonana A, et al. Determinants of severity in acute pancreatitis: a nation-wide multicenter prospective cohort study. *Ann Surg*. 2019;270(2):348–55.
5. de-Madaria E, Sánchez-Marín C, Carrillo I, Vege SS, Chooklin S, Bilyak A, et al. Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut*. 2021;70(1):139–47.
6. de-Madaria E, Mira JJ, Carrillo I, Afif W, Ang D, Antelo M, et al. The present and future of gastroenterology and hepatology: an international SWOT analysis (the GASTROSWOT project). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):485–94.
7. García-Rayado G, Cardenas-Jaen K, de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(4):403–9. <https://doi.org/10.1177/2050640620903225>.
8. Singh VK, Moran RA, Afghani E, de-Madaria E. Treating acute pancreatitis: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(7):901–11.
9. de-Madaria E, Garg PK. Fluid therapy in acute pancreatitis - aggressive or adequate? Time for reappraisal. *Pancreatol*. 2014;14(6):433–5.
10. de-Madaria E, Martínez JF, Aparicio JR, Lluís F. Aggressive fluid resuscitation in acute pancreatitis: in aqua sanitas? *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1617–8.
11. de-Madaria E, Martínez J, Pérez-Mateo M. The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(1):95–6. author reply 6.

12. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, Lopez-Font I, Martinez J, Gomez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(10):1843–50.
13. Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, Rey-Riveiro M, Faghih M, Koutroumpakis E, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(4):491–8.
14. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, Garcia Garcia de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022;387(11):989–1000.
15. Gordon D, Spiegel R. Fluid resuscitation: history, physiology, and modern fluid resuscitation strategies. *Emerg Med Clin North Am*. 2020;38(4):783–93.
16. Investigators SS, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Australian Red Cross Blood S, George Institute for International H, Myburgh J, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007;357(9):874–84.
17. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901–11.
18. de-Madaria E, Herrera-Marante I, Gonzalez-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vazquez 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*. 2018;6(1):63–72.
19. 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*. 2011;9(8):710–7 e1.
20. 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. *Pancreatol*. 2018;18(5):507–12. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.04.016>.
21. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J, et al. Lactated Ringers vs normal saline resuscitation for mild acute pancreatitis: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2021;160(3):955–7 e4.
22. Karki B, Thapa S, Khadka D, Karki S, Shrestha R, Khanal A, et al. Intravenous Ringers lactate versus normal saline for predominantly mild acute pancreatitis in a Nepalese Tertiary Hospital. *PLoS ONE*. 2022;17(1): e0263221.
23. Zhou S, Buitrago C, Foong A, Lee V, Dawit L, Hiramoto B, et al. Comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials of lactated Ringer's versus normal saline for acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2021;21(8):1405–10.
24. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829–39.
25. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701–10.
26. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2022;386(9):815–26.
27. Committee ASoP, Jue TL, Storm AC, Naveed M, Fishman DS, Qumsey BJ, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of benign and malignant gastroduodenal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(2):309–22 e4.
28. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179–84.
29. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1265–70.
30. FDA. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: FDA. ; 2016 [Available from: <https://www.fda.gov/media/75453/download>].
31. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377–81.
32. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95: 103208.
33. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials - a practical guide with flowcharts. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):162.
34. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3):1–67.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ANEXO V: Artículo 5; Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial. En revisión. Artículo+ Material suplementario

Normal saline versus lactated ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial.

L. Guilabert,^{1*} E. de-Madaria,^{1,2,3*} N. Corzo⁴, A. Ossio⁴, D.D. Adhvaryu⁵, Rajiv. Mehta⁵, I. Ortiz Polo⁶, A. del Val Antoñana⁶, M. Otero-Iglesias⁷, M. Loureiro-Veira⁷, P. de Miguel Mancebo⁸, C. Saldaña-Dueñas⁸, V. Flores⁹, A.I. Hernando Alonso⁹, E. Ceamanos-Ibarra¹⁰, G. García-Rayado¹⁰, E. Martí Marqués¹¹, M. Gómez-Rivas¹¹, E.E. Lozada Hernández¹², W. Ahmad¹³, S. Rehman¹³, M. Sadik¹⁴, B.Faiza¹⁴, L. Pierini¹⁵, P. Navarro Cortés¹⁶, L. Majano Diaz¹⁷, A. García García de Paredes^{3,17}, E. Lauret-Braña¹⁸, C. Rodríguez Pérez¹⁹, S.Y. Mohamed²⁰, L. Ke²¹, B. Ye²¹, T.V. Moga²², S. Giri²³, A. Hidalgo²⁴, F. Casals Seoane²⁵, D. Ramai²⁶, M.L. Ruiz Rebollo²⁷, G.I. Papachristou²⁸, G. Váncsa²⁹, A. Panyko³⁰, K. Cárdenas-Jaén¹, P. Maisonneuve³¹, Y.G. Hernandez-Barco³², G. Capurso³³, P. Zapater^{3,34}, E.M. Navarrete-Muñoz³⁵, A. Vaillo-Rocamora¹ and J.L. Buxbaum³⁶ for the ERICA Consortium ** (Funded by Instituto de Salud Carlos III and others; WATERLAND ClinicalTrials.gov identifier: NCT05781243)

*Authors contributed equally to this article.

Affiliations:

¹ Dr. Balmis General University Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Gastroenterology Department, Alicante, Spain.

² Miguel Hernández University, Department of Clinical Medicine, Elche, Spain.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) - Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁴ Hospital del Norte, Gastroenterology Department, Cochabamba, Bolivia.

⁵ Surat Institute of Digestive Sciences (SIDS) Hospital and Research Centre, Gastroenterology Department, Surat, Gujarat, India.

⁶ Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Gastroenterology Department, Valencia, Spain.

⁷ Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Instituto de Investigación Santiago de Compostela (IDIS), Gastroenterology and Hepatology Department, Santiago de Compostela, Spain.

⁸ Hospital Universitario de Navarra, Gastroenterology Department, Pamplona, Spain.

⁹ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Gastroenterology Department, Madrid, Spain.

¹⁰ Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Gastroenterology Department, Zaragoza, Spain.

¹¹ Hospital Universitario Lucus Augusti, Gastroenterology Department, Lugo, Spain.

¹² Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR), Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Mexico.

¹³ Hayatabad Medical Complex, Department of Gastroenterology, Peshawar, Pakistan.

¹⁴ Asian Institute of Medical Science, Department of Gastroenterology, Hyderabad Sindh, Pakistan.

¹⁵ Nuevo J. B. Iturraspe Hospital, HPB Section of Surgery, Santa Fe, Argentina.

¹⁶ Hospital Clínico Universitario de Valencia, Gastroenterology Department, Valencia, Spain.

¹⁷ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Gastroenterology and Hepatology Department, Madrid, Spain.

¹⁸ Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Gastroenterology Department, Oviedo, Spain.

¹⁹ Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Gastroenterology Department, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

²⁰ Zagazig University, Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology Unit, Zagazig, Egypt

²¹ Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Critical Care Medicine, Jiangsu, China

²² Center for Advanced Research in Gastroenterology and Hepatology “Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy, “Pius Brânzeus” Clinical Emergency County Hospital, Timișoara, Romania.

²³ Kalinga Institute of Medical Sciences, Gastroenterology and Hepatology, Bhubaneswar, India.

²⁴ Hospital Universitario Puerta del Mar, Gastroenterology, Cádiz, Spain

²⁵ Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP, CIBEREHD, Gastroenterology, Madrid, Spain

²⁶ University of Utah, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Salt Lake City, Utah, USA.

²⁷ Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gastroenterology Department, Valladolid, Spain.

²⁸ The Ohio State University Wexner Medical Center, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Columbus, OH, USA.

²⁹ Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Institute for Pancreatic Diseases, Budapest, Hungary.

³⁰ Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia.

³¹ IEO European Institute of Oncology IRCCS, Division of Epidemiology and Biostatistics, Milan, Italy.

³² Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Division of Gastroenterology, Boston, MA, USA.

³³ San Raffaele Scientific Institute IRCCS, Vita-Salute San Raffaele University, Division of Pancreato-Biliary Endoscopy and Endosonography, Milan, Italy.

³⁴ Dr. Balmis General University Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Clinical Pharmacology Department, Alicante, Spain

³⁵ Miguel Hernández University, Grupo de Investigación en Terapia Ocupacional (InTeO), Dept. of Surgery and Pathology, Elche, Spain.

³⁶ University of Southern California, Division of Gastroenterology, Los Angeles, USA.

Collaborators:

** A list of the collaborator centers in the ERICA Consortium is provided in the Supplementary Appendix.

Corresponding author: Enrique de-Madaria, MD, PhD. Department of Gastroenterology, Dr. Balmis General University Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Servicio de Aparato Digestivo. Pabellón General, 4 planta C, Pintor Baeza 12, 03010, Alicante, Spain.

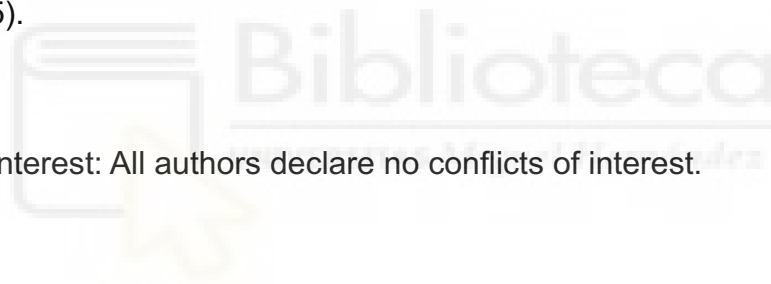
Email: demadaria@ericaresearch.com

Funding:

This research was funded by A) the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), grant number PI22/00980, cofunded by the European Union. B) UEG Research Prize, United European Gastroenterology, grant number: UEG Research Prize 2024, Vienna, Austria. C) Beca Gonzalo Miño, Spanish Association of Gastroenterology (Asociación Española de Gastroenterología, AEG), grant number: Gonzalo Miño Grant 2024, Madrid, Spain. D) Beca Intramural, Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), grant number: ayudas intramurales de ISABIAL modalidad C 2023, Alicante, Spain.

LG has a research grant by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), co-funded by the European Union (ESF+, European Social Fund Plus, grant number CM23/00035).

Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.



Abstract:

Background: Meta-analysis of randomized trials comparing lactated Ringer's solution (LR) to normal saline (NS) in acute pancreatitis suggest less severity with LR, although existing single-center randomized controlled trials show conflicting results.

Methods: At 47 centers we randomized patients who presented with acute pancreatitis to receive goal-directed therapy with LR or NS for 48 hours. The primary outcome was the development of moderately severe or severe pancreatitis within 30 days. Secondary efficacy outcomes included inflammatory markers and pancreatitis-related complications. Safety outcomes comprised fluid overload, acute kidney injury, hyperkalemia, hypercalcemia, hyperchloremia, and acidosis. A sample size of 792 patients was calculated for the trial.

Results: A total of 801 patients were randomized, 399 patients received LR and 399 NS. There was not statistically significant difference in the primary outcome, 22.6% with LR and 24.2% with NS; adjusted relative risk (aRR) 1.11; 95% confidence interval (CI) 0.87-1.42. Systemic inflammatory response syndrome at 24 and 48 hours was significantly more frequent with NS, 14.3% vs 20.8% and 11.9 vs 17.4% respectively (aRR 1.52; 95%CI 1.14-2.03 and 1.50; 95%CI 1.11-2.02). C reactive protein was statistically higher at 48 hours in the NS group (45.5% vs 54.6%, aRR 1.19; 95%CI 1.04-1.36). Acute kidney injury at 24 hours (8.5% vs 12.7%, aRR 1.54; 95%CI 1.02-2.32) and hyperchloremic acidosis at 24 (7.2 vs 15.8%, aRR 2.29; 95%CI 1.35-3.88) and 48 hours (5.5% vs 14.4%, aRR 2.6; 95%CI 1.29-5.23) were significantly more frequent with NS.

Conclusions: LR solution did not decrease the risk of moderately severe to severe pancreatitis compared to NS.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, [NCT05781243](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05781243). Registration date on January 4, 2023. EudraCT number 2023–000010-18, first posted March 23, 2023.

Abbreviations:

AEG: Asociación Española de Gastroenterología (Spanish Gastroenterology Association)

AP: acute pancreatitis

CI: confidence interval

GEE: generalized estimating equations

ICU: intensive care unit

IQR: interquartile range

PAN-PROMISE: Patient-Reported Outcome Scale in Acute Pancreatitis

RR: relative risk

SAP: statistical analysis plan

SIRS: systemic inflammatory response syndrome

Introduction:

Although two thirds of acute pancreatitis (AP) cases are classified as mild, one third will progress to moderately severe or severe forms which are associated with increased morbidity and mortality.¹ While early control of inflammation may play a key role in altering the disease course, no treatment to date has proven effective in reducing the incidence of moderately severe to severe AP.^{2,3}

Fluid resuscitation has occupied a central role in AP treatment for several decades^{4,5}. The WATERFALL trial recently demonstrated that aggressive fluid resuscitation was associated with a higher risk of fluid overload without an improvement in clinical outcomes compared to a moderate rate.⁶ However, regarding the type of fluid there is still conflicting evidence.

Amongst crystalloids, the most frequently used are normal saline (NS) and lactated Ringer 's solution (LR). Over the years several trials have compared them in AP with heterogeneous results. While the majority suggested a potential benefit of LR reducing inflammatory markers,⁷⁻¹⁰ a more recent trial¹¹ did not confirm this effect. Nonetheless, LR was associated with shorter hospital stay and fewer admissions to the intensive care unit (ICU).¹¹ A subsequent meta-analysis including most of these trials¹² showed a reduced risk to develop moderately severe or severe AP as well as ICU admissions and local complications. However, no differences were observed regarding inflammation or organ failure. These studies shared common limitations: most were single-center with small, heterogeneous populations, limiting generalizability. Inflammation was

assessed using different markers and time points, and none evaluated progression to moderately severe or severe AP as a primary endpoint.

We initiated WATERLAND: an Open-label Multicenter Randomized Controlled Trial, with the aim to investigate the effect of fluid resuscitation based on LR versus NS on the development of moderately severe or severe AP.

Methods:

In this multicenter open-label parallel-group, randomized, controlled, superiority trial, we enrolled patients from 47 centers in 18 countries. The list with all the participating centers and eligibility criteria can be found in Supplementary Appendix. The complete trial protocol, along with the statistical analysis plan (SAP), which has been published previously¹³ is available with the full text of this article.

Consecutive adult patients (>18 years) evaluated in different centers and with diagnosis of AP according to the Revised Atlanta Classification¹⁴ were assessed for eligibility. The trial enrolled patients who arrived at the emergency department within 24 hours of pain onset and had received a diagnosis within the 8 hours prior to enrollment.

Patients were excluded if they met the criteria for moderately severe or severe AP at baseline, or if they had pre-existing conditions including heart failure (New York Heart Association class II–IV), decompensated cirrhosis, hypernatremia, hyponatremia, hyperkalemia, hypercalcemia, signs of fluid overload at recruitment, chronic pancreatitis or more than one previous episode of AP (see Supplementary Appendix). The protocol followed the recommendations of

SPIRIT 2013 Statement: Definition of Standard Protocol Elements for Clinical Trials¹⁵ and the principles of the Declaration of Helsinki.¹⁶ All patients provided written informed consent.

The study was coordinated from Dr. Balmis General University Hospital in Alicante, Spain. There was a steering committee comprised by a group of international pancreatologists, an AP patient advocate and experts in statistics.¹³ The first co-authors, AGGP, GC, JLB, PM, PZ and EMNM designed the trial. First co-authors, EMNM, and PZ had access to the data along with study coordinator AVR. Corresponding author confirms the completeness and accuracy of the data, as well as the trial's adherence to the study protocol.

Patients were randomly allocated in a 1:1 ratio to receive either LR or NS using a centralized, computer-based randomization system embedded within a web-based electronic case report form (REDCap)¹⁷ provided by the Spanish Association of Gastroenterology (AEG). Sequence assignment was performed using computer-generated random numbers by the Clinical Pharmacology department of Dr. Balmis General University Hospital and entered in REDCap by study coordinator (AVR). Randomization was stratified according to center, baseline presence or absence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and hypovolemia (see Supplementary Appendix for definitions)¹³.

Patients and investigators were aware of the allocated group. However, data analysts were blinded when analysis was performed.

At recruitment, patients were randomized to either 1.5 ml/kg/h of LR or NS for 48 hours. In case of hypovolemia, a bolus of 10 ml/kg of the study fluid was administered in two hours before the infusion⁶. Oral feeding was allowed from recruitment if the patient was willing to initiate. Baseline Patient-Reported

Outcome Scale in Acute Pancreatitis (PAN-PROMISE) scale¹⁸ was also recorded. In both trial groups a 24-hour and 48-hour assessment was performed. At 48 hours-checkpoint, if the patient had tolerated for at least 8 hours and there was not hypovolemia, fluid resuscitation was stopped. If AP was mild, patients could be discharged. Fluid overload was also evaluated at 72 hours (see complete protocol for treatment and assessment in Supplementary Appendix).

Outcomes:

The primary outcome was the development of moderately severe or severe AP according to Revised Atlanta Classification¹⁴ in the first 30 days after disease onset (see Supplementary Appendix).

Prespecified secondary efficacy outcomes included local complications, exacerbation of preexisting condition, organ failure, shock, necrotizing pancreatitis, infected pancreatic necrosis, SIRS (and number of SIRS criteria), hypovolemia, PAN-PROMISE (at baseline, 24 and 48 hours), C reactive protein at 48 hours, time to oral feeding, need for nutritional support, ICU admission, invasive treatment, hospital stay and death (see Supplementary Appendix Table S2).

Safety outcomes included a composite variable combining fluid overload, acute kidney injury, hyperkalemia, hypercalcemia, hyperchloremia and acidosis, along with the individual analysis of each component (see Supplementary Appendix Table S3).

Statistical analysis:

Based on the WATERFALL trial⁶, which reported a 17% incidence of moderately severe or severe AP in patients receiving LR, and assuming a 10% difference between groups based on a recent meta-analysis¹² we estimated a 27% incidence in the NS group. We calculated that a sample size of 720, with 360 per group assuming 1:1 randomization, would provide the trial with 90% power to detect this difference. Accounting for a 10% dropout rate, the sample size needed increased to 792. The primary analysis used a two-sided Z test with pooled variance at a 0.05 for significance. No interim analysis was predefined.

The intention-to-treat population included all randomized patients without type A deviation (Supplementary Appendix) from the study protocol who received at least one dose of the assigned fluid.

Efficacy and safety outcomes were tested in the intention-to-treat population. Per-protocol analysis was performed in population with adherence to the trial protocol, defined as receiving $\geq 80\%$ of the planned fluid therapy in the first 48 hours after randomization.

Categorical data were summarized by numbers and percentages in each treatment group. Continuous data were reported by mean and standard deviations or median and interquartile ranges (IQR). Normality was assessed with the Lilliefors-corrected Kolmogorov–Smirnov test.

For the primary and secondary efficacy and safety outcomes analysis, generalized estimating equations (GEE) with a log-binomial model was used. Crude and adjusted relative risks (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) were estimated, adjusting for baseline SIRS, baseline hypovolemia, and accounting for clustering by trial center. When the log-binomial model did not converge, a Poisson model with log link and robust variance was used to obtain the RR. No

further covariate adjustment was performed because there were no clinically relevant imbalances between randomized groups. GEE was chosen because some centers enrolled fewer patients than initially planned. In addition, as prespecified in the SAP, a Cochran–Mantel–Haenszel analysis (unadjusted for center) was conducted as a sensitivity analysis. Missingness was <5% for all variables and similar between groups; therefore, no imputation was performed.

Subgroup analyses were performed for both primary and secondary outcomes by sex, presence or absence of baseline SIRS, and presence or absence of baseline hypovolemia. These analyses were not adjusted for multiplicity. Crude and adjusted RRs with 95% CIs were reported.

As additional sensitivity analyses, we repeated the analyses excluding centers enrolling fewer than 12 patients (the block randomization size) and patients who withdrew the study to assess the robustness of the intention-to-treat results.

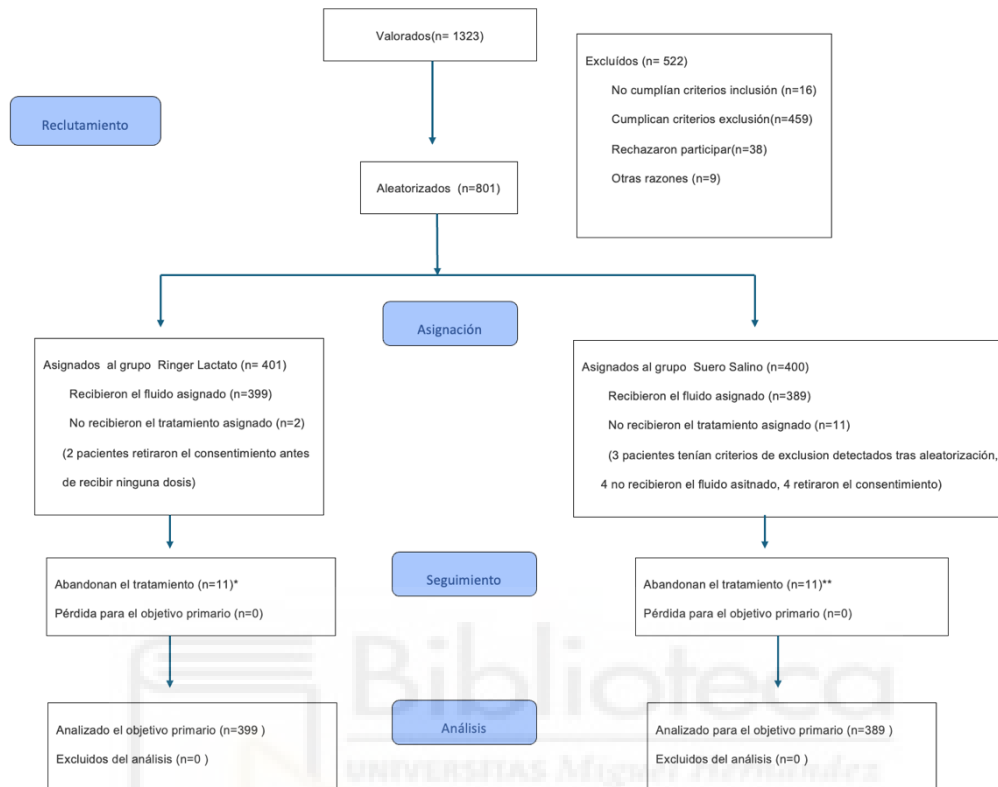
Analyses were conducted with R software (version 4.4.1) blindly, with intervention arms labeled as “A” or “B” by EMNM and then interpreted and reviewed by first co-authors.

Results:

Patients

From June 2023 to August 2024, 1,323 patients were assessed for eligibility. Overall, 801 patients were randomly assigned to LR or NS (Figure 1). 399 patients received LR, and 389 patients received NS. The characteristics of the patients at baseline were equally distributed between the two trial groups (Table

1). The representativeness of patients from the trial compared to general AP population is described in Table S4-S7 in Supplementary Appendix.



*2 pacientes ingresaron en UCI, 1 paciente falleció antes de las 36 horas, 3 pacientes tuvieron un alta precoz a las 24 horas, hubo 2 errores en la prescripción de fluidos, 2 pacientes interrumpieron el tratamiento antes de completar al menos el 80% de la terapia en 48 horas, y a 1 paciente se le cambió el tipo de fluido por decisión médica; todos dieron su consentimiento para el análisis de datos y el seguimiento

**1 paciente fue trasladado al servicio de cirugía, 1 paciente ingresó en la UCI, 1 paciente falleció a las 12 horas del ingreso, 4 pacientes tuvieron un alta precoz a las 24 horas; 3 pacientes fueron cambiados de Suero Salino a Ringer Lactato debido a acidosis hiperclorémica por decisión médica, a 1 paciente se le retiró el fluido por desabastecimiento hospitalario. Todos dieron su consentimiento para el análisis de datos y el seguimiento.

Efficacy outcomes

No significant between-group differences were observed in the development of moderately severe or severe AP at 30 days (22.6% in the RL group vs. 24.2% in the NS group; adjusted RR, 1.11; 95% CI, 0.87–1.42). Rates of local complications (17.3% vs. 18.3%), organ failure (8.5% vs. 10.5%), and persistent organ failure (5.0% vs. 6.2%) were also similar (Table 2).

In contrast, SIRS at 24 and 48 hours was more frequent with NS (20.8% vs. 14.3% and 17.4% vs. 11.9%; adjusted RR, 1.52 [95% CI, 1.14–2.03] and 1.50 [95% CI, 1.11–2.02]), as was CRP > median (54.6% vs. 45.5%; adjusted RR, 1.19; 95% CI, 1.04–1.36). No differences were seen in ICU admission, invasive treatment, PAN-PROMISE score, or mortality (Table 2).

In per-protocol analysis, results were consistent for the primary outcome (Supplementary Appendix, Table S8). Differences in SIRS at 24 hours, at 48 hours and CRP > median, remained statistically significant, being more frequent in the NS group with no differences in other secondary efficacy outcomes (Supplementary Appendix, Table S8).

Safety outcomes:

At 24 hours, acute kidney injury was more frequent with NS (12.7%) than with RL (8.5%) (adjusted RR, 1.54; 95% CI, 1.02–2.32), with no difference at 48 hours. Hyperchloremic acidosis occurred more often with NS at both 24 hours (15.8% vs. 7.2%) and 48 hours (14.4% vs. 5.5%) (adjusted RR, 2.29; 95% CI, 1.35–3.88; and 2.60; 95% CI, 1.29–5.23, respectively). The composite safety outcome was also higher in the NS group (76.6% vs. 66.7%; adjusted RR, 1.15; 95% CI, 1.04–1.27) (Table 3).

In the per-protocol analysis, no significant difference was observed in acute kidney injury, whereas hyperchloremic acidosis and the composite safety outcome remained more frequent with NS (Table S9).

Adherence to study protocol

Adherence to protocol study fluid was high with 98.0% in LR group and 97.9% in NS group without significant differences regarding fluid overload (Table 4). Similar rates of fluid overload were found in per-protocol analysis (Table S10).

Subgroup analysis

In the prespecified subgroup analysis, no statistically significant differences were observed in the primary outcome (Supplementary Appendix, Tables S11–S16). Regarding secondary efficacy outcomes, SIRS at 24 and 48 hours and elevated CRP at 48 hours were more frequent in the normal saline group in most subgroups. For safety outcomes, acute kidney injury at 24 hours was more common in women and in patients with baseline hypovolemia treated with normal saline, while hyperchloremic acidosis was consistently more frequent in this group (Supplementary Appendix, Tables S17–S21).

Sensitivity analysis

Sensitivity analysis in patients coming from centers with more than 12 randomized patients, excluding patients who withdrew the study and the Cochran-Mantel-Haenszel, were consistent with the main intention-to-treat analysis regarding the primary efficacy outcome and secondary efficacy and safety outcomes (Supplementary Appendix, Table S23-31).

Discussion:

The WATERLAND trial, the largest randomized study to date comparing LR with NS in acute pancreatitis, showed that LR did not reduce the progression to moderately severe or severe disease compared with NS.

In the most recent AP guidelines¹⁹, based mainly in the results from meta-analyses^{12,20}, LR is recommended as the fluid of choice as it seemed to reduce the rates of moderately severe or severe AP. However, individual RCT comparing both fluids showed conflicting evidence and were not specifically designed with the purpose of evaluating severity,⁷⁻¹¹. This is the first multicenter international trial evaluating moderately severe or severe AP as the primary outcome and it failed to demonstrate the benefit of LR in the first 30 days of admission.

A quality that has also been associated to LR is its possible anti-inflammatory effect⁷. Although the underlying anti-inflammatory mechanism of lactate is not well understood yet, there is some evidence suggesting it may be related to its ability to reduce suppression of innate immune responses through Toll-like receptor pathway and inflammasome²¹. In the WATERLAND trial, LR was associated with less inflammation, measured by SIRS at 24 and 48 hours and CRP at 48 hours. These data correlate well with previously published evidence^{7,8,10}. However, this reduction in inflammatory parameters did not translate into a clinical benefit.

Regarding safety, although these results should be interpreted as exploratory, higher rates of acute kidney injury at 24 hours and hyperchloremic acidosis with NS were found. This is consistent with previously published trials comparing NS to balanced solutions in the emergency department²² or LR in the ICU²³, where NS was also associated with major adverse kidney events, higher mortality, kidney failure or the need for renal replacement therapy. Furthermore, it has been demonstrated that NS administration can decrease renal arterial blood flow and cortical perfusion, and it is well established that it induces a more pronounced hyperchloremic acidosis, even in healthy volunteers^{24,25}. Although a recent

randomized multicenter trial in a general hospitalized population²⁶ did not demonstrate significant differences in renal outcomes between fluid types, these findings should be interpreted with caution. This study was not primarily designed to assess this endpoint, and its results may not be directly applicable to patients with AP, a condition associated with higher rates of acute kidney injury than general hospitalized patients. Therefore, the potential detrimental effects of NS on renal function in this specific population should be carefully considered and not be extrapolated from other diseases. In fact, hyperchloremia in the first 48 hours, that was also present in our study and previously described with the use of NS, has also been linked to acute kidney injury in moderately severe or severe AP²⁷.

This trial has certain limitations. The open-label design may have introduced potential bias, particularly regarding protocol adherence and safety outcomes. For instance, since hyperchloremic acidosis is a known adverse effect associated with normal saline²⁸, physicians might have been more likely to switch fluids in these cases. Nevertheless, the rate of protocol deviations was minimal, and no significant differences were observed in adherence between groups.

Another possible limitation is the exclusion of patients presenting with moderately severe or severe acute pancreatitis or significant comorbidities, which could have introduced a selection bias toward a population with milder disease. However, patients presenting with less than 24 hours of abdominal pain who already exhibit moderately severe or severe AP are uncommon. Since the primary outcome of our trial was to prevent the progression from mild to moderately severe or severe disease, the inclusion of such cases would not have aligned with the study's aim.

Nonetheless, patients with predicted severity at admission were included, ensuring that the study population adequately represented individuals at risk of disease worsening.

Our trial presents several strengths. The WATERLAND trial is the first randomized study specifically designed to evaluate the development of moderately severe and severe AP when comparing LR solution with NS, focusing on a clinically meaningful endpoint rather than a surrogate marker. Furthermore, the inclusion of a large, diverse, and internationally representative cohort of patients with AP from centers across different countries enhances the external validity and supports the generalizability of our results.

To conclude, in our randomized assessment of LR compared to NS for the treatment of AP, the use of LR did not decrease the risk of moderately severe to severe AP, however, it did reduce inflammatory parameters and was associated with less acute kidney injury and hyperchloremic acidosis. Although these data are exploratory, they support the use of LR as the fluid of choice in AP to reduce adverse events.

References:

1. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg* 2019;270(2):348-355. (In eng). DOI: 10.1097/sla.0000000000002766.
2. de-Madaria E, Mira JJ, Carrillo I, et al. The present and future of gastroenterology and hepatology: an international SWOT analysis (the GASTROSWOT project). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(5):485-494. (In eng). DOI: 10.1016/s2468-1253(21)00442-8.
3. Singh VK, Moran RA, Afghani E, de-Madaria E. Treating acute pancreatitis: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(7):901-11. (In eng). DOI: 10.1586/17474124.2015.1048225.
4. García-Rayado G, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2020;8(4):403-409. (In eng). DOI: 10.1177/2050640620903225.
5. de-Madaria E, Garg PK. Fluid therapy in acute pancreatitis - aggressive or adequate? Time for reappraisal. *Pancreatology* 2014;14(6):433-5. (In eng). DOI: 10.1016/j.pan.2014.09.008.
6. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022;387(11):989-1000. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2202884.
7. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, 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 2018;6(1):63-72. (In eng). DOI: 10.1177/2050640617707864.
8. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(8):710-717.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026.
 9. Choosakul S, Harinwan K, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. Pancreatology 2018;18(5):507-512. (In eng). DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.016.
 10. Karki B, Thapa S, Khadka D, et al. Intravenous Ringers lactate versus normal saline for predominantly mild acute pancreatitis in a Nepalese Tertiary Hospital. PLoS One 2022;17(1):e0263221. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0263221.
 11. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. Gastroenterology 2021;160(3):955-957.e4. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.044.
 12. Zhou S, Buitrago C, Foong A, et al. Comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials of Lactated Ringer's versus Normal Saline for acute pancreatitis. Pancreatology 2021;21(8):1405-1410. (In eng). DOI: 10.1016/j.pan.2021.07.003.
 13. Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, Vaillo-Rocamora A, et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an

open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol. *Trials* 2024;25(1):699. (In eng). DOI: 10.1186/s13063-024-08539-2.

14. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102-11. (In eng). DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
15. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *Bmj* 2013;346:e7586. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.e7586.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *Jama* 2025;333(1):71-74. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2024.21972.
17. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42(2):377-81. (In eng). DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
18. de-Madaria E, Sánchez-Marin C, Carrillo I, et al. Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut* 2021;70(1):139-147. (In eng). DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320729.
19. International Association of Pancreatology Revised Guidelines on Acute Pancreatitis 2025: Supported and Endorsed by the American Pancreatic Association, European Pancreatic Club, Indian Pancreas Club, and Japan

- Pancreas Society. LID - S1424-3903(25)00085-7 [pii] LID - 10.1016/j.pan.2025.04.020 [doi]. (1424-3911 (Electronic)) (In eng).
20. Hong J, Li Q, Wang Y, et al. Comparison of Fluid Resuscitation with Lactate Ringer's Versus Normal Saline in Acute Pancreatitis: An Updated Meta-Analysis. (1573-2568 (Electronic)) (In eng).
 21. Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. (1528-0012 (Electronic)) (In eng).
 22. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. (1533-4406 (Electronic)) (In eng).
 23. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. N Engl J Med 2018;378(9):829-839. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
 24. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Francis ST, Lobo DN, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. (1528-1140 (Electronic)) (In eng).
 25. Raes MA-O, Kellum JA, Colman R, et al. Effect of a single small volume fluid bolus with balanced or un-balanced fluids on chloride and acid-base status: a prospective randomized pilot study (the FLURES-trial). (1724-6059 (Electronic)) (In eng).

26. McIntyre L, Fergusson D, McArdle T, et al. A Crossover Trial of Hospital-Wide Lactated Ringer's Solution versus Normal Saline. (1533-4406 (Electronic)) (In eng).
27. Mao W, Wu J, Zhang H, et al. Increase in serum chloride and chloride exposure are associated with acute kidney injury in moderately severe and severe acute pancreatitis patients. (1424-3911 (Electronic)) (In eng).
28. Gordon D, Spiegel R. Fluid Resuscitation: History, Physiology, and Modern Fluid Resuscitation Strategies. *Emerg Med Clin North Am* 2020;38(4):783-793. (In eng). DOI: 10.1016/j.emc.2020.06.004.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83. (In eng). DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
30. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57(12):1698-703. (In eng). DOI: 10.1136/gut.2008.152702.
31. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. (0090-3493 (Print)) (In eng).

Table 1: Characteristics of the Patients at Baseline distinguished by arm of treatment
(Lactated Ringer's solution, Normal Saline)

Characteristic	Lactated		Missing data LR/NS
	Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)	
Median age in years (IQR)	53.5 (42; 69.1)	54.5 (40; 69.1)	0/0
Female sex-no. (%)	211 (52.9%)	197 (50.6%)	0/0
First episode-no. (%)	311 (77.9%)	309 (79.4%)	0/0
Gallstone pancreatitis-no. (%)	255 (63.9%)	237 (60.9%)	0/0
Median BMI (IQR)	27.3 (24.3; 30.8)	28.1 (25.1; 31.3)	2/1
Median Charlson comorbidity score (IQR)	1 (0; 3)	1 (0; 3)	0/0
Median BISAP score (IQR)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1/1
Harmless course-no. (%)	155 (38.8%)	157 (40.4%)	0/0
Median PAN-PROMISE score (IQR)	35 (22; 46.8)	34 (22; 44)	1/0
Median urea (IQR) — mg/dl	30 (23.5; 42.8)	30.7 (23.5; 43.6)	0/0
Median hematocrit (IQR) — %	42.2 (38.9; 45.5)	42.2 (38.6; 45.9)	0/0

Characteristic	Lactated		Missing data LR/NS
	Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)	
Median creatinine (IQR) — mg/dl	0.8 (0.6; 0.9)	0.8 (0.7; 1.0)	0/0
SIRS-no. (%)	90 (22.6%)	80 (20.6%)	0/0
Hypovolemia —no. (%)	186 (46.6%)	171 (44.0%)	0/0
Median potassium (IQR) — mEq/L	4 (3.8; 4.3)	4 (3.7; 4.2)	0/0
Median corrected calcium (IQR)	9 (8.5; 9.4)	9 (8.5; 9.4)	0/0
Median pH (IQR)	7.4 (7.4; 7.4)	7.4 (7.4; 7.4)	30/35
Median Chloride (IQR) — mEq/L	104 (101.8; 107.0)	104 (101.0; 107.0)	4/3

IQR denotes interquartile range. BMI: Body Mass Index calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in meters. The Charlson comorbidity score ranges from 0 to 37 (plus 1 point for each decade of age starting at 50 years), with higher scores indicating a higher burden of coexisting condition²⁹. The Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)³⁰ score ranges from 0 to 5, with higher scores indicating higher risk of death. A score of 3 or higher indicates a high probability of adverse outcomes (predicted severe acute pancreatitis). Overall scores on the Patient-Reported Outcome Scale in Acute Pancreatitis (PAN-PROMISE)¹⁸ range from 0 to 70, with higher scores indicating more severe symptoms of acute pancreatitis. Patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) met at least two of the following criteria: a white-cell count of less than 4000 per cubic millimeter or more than 12,000 per cubic millimeter, a heart rate of more than 90 beats per minute, a respiratory rate of more than 20 breaths per

minute or a partial pressure of carbon dioxide of less than 32 mmHg, or a body temperature of less than 36°C or more than 38°C.³¹



Table 2: Efficacy outcomes distinguished by arm of treatment (Lactated Ringer's solution, Normal Saline)

Characteristic	Lactated Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)	RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
Moderately severe or severe acute pancreatitis - no. (%)	90 (22.6%)	94 (24.2%)	1.08 (0.83-1.39)	1.11 (0.87-1.42)	0/0
Local complications - no. (%)	69 (17.3%)	71 (18.3%)	1.05 (0.76-1.45)	1.08 (0.80-1.46)	0/1
Necrotizing pancreatitis - no. (%)	33 (8.3%)	30 (7.8%)	0.94 (0.61-1.45)	1.00 (0.67-1.49)	0/2
Infection of necrotic collections - no. (%)	6 (1.5%)	7 (1.8%)	1.20 (0.34-4.21)	1.25 (0.36-4.38)	0/2
SIRS at 24 hours - no. (%)	57 (14.3%)	80 (20.6%)	1.46 (1.08-1.98)*	1.52 (1.14-2.03)*	0/0
SIRS at 48 hours - no. (%)	47 (11.9%)	67 (17.4%)	1.47 (1.06-2.05)	1.50 (1.11-2.02)	4/3

Characteristic	Lactated		RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
	Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)			
Median PAN-PROMISE symptom scale at 24h - (IQR)	18 (11; 27)	18 (10; 30)			2/2
PAN-PROMISE symptom scale higher than median at 24h - no. (%)	198 (49.9%)	192 (49.6%)	1.00 (0.91-1.11)	1.03 (0.93-1.14)	2/2
Mean change of PAN-PROMISE symptom scale from baseline to 24h - (IQR)	-13 (-22; -5)	-11 (-20.5; -4)			2/2
Mean change of PAN-PROMISE symptom scale from baseline to 48h - (IQR)	-20 (-33; -9.8)	-17 (-29; -9)			7/8

Characteristic	Lactated Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)	RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
PAN-PROMISE symptom scale higher than median at 48h - no. (%)	182 (46.4%)	186 (48.8%)	1.07 (0.95-1.21)	1.08 (0.97-1.21)	7/8
Median time to oral refeeding - days (IQR)	1.6 (1; 2.2)	1.6 (1.1; 2.2)			3/5
Oral time to refeeding longer than median - no. (%)	179 (45.2%)	187 (48.7%)	1.06 (0.97-1.15)	1.08 (0.99-1.17)	3/5
Invasive treatment - no. (%)	19 (4.8%)	18 (4.6%)	0.97 (0.55-1.71)	0.99 (0.58-1.68)	0/0
Nutritional support - no. (%)	26 (6.5%)	27 (6.9%)	1.03 (0.60-1.76)	1.05 (0.65-1.68)	0/0
ICU admission - no. (%)	23 (5.8%)	26 (6.7%)	1.22 (0.67-2.21)	1.24 (0.75-2.05)	0/0

Characteristic	Lactated Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)	RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
Exacerbation of coexisting condition - no. (%)	4 (1.0%)	5 (1.3%)	1.29 (0.33-5.03)	1.33 (0.34-5.12)	0/0
Any organ failure - no. (%)	34 (8.5%)	40 (10.3%)	1.22 (0.75-1.96)	1.27 (0.81-1.98)	0/0
Persistent organ failure - no. (%)	20 (5.0%)	24 (6.2%)	1.23 (0.70-2.19)	1.28 (0.72-2.25)	0/0
Shock - no. (%)	14 (3.5%)	11 (2.8%)	0.81 (0.38-1.74)	0.87 (0.43-1.75)	0/0
Respiratory failure - no. (%)	29 (7.3%)	32 (8.2%)	1.12 (0.63-2.02)	1.17 (0.67-2.03)	0/0
Kidney failure - no. (%)	15 (3.8%)	15 (3.9%)	1.05 (0.56-1.95)	1.10 (0.67-1.80)	0/0
Death - no. (%)	7 (1.8%)	10 (2.6%)	1.49 (0.68-3.27)	1.53 (0.75-3.15)	0/0
Hospital stay - days (IQR)	5.6 (3.2; 8.7)	5.2 (3.7; 8)			0/0

Characteristic	Lactated		RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
	Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)			
Hospital stay longer than 5.5 days - no. (%)	203 (50.9%)	188 (48.3%)	0.95 (0.83-1.07)	0.95 (0.84-1.07)	0/0
Median C-reactive protein at 48h - mg/L (IQR)	328 (82; 1288)	492 (127; 1869)			6/6
CRP at 48h higher than 403.5mg/L - no. (%)	179 (45.5%)	209 (54.6%)	1.21 (1.04-1.40)	1.19 (1.04-1.36)	6/6

CRP: C reactive protein; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; SIRS: systemic inflammatory response syndrome

The crude and adjusted relative risks with 95% confidence intervals were estimated using generalized estimating equations (GEE) with a log-binomial model, accounting for clustering by trial center. Adjusted estimates included baseline presence or absence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and hypovolemia as covariates. Relative risks marked with an asterisk (*) were estimated using a Poisson distribution with log link due to non-convergence of the log-binomial model.

Table 3: Safety outcomes distinguished by arm of treatment (Lactated Ringer's solution, Normal Saline)

Characteristic	Lactated		RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
	Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)			
Fluid overload - no. (%)	29 (7.3%)	32 (8.2%)	1.13 (0.75-1.71)	1.18 (0.79-1.76)	0/0
Acute kidney injury at 24 hours - no, (%)	36 (9.0%)	52 (13.4%)	1.51 (0.99-2.29)	1.54 (1.02-2.32)	1/1
Acute kidney injury at 48 hours - no, (%)	21 (5.3%)	24 (6.2%)	1.17 (0.67-2.07)	1.21 (0.70-2.09)	5/5
Hyperkalemia (potassium > 5 mEq/L) at 24 hours - no. (%)	5 (1.3%)	8 (2.1%)	1.64 (0.68-3.92)	1.61 (0.66-3.94)	2/1
Hyperkalemia (potassium > 5 mEq/L at 48 hours - no. (%)	7 (1.8%)	5 (1.3%)	0.73 (0.28-1.87)	0.78 (0.32-1.94)	7/7

Characteristic	Lactated		RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
	Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)			
Hypercalcemia (calcium corrected by proteins > 10.5 mg/dL) at 24 hours - no. (%)	5 (1.3%)	4 (1.1%)	0.84 (0.42-1.69)	0.84 (0.43-1.65)	6/9
Hypercalcemia at 48 hours - no. (%)	6 (1.6%)	4 (1.1%)	0.71 (0.28-1.79)	0.69 (0.27-1.76)	15/14
Hyperchloremia (chloride > 106 mEq/L) at 24 hours - no. (%)	168 (42.6%)	197 (51.3%)	1.23 (1.03-1.47)	1.23 (1.03-1.47)	5/5
Hyperchloremia (chloride > 106 mEq/L) at 48 hours - no. (%)	141 (36.7%)	200 (52.8%)	1.48 (1.22-1.78)	1.45 (1.20-1.75)	15/10
Acidosis at 24 hours (pH <7.35) - no. (%)	60 (15.7%)	94 (25.2%)	1.60 (1.18-2.16)	1.60 (1.18-2.17)	16/16
Acidosis (pH <7.35)- at 48 hours - no. (%)	56 (14.8%)	81 (21.9%)	1.46 (1.11-1.91)	1.44 (1.10-1.88)	21/19

Characteristic	Lactated		RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
	Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)			
Hyperchloremic acidosis (Venous chloride > 106 mEq/L + venous blood pH < 7.35) at 24 hours - no. (%)	28 (7.2%)	60 (15.8%)	2.30 (1.37-3.88)	2.29 (1.35-3.88)	11/9
Hyperchloremic acidosis (Venous chloride > 106 mEq/L + venous blood pH < 7.35) at 48 hours - no. (%)	21 (5.5%)	54 (14.4%)	2.62 (1.29-5.32)	2.60 (1.29-5.23)	18/15
Safety compound variable (at least one of the previous) - no. (%)	266 (66.7%)	298 (76.6%)	1.15 (1.04-1.27)	1.15 (1.04-1.27)	0/0

The crude and adjusted relative risks with 95% confidence intervals were estimated using generalized estimating equations (GEE) with a log-binomial model, accounting for clustering by trial center. Adjusted estimates included baseline presence or absence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and hypovolemia as covariates.

Table 4: Adherence, fluid overload and fluid overload stratified by adherence distinguished by arm of treatment (Lactated Ringer's solution, Normal Saline))

Characteristic	Lactated Ringer's solution (LR) (n = 399)	Normal Saline (NS) (n = 389)	RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Missing data LR/NS
Adherence to protocol (receiving ≥80% of the prescribed fluids) from recruitment to 48 hours - no. (%)	388 (98.0%)	378 (97.9%)			3/3
Fluid overload in the first 24 hours all patients - no. (%)	29 (7.3%)	32 (8.2%)	1.13 (0.75- 1.71)	1.18 (0.79-1.76)	0/0
Fluid overload in patients with adherence to protocol- no. (%)	28 (7.2%)	29 (7.7%)	1.06 (0.67- 1.68)	1.12 (0.71-1.75)	0/0

The crude and adjusted relative risks with 95% confidence intervals were estimated using generalized estimating equations (GEE) with a log-binomial model, accounting for clustering by trial center. Adjusted estimates included baseline presence or absence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and hypovolemia as covariates.

WATERLAND SUPPLEMENTARY APPENDIX

Debido a su longitud, se adjunta link para su revisión online en caso de requerirlo:
<https://docs.google.com/document/d/1CaIH9H1aGuhLC9jCxbOgM0XX3QNFRhwY/edit?usp=sharing&ouid=107244074656902901655&rtpof=true&sd=true>.

Index

Center eligibility criteria and study participants	3
Study collaborators	3
List with all participating centers, city and country of origin	6
Table S1: Frequency of participants by center and arm of treatment	9
Inclusion criteria	13
Exclusion criteria	13
Definition of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	14
Definition of hypovolemia	15
Definition of fluid overload	15
Definition of acute respiratory distress syndrome	16
Primary outcome (includes the definition of severity, local complications, systemic complications, and organ failure)	17
Sequence of treatment and assessment of the trial	19
Table S2: Definition of secondary efficacy outcomes	21
Table S3: definition of safety secondary outcomes	23
Type A deviation definition	24
Table S4: Representativeness of Study participants	24
Table S5: Frequency of participants by country and treatment arm	26
Table S6: Frequency of participants by continent and treatment arm	27
Table S7: Frequency of participants by race and treatment arm	28
Table S8: Efficacy outcomes, subgroup analysis: patients with adherence to protocol from recruitment to 48 hours	29
Table S9: Safety outcomes, subgroup analysis: patients with adherence to protocol from recruitment to 48 hours	33
Table S10: Adherence, fluid overload and fluid overload stratified by adherence, subgroup analysis: patients with adherence to protocol from recruitment to 48 hours	35
Table S11: Efficacy outcomes, subgroup analysis: female patients	36
Table S12: Efficacy outcomes, subgroup analysis: male patients	39

Table S13: Efficacy outcomes, subgroup analysis: patients with baseline systemic inflammatory response syndrome	42
Table S14: Efficacy outcomes, subgroup analysis: patients without baseline systemic inflammatory response syndrome	45
Table S15: Efficacy outcomes, subgroup analysis: patients without baseline hypovolemia.....	49
Table S16: Efficacy outcomes, subgroup analysis: patients with baseline hypovolemia.....	52
Table S17: Safety outcomes, subgroup analysis: female patients.....	55
Table S18: Safety outcomes, subgroup analysis: male patients.....	57
Table S19: Safety outcomes, subgroup analysis: patients with baseline systemic inflammatory response syndrome	60
Table S20: Safety outcomes, subgroup analysis: patients without baseline systemic inflammatory response syndrome	63
Table S21: Safety outcomes, subgroup analysis: patients without baseline hypovolemia.....	65
Table S22: Safety outcomes, subgroup analysis: patients with baseline hypovolemia.....	68
Table S23: Efficacy outcomes, subgroup analysis: centers with >12 patients ..	70
Table S24: Safety outcomes, subgroup analysis: centers with >12 patients	75
Table S25: Adherence, fluid overload and fluid overload stratified by adherence, subgroup analysis: centers with >12 patients	77
Table S26: Efficacy outcomes, subgroup analysis: participants who continued in the study	78
Table S27: Safety outcomes, subgroup analysis: participants who continued in the study	81
Table S28: Adherence, fluid overload and fluid overload stratified by adherence, subgroup analysis: participants who continued in the study	83
Table S29: Efficacy outcomes: Cochran Mantel Haenszel analysis	84
Table S30: Safety outcomes: Cochran Mantel Haenszel analysis.....	87
References.....	89