



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Fluidoterapia en la pancreatitis aguda

Enrique de-Madaria*

Unidad de Patología Pancreática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 12 de enero de 2013; aceptado el 15 de enero de 2013

Disponible en Internet el 26 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Fluidoterapia;
Pancreatitis;
Pancreatitis
necrosante;
Humanos;
Soluciones isotónicas;
Pancreatitis/
fisiopatología;
Pancreatitis/
tratamiento

KEYWORDS

Fluid therapy;
Pancreatitis;
Necrotizing
pancreatitis;
Humans;
Isotonic solutions;
Pancreatitis/
physiopathology;
Pancreatitis/
treatment

Resumen La pancreatitis aguda (PA) grave se asocia a un aumento de las necesidades de fluidoterapia debido al secuestro de fluidos y en los casos más graves a disminución del tono vascular periférico. Desde hace décadas se recomienda en las guías de práctica clínica una fluidoterapia agresiva para mejorar el pronóstico de la PA. Esta afirmación se basa en modelos teóricos, estudios en animales y en humanos de tipo retrospectivo. Estudios recientes señalan que la administración agresiva de fluidos a todo paciente con PA podría tener un efecto neutro o perjudicial. La fluidoterapia basada en Ringer lactato podría mejorar la evolución de la enfermedad, aunque se ha de confirmar con nuevos estudios. La mayor parte de pacientes con PA no precisa una monitorización invasiva de parámetros hemodinámicos para guiar la fluidoterapia, además la capacidad de estos de mejorar el pronóstico no está demostrada.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Fluid therapy in acute pancreatitis

Abstract Severe acute pancreatitis (AP) is associated with an increased need for fluids due to fluid sequestration and, in the most severe cases, with decreased peripheral vascular tone. For several decades, clinical practice guidelines have recommended aggressive fluid therapy to improve the prognosis of AP. This recommendation is based on theoretical models, animal studies, and retrospective studies in humans. Recent studies suggest that aggressive fluid administration in all patients with AP could have a neutral or harmful effect. Fluid therapy based on Ringer's lactate could improve the course of the disease, although further studies are needed to confirm this possibility. Most patients with AP do not require invasive monitoring of hemodynamic parameters to guide fluid therapy administration. Moreover, the ability of these parameters to improve prognosis has not been demonstrated.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

En 1831 una epidemia de cólera azotó Europa. Un joven médico irlandés de 22 años, William Brooke O'Shaughnessy, propuso que la administración intravenosa de agua y sal debería ser parte del tratamiento de soporte de esta

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: madaria@hotmail.com

enfermedad¹. Un año más tarde, Thomas Latta, médico escocés, trató a los primeros seres humanos con sueros intravenosos¹. Hoy en día, tras 180 años de historia de la fluidoterapia, quedan aún muchos interrogantes acerca de qué tipo y cantidad de fluidos se deben usar en las enfermedades agudas.

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad que carece actualmente de tratamiento específico. Medidas como la esfinterotomía endoscópica precoz o la antibioterapia profiláctica en la PA grave no han mostrado un beneficio claro en los metaanálisis publicados^{2,3}. Por ello, en las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas se destaca el tratamiento de soporte como la medida más importante para mejorar el curso clínico de esta enfermedad, y en particular se recomienda una fluidoterapia precoz y agresiva⁴⁻⁹. Las bases para esta recomendación son indirectas¹⁰.

¿Hay evidencias del beneficio de determinadas pautas y tipos de fluidoterapia en la PA? ¿Todos los pacientes necesitan una fluidoterapia agresiva? ¿Cómo monitorizar el aporte de fluidos? Intentaremos explorar estas cuestiones a lo largo de este artículo.

Fisiopatología

La PA es una enfermedad inflamatoria. En el 80% de los casos el proceso inflamatorio es predominantemente local y leve, sin consecuencias sistémicas relevantes y sin complicaciones locales. En estos pacientes se produce solamente un edema del páncreas. Sin embargo, en un 20% el curso de la pancreatitis es desfavorable, asociándose a una elevada morbilidad y a una mortalidad considerable. Hay 2 componentes que pueden ensombrecer la evolución de una PA: las complicaciones locales (coleciones agudas, necrosis de la glándula pancreática y de la grasa peripancreática) y las complicaciones sistémicas (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SRIS] y fallo orgánico).

Complicaciones locales

Las colecciones agudas se dan en un tercio de los pacientes con PA¹¹. Suponen la acumulación de líquido en espacios anatómicos fundamentalmente peripancreáticos. Si persisten (su tendencia natural es a la reabsorción) se forma una verdadera pared fibrosa, denominándose entonces pseudoquistes¹². La complicación local por excelencia es la necrosis pancreática, ya que es la que más se asocia a fallo orgánico y predispone a problemas como la infección de necrosis pancreática o al desarrollo de necrosis pancreática organizada que pueden dar una considerable morbilidad tardía. Ocurre en el 15% de los pacientes⁶. Un paso importante que determina el desarrollo de necrosis pancreática es la alteración de la microcirculación pancreática, según modelos animales de PA¹³⁻¹⁶. Esta alteración puede ocurrir por hipovolemia, aumento de la permeabilidad vascular e hipercoagulabilidad con formación de microtrombos, lo que determinaría una isquemia del tejido pancreático¹⁷. Otra complicación local es la necrosis de la grasa peripancreática^{12,18} que ocurre por fenómenos inflamatorios y probablemente por el efecto de la enzima lipasa. La necrosis pancreática y peripancreática puede acumular líquido (inflamatorio y/o por rotura del sistema ductal pancreático)

formando una colección aguda necrótica¹² que si persiste en el tiempo se denomina necrosis pancreática organizada o *walled-off necrosis* (necrosis tabicada)¹². Como podemos constatar, estas complicaciones locales se asocian a la acumulación de líquido retroperitoneal. Una acumulación excesiva de líquido puede aumentar la presión intraabdominal determinando un síndrome compartimental abdominal que se ha asociado al desarrollo de fallo orgánico¹⁹. Se ha especulado que una fluidoterapia excesiva puede contribuir al desarrollo de síndrome compartimental abdominal²⁰.

Complicaciones sistémicas

Los fenómenos inflamatorios locales propios de la PA pueden inducir una cascada de citocinas que amplifique la inflamación y determine consecuencias sistémicas²¹. El SRIS se define como al menos 2 de los siguientes criterios: a) temperatura > 38 o < 36 °C; b) frecuencia cardíaca > 90 lat./min; c) frecuencia respiratoria > 20 resp./min o pCO₂ < 32 mmHg; d) leucocitos > 12.000 o < 4.000/mm³ o bien > 10% formas inmaduras. La elevación de temperatura y la de la frecuencia respiratoria aumentan las pérdidas insensibles de líquido. El SIRS tiene un importante valor pronóstico^{11,22}, sobre todo si persiste durante al menos 48 h (SIRS persistente)²². Además, supone la antesala del fallo orgánico, complicación muy temida de la PA ya que es la que determina la mortalidad. Solo fallecen en líneas generales los pacientes que desarrollan fallo orgánico, sobre todo si es persistente (duración > 48 h) y/o múltiple (> 1 órgano). En la patogenia del fallo orgánico hay 2 eventos clave: la disminución de la resistencia vascular periférica, que determina un shock distributivo similar al de la anafilaxia o sepsis, y el aumento de la permeabilidad vascular que determina el paso de líquido al espacio extravascular (llamado en inglés *vascular leak syndrome* [VLS]²³). El fallo respiratorio es propiciado por el derrame pleural, frecuente en la PA grave, la restricción respiratoria por obesidad^{24,25} y dolor, el desarrollo de un síndrome compartimental abdominal²⁰ y en su forma más grave por el paso de líquido a los alvéolos debido al VLS²³ lo que afecta gravemente a la oxigenación y al intercambio de gases: el daño pulmonar agudo y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto^{26,27}. Se ha especulado que un exceso de fluidoterapia podría contribuir al desarrollo de fallo pulmonar al propiciar el paso de líquido a los alvéolos²⁸. El shock y el fallo renal pueden ser consecuencia de una hipovolemia secundaria al secuestro de fluidos (reversibles mediante una corrección rápida con una fluidoterapia adecuada si no se ha desarrollado una necrosis tubular aguda) o ser debidos a vasodilatación arteriolar secundaria a la cascada de citocinas (shock distributivo), siendo esta alteración mucho más difícil de tratar y de peor pronóstico. En ocasiones contribuimos generosamente al fallo renal al realizar una TC con contraste en un paciente con una creatinina mayor de 1,5 mg/dl o en anuria, lo que está contraindicado.

Secuestro en la pancreatitis aguda

Un individuo sano consume agua en forma de bebidas y alimentos; la mediana de consumo total diario de agua para sujetos de entre 19 y 30 años es de 3,7 l en varones y 2,7 l en mujeres²⁹. Además, producimos cierta cantidad de agua

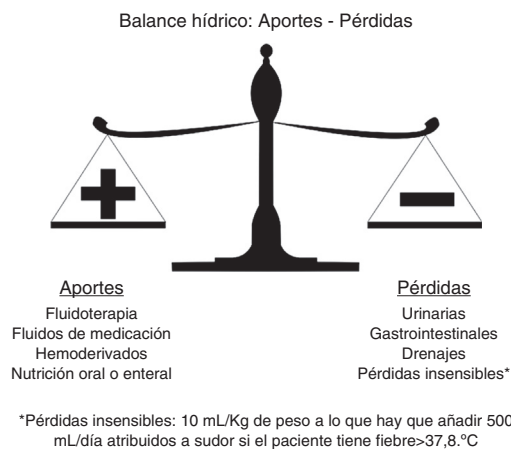


Figura 1 Cálculo del balance hídrico.

mediante los procesos del metabolismo. Perdemos agua en la orina, heces, sudor, transpiración y respiración³⁰.

Como hemos visto en la PA grave hay muchas circunstancias que propician la pérdida de líquido intravascular, cuyo mecanismo patogénico principal es el VLS: acumulación de líquido pancreático-retroperitoneal, edemas y derrame pleural. Por otro lado, hay un aumento de pérdidas al exterior: taquipnea y elevación de temperatura secundarias al SRIS. Por último, hay una disminución de aporte de líquido: vómitos, cese de ingesta oral y acumulación de líquido en el tubo digestivo afectado frecuentemente por un íleo paralítico. Todo ello determina un secuestro de fluidos que puede desembocar en una hipovolemia que contribuya al desarrollo de shock e insuficiencia renal, como se ha comentado.

El secuestro de fluidos se puede observar haciendo un balance hídrico en los pacientes con PA: restando las pérdidas a los aportes y teniendo en cuenta pérdidas insensibles (fig. 1)^{31,32}. Un balance hídrico positivo supone secuestro de fluidos. El secuestro abundante de fluidos se asocia a peor pronóstico en la PA. En el estudio clásico de Ranson la retención de más de 6 l en las primeras 48 h se asociaba a mayor mortalidad³³. Sauven et al. dividieron 218 pacientes con PA en 3 grupos: los que secuestraron menos de 2 l diarios, aquellos que secuestraron > 2 l diarios pero durante 48 h o menos y los que secuestraron > 2 l diarios durante > 48 h. La mortalidad fue de 5,8; 8,7 y 86,4%, respectivamente³⁴. Curiosamente de esta forma se podía predecir la mortalidad con una sensibilidad del 76% y especificidad del 96%.

Cambios hemodinámicos en la pancreatitis aguda

En las formas más graves de PA contamos pues con hipovolemia, aumento de permeabilidad vascular y disminución de la resistencia vascular periférica^{35,36}. La depresión de la función cardíaca no es un fenómeno importante en la fisiopatología de la PA grave^{35,36}. En las fases precoces de la PA grave, la hipovolemia y la disminución de la resistencia vascular periférica determinan un menor retorno venoso al corazón, por lo tanto baja el gasto cardíaco. El organismo se defiende aumentando el tono simpático, lo que en teoría tiene efectos en el corazón (taquicardia, inotropismo positivo) y vasos periféricos (aumento del tono arterial para mantener la resistencia periférica, recuperación de san-

gre del reservorio venoso para mantener la volemia). El problema es que los vasos tienen una baja capacidad de respuesta en aquellos pacientes con una respuesta inflamatoria incontrolada. Así, la taquicardia y el aumento del gasto cardíaco mantienen la presión arterial inicialmente, desembocando en shock, fallo multiorgánico y muerte del paciente si la situación no se corrige. El objetivo de una fluidoterapia vigorosa en este punto es aumentar el retorno venoso. En caso de no ser suficiente para revertir la situación hay que utilizar agentes vasoactivos.

Fluidoterapia en otras enfermedades agudas

La sepsis grave tiene muchas similitudes con una PA grave en cuanto a fluidoterapia: ambas se asocian a un SRIS que puede desembocar en shock distributivo. Se está produciendo un debate en los últimos años sobre si una fluidoterapia agresiva precoz es útil o perjudicial en la sepsis grave. El objetivo sería expandir la volemia efectiva para atenuar la hipotensión, mejorar la perfusión periférica y de los órganos y corregir las alteraciones de déficit de bases y lactato³⁷. Sin embargo, se sabe que el gasto cardíaco está frecuentemente elevado en pacientes con sepsis³⁷. No se ha demostrado que la expansión de volumen sea beneficiosa para aumentar el gasto cardíaco³⁸. Tampoco hay datos que confirmen que una fluidoterapia agresiva mejore la presión arterial o la perfusión de órganos diana³⁷. En la última década ha dominado el panorama de la sepsis el famoso artículo de Rivers et al., publicado en *The New England Journal of Medicine*, «Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock»³⁹. Merece la pena conocer los detalles del estudio. Se aleatorizaron pacientes con sepsis grave o shock séptico a recibir 6 h de tratamiento estándar (objetivos: presión venosa central \geq 8-12 mmHg, presión arterial media \geq 65 mmHg, diuresis \geq 0,5 ml/kg/h) frente a tratamiento precoz basado en objetivos concretos (los del tratamiento estándar y una saturación de oxígeno venosa central \geq 70%). Los fluidos se manejaban de la siguiente manera: bolus de 500 ml de cristaloides cada 30 min hasta tener una presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg. En el caso de tener una presión arterial media menor de 65 mmHg se administraban vasopresores para al menos alcanzar esa cifra. Se administraban vasodilatadores si la presión arterial media era \geq 90 mmHg, hasta descender a menos de esa cifra. Se incluyeron 263 pacientes. El grupo basado en tratamiento precoz basado en objetivos tuvo una mortalidad del 30,5% frente al 46,5% ($p < 0,01$).

Curiosamente, justo 10 años más tarde se publica un artículo que cuestiona la utilidad de la fluidoterapia agresiva en sepsis: el ensayo FEAST⁴⁰. Se incluyeron niños con enfermedad febril grave y alteración de la perfusión y se aleatorizaron al ingreso a recibir bolus de 20-40 ml/kg de peso de albúmina (grupo bolus albúmina), suero salino (grupo bolus salino) o no recibir bolus (grupo control). En los 3 grupos se daba una fluidoterapia de mantenimiento de 2,5-4 ml/kg/h. En caso de hipotensión grave se aleatorizaron a uno de los 2 grupos de bolus. Se incluyeron 3.141 pacientes. La mortalidad a las 48 h para los grupos de bolus de albúmina, salino y no bolus fue del 10,6; 10,5 y 7,3% y a las 4 semanas de 12,2; 12 y 8,7%. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de albúmina y

salino, pero sí entre recibir bolus y no recibirlos: incrementaba la mortalidad la administración precoz agresiva de fluidos. A la hora de extrapolar los datos de este estudio se ha criticado la edad de los pacientes (mediana de 2 años), la etiología de la sepsis (59% malaria, aunque se detectaron efectos adversos en los pacientes sin malaria) y la falta de información sobre las causas de los fallecimientos. Además es un estudio realizado en centros africanos sin disponibilidad de UCI, fármacos vasoactivos o hemodiálisis.

La sepsis no es la única enfermedad aguda en la que parece que un exceso de fluidos puede ser perjudicial: en un estudio aleatorizado se compararon 2 pautas de fluidoterapia en 1.000 pacientes con daño pulmonar agudo⁴¹. La pauta más conservadora mejoró la función pulmonar y acortó la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI. También podría ser el caso del daño renal agudo⁴² y la fluidoterapia en pacientes quirúrgicos⁴³.

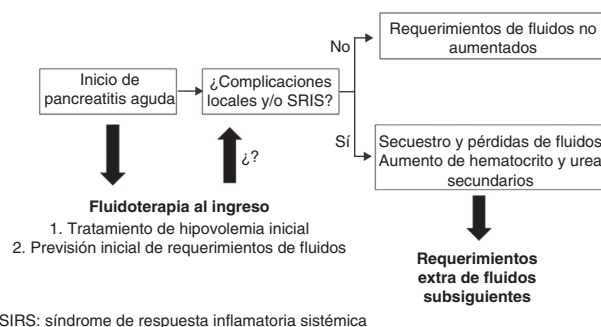
Estudios en la pancreatitis aguda

Marcadores analíticos de disminución del volumen intravascular

El aumento de hematocrito y/o urea (o nitrógeno ureico en sangre) son marcadores indirectos de disminución del volumen intravascular. Se ha descrito que un hematocrito elevado al ingreso (generalmente con un punto de corte de 44%) o que el hematocrito no disminuya tras 24 h de fluidoterapia se asocia a mayor incidencia de necrosis pancreática⁴⁴⁻⁴⁶ y fallo orgánico⁴⁵. La capacidad del hematocrito de predecir una mala evolución no ha sido tan precisa en estudios posteriores⁴⁷⁻⁵¹. La elevación precoz de urea se ha asociado a mayor mortalidad en la PA⁵². La mayor incidencia de necrosis pancreática y fallo orgánico/mortalidad en pacientes con hematocrito o urea elevados se ha atribuido a que una menor perfusión del páncreas y órganos determina el cambio de PA intersticial a PA necrosante o con fallo multiorgánico. Así se ha propuesto que sean parámetros que guíen la fluidoterapia en la PA: la corrección agresiva y precoz de la hipovolemia secundaria al secuestro de fluidos mejoraría la perfusión de páncreas y otros órganos evitando necrosis y fallo orgánico. Sin embargo, hay una explicación alternativa: ¿y si los cambios en el hematocrito y urea fueran secundarios al secuestro de fluidos por las propias complicaciones locales y el SIRS de la PA?⁵³ (fig. 2). Es decir, la necrosis y el inicio del fallo orgánico podrían preceder y ser la causa del aumento del hematocrito y la urea, con lo que una fluidoterapia agresiva, más allá de la corrección de ese déficit de fluidos, no mejoraría el pronóstico de la enfermedad.

Relación entre volumen de fluidoterapia y evolución de la pancreatitis aguda

La relación entre agresividad de la administración de fluidos y el pronóstico es polémica. En un estudio retrospectivo se seleccionaron 39 pacientes con un hematocrito $\geq 44\%$ al ingreso⁵⁴. No se encontraron diferencias significativas en la cantidad de fluidos entre los que desarrollaron una PA intersticial y necrosante, lo cual indica que el volumen de



SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Figura 2 Modelo dinámico entre fluidoterapia y pronóstico en la pancreatitis aguda.

De De Madaria et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012⁵³.

fluidos no era un factor determinante para el desarrollo de la necrosis pancreática. Un análisis retrospectivo en 99 pacientes mostró que aquellos que recibieron más de 4 l en las primeras 24 h tuvieron más complicaciones respiratorias que los que recibieron menos fluidos²⁸. Esto podría deberse al efecto directo de los fluidos pero también a que los pacientes con PA grave (que se asocia a fallo respiratorio) secuestran más fluidos. En otro estudio retrospectivo se analizó la fluidoterapia administrada a 340 pacientes⁵⁵. Los pacientes que recibieron menos de un tercio de la fluidoterapia de las primeras 72 h durante el primer día de ingreso tuvieron peor pronóstico (mayor incidencia de SIRS, fallo orgánico y estancia hospitalaria y en UCI). Los autores razonan que se trata de pacientes que reciben poca fluidoterapia relativa durante el primer día de ingreso^{55,56}. El volumen total de fluidos administrados en los primeros días de evolución no tuvo relación con el pronóstico. Este estudio se ha criticado por la posibilidad de sesgos: aquellos pacientes que desarrollan necrosis pancreática (que se asocia a SIRS, fallo orgánico y estancia hospitalaria) secuestran más fluidos con lo cual puede ser necesario aumentar el aporte durante el segundo y tercer día de ingreso⁵³. Un estudio japonés retrospectivo categorizó 9.489 pacientes en 4 grupos según hubieran recibido ventilación mecánica, hemodiálisis, ambas o ninguna⁵⁷. Los pacientes que requirieron ventilación recibieron más fluidos en las primeras 48 h que aquellos que no la precisaron. Un volumen de fluidos elevado en las primeras 48 h se asoció a mayor mortalidad.

A partir de 2009 se han publicado varios estudios prospectivos sobre fluidoterapia y pronóstico en PA^{11,58-60}. El primero de ellos, realizado en China, fue un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaban 2 pautas de fluidoterapia en PA grave en el contexto de UCI en 76 pacientes⁵⁸. La pauta más agresiva se asoció a mayor necesidad de intubación mecánica y mayor incidencia de síndrome compartimental abdominal, sepsis y mortalidad. Aun así el estudio tenía debilidades en su diseño: no se especificó la proporción de pacientes con necrosis pancreática en ambos grupos, lo que podría ser una importante variable de confusión¹¹. En otro estudio realizado por los mismos autores se aleatorizaron 115 pacientes con PA grave a una hemodilución durante las primeras 48 h rápida (objetivo: hematocrito < 35%) o lenta (hematocrito > 35)⁵⁹. De nuevo los pacientes con una estrategia más agresiva tuvieron una mayor incidencia de sepsis y mortalidad. En este estudio la estrategia de fluidoterapia

más vigorosa no se asoció a menores complicaciones locales (CT score similar en ambos grupos). En un estudio de cohortes prospectivo de nuestro grupo se dividieron los pacientes según los fluidos recibidos en las primeras 24h¹¹. El recibir más de 4,1 l se asoció de manera independiente a fallo orgánico persistente, colecciones agudas, insuficiencia respiratoria y renal. Los pacientes que recibieron menos de 3,1 l no tuvieron un peor pronóstico. Al interpretar los resultados de este estudio hay que tener en cuenta el sesgo de causalidad inversa⁵³. Se puede interpretar que el exceso de fluidos causa la mala evolución, pero también que aquellos con mala evolución (necrosis, secuestro o SRIS) precisaron más fluidos. Probablemente un exceso de fluidos contribuya (sin ser determinante) a complicaciones respiratorias derivadas de un mayor paso de líquido a pleura y a los alvéolos, además de a mayor líquido retroperitoneal determinando un mayor síndrome compartimental abdominal; sin embargo, obviamente la asociación con fallo renal se debe a que aquellos pacientes con fallo renal precisan muchos fluidos para remontar la situación. En cualquier caso el editorial que acompañó al artículo sugería que la fluidoterapia en PA se debe adecuar a las necesidades del paciente más que ser simplemente agresiva en todos⁶¹. En un estudio estadounidense multicéntrico prospectivo, aleatorizado y controlado de 40 pacientes, se compararon 2 pautas de fluidos, una basada simplemente en el juicio del clínico y la otra basada en objetivos, básicamente mediante la medición seriada de nitrógeno ureico en sangre. Este estudio además aleatorizaba a los pacientes a recibir Ringer lactato o suero fisiológico. No se detectó un mejor pronóstico (incidencia de SRIS y niveles de PCR) en aquellos pacientes con fluidoterapia basada en objetivos. En realidad ambos grupos de pacientes recibieron una cantidad similar de fluidos, además el tamaño muestral fue pequeño y la incidencia de SRIS menor de la esperada. Más adelante comentaremos que aquellos pacientes que recibieron Ringer lactato sí tuvieron mejor evolución.

Muy recientemente se ha publicado una excelente revisión sistemática con metaanálisis de los estudios más relevantes sobre fluidoterapia en PA¹⁰. Incluyó 4 estudios aleatorizados y controlados^{58-60,62}, 3 estudios de cohortes prospectivos^{11,63,64}, 4 estudios de cohortes retrospectivos^{54-56,65}, un estudio prospectivo de casos y controles⁶⁶ y 3 series de casos^{28,67,68}. Se concluyó (con una calidad de evidencia moderada) que una administración no agresiva de fluidos se asociaba a menor fallo orgánico (RR 0,69; IC 95%: 0,54-0,88) y mortalidad (RR 0,4; IC 95%: 0,22-0,72)¹⁰. Los autores resaltan la parquedad y desigual calidad de estudios sobre fluidoterapia en la PA.

Tipo de fluido y evolución de la pancreatitis aguda

Los cristaloides son baratos y efectivos. Los más usados son el suero salino fisiológico y el Ringer lactato. Al infundir un cristaloides 2 tercios del líquido acaban en el compartimento celular y un tercio queda extracelular, del cual un 20% permanece en el compartimento intravascular y 80% en el intersticial⁶⁹. Así, en caso de shock puede ser necesario infundir un gran volumen de cristaloides para remontar la situación. El suero salino fisiológico es isotó-

nico respecto a la sangre, y solo contiene una solución de cloruro sódico al 0,9%. Entre 1882 y 1885 Sydney Ringer, un médico clínico y fisiólogo inglés, realizó una serie de experimentos basados en suspender corazones de rana en soluciones con distintas proporciones de sales⁷⁰. Evaluó qué soluciones se asociaban al mantenimiento prolongado del latido cardíaco. De esas experiencias se deriva el Ringer lactato, que contiene sodio, cloro, lactato, potasio y calcio, y es también isotónico respecto a la sangre. Una de sus propiedades es que el lactato se metaboliza en el hígado a bicarbonato, lo que ayuda a corregir situaciones de acidosis metabólica. La administración de suero fisiológico se ha asociado a acidosis metabólica hiperclorémica dilucional⁷¹, aunque las consecuencias clínicas generales de ello no están claras⁷². Se ha asociado en estudios con animales la acidosis con la activación de zimógenos pancreáticos y al desarrollo de necrosis pancreática^{73,74}. En un estudio multicéntrico estadounidense, comentado previamente, además de aleatorizar 2 tipos de manejo de la fluidoterapia, se aleatorizó a administrar Ringer lactato frente a suero fisiológico⁶⁰. La administración no fue doble ciego. Aquellos pacientes que recibieron Ringer lactato tuvieron una menor incidencia de SRIS tras 24h de ingreso y unos menores niveles de PCR, ambos de forma significativa. Actualmente nuestro grupo está realizando un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego comparando Ringer lactato y fisiológico en PA (EudraCT 2011-004988-68).

Otro fluido que ha despertado expectativas es el salino hipertónico. El salino hipertónico restaura el volumen circulante, tiene efectos beneficiosos en la contractilidad cardíaca, presión sanguínea y perfusión tisular periférica⁷⁵. Además de mejorar la perfusión pancreática parece asociarse a un efecto antiinflamatorio, regulando la producción de citocinas⁷⁶. Podría tener efectos beneficiosos sobre el *vascular leak syndrome* ya que por una parte disminuimos el volumen necesario de fluido para expandir la volemia, y por otra parte el poder osmótico del hipertónico no favorece e incluso mejora el edema intersticial. Sin embargo, puede asociarse a efectos indeseables graves como la mielinólisis central pontina y el fallo renal^{75,77}. A pesar de existir varios estudios en modelos animales, no se han realizado en pacientes con PA.

Un coloide es una sustancia microscópicamente dispersa en un fluido. Su poder oncótico hace que el fluido se mantenga en el compartimento intravascular. Pueden ser sintéticos (dextranos, gelatinas, almidones) o biológicos (albúmina, sangre, plasma fresco congelado). Las revisiones sistemáticas publicadas no parecen demostrar un beneficio para los coloides frente a los cristaloides en otras enfermedades^{78,79}. En la PA se ha comparado de forma aleatorizada Ringer lactato solo o asociado a coloide (hidroxietil almidón), describiéndose una menor presión intraabdominal pico y una necesidad menor de ventilación mecánica⁶². Se ha descrito que los coloides pueden empeorar la función renal⁷⁹⁻⁸¹ y algunos pueden asociarse a anafilaxia o a inmunización contra componentes sanguíneos. Paradójicamente, a pesar de su alto coste y posibles efectos secundarios, su uso está generalizado en medicina intensiva.

Monitorización de fluidoterapia

La mayoría de PA, como decíamos al principio, siguen una evolución leve, sin complicaciones locales ni sistémicas. Ello hace que la mayor parte de pacientes con PA no tenga una situación hemodinámica comprometida que requiera medidas invasivas para monitorizar la administración de fluidos. En estos pacientes la exploración física y las analíticas de sangre seriadas pueden bastar⁶⁵. La exploración física debe incluir la medición de la presión arterial, el grado de hidratación, la ausencia de crepitantes e ingurgitación yugular y, sobre todo, el control de la diuresis. Los objetivos, extrapolados del clásico estudio de Rivers et al. en sepsis grave³⁹, podrían ser mantener una presión arterial media $([PAS + 2 \times PAD]/3) \geq 65$ mmHg y una diuresis $\geq 0,5$ ml/kg/h (por ejemplo, 35 ml/h en un sujeto de 70 kg, unos 280 ml en un turno de enfermería de 8 h, 840 ml al día). En la analítica la presencia de hemoconcentración (hematócrito $> 44\%$) o aumento de urea (nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dl equivalente a urea > 43 mg/dl) o creatinina indican la necesidad de administrar bolus de fluidos y obliga a realizar una analítica de control en un mínimo de 12 h. La persistencia de hematócrito o urea elevados a las 24 h es un signo de mal pronóstico y podría asociarse a una fluidoterapia inadecuadamente escasa. En nuestra experiencia es la diuresis la variable que más condiciona cambios en la fluidoterapia en las primeras 48 h de ingreso por PA. En una muestra de 162 pacientes con PA atendidos en nuestra unidad, 67 (41,4%) precisaron bolus de fluidos en las primeras 24 h de ingreso por oliguria, y 27 (16,7%) entre las 24 y 48 h de ingreso (datos preliminares no publicados).

En un subgrupo de pacientes sin embargo puede ser útil la monitorización invasiva de parámetros hemodinámicos, generalmente en el contexto de unidades de cuidados intensivos. Podría incluir pacientes con hipotensión resistente a fluidoterapia inicial, con daño pulmonar agudo, riesgo alto de edema agudo de pulmón y oligoanuria/fallo renal sin respuesta a bolus de fluidos iniciales. Sin embargo los sistemas de monitorización hemodinámica actuales tienen una serie de limitaciones generales⁸²: a) se monitoriza el estado circulatorio global, no la microcirculación en los órganos diana, de forma que se puede restablecer una presión arterial y un gasto cardíaco óptimos y persistir la hipoperfusión hística, y b) el mero hecho de monitorizar al paciente no se asocia a un mejor pronóstico, se debe acompañar de protocolos basados en objetivos concretos³⁹ que hayan mostrado en estudios de calidad mejorar la evolución de la enfermedad en determinados grupos de riesgo. No existen este tipo de estudios en humanos con PA que hayan mostrado un beneficio, sí en modelos animales⁸³.

La presión venosa central (PVC) es fácil de medir, incluso fuera de una UCI. Su valor normal es entre 2 y 8 mmHg. Clásicamente se ha utilizado para la monitorización de la administración de fluidos en estados de shock. Se ha propuesto un valor óptimo en el shock séptico³⁹ y por extrapolación en PA⁷⁵ ≥ 8 -12 mmHg. El problema es que no hay una buena relación entre la PVC y el volumen de sangre circulante⁸⁴ ni es precisa en predecir el volumen de llenado ventricular o la respuesta a la infusión de volumen^{85,86}.

De hecho, una revisión sistemática desaconseja su uso para tomar decisiones clínicas en fluidoterapia⁸⁶. No hay un valor umbral que identifique a los pacientes que responderán a la fluidoterapia con un aumento del gasto cardíaco, aunque está aceptado que valores muy bajos de PVC son indicativos de un volumen intravascular bajo⁸², sin embargo valores elevados de PVC pueden no asociarse a un volumen intravascular adecuado. Se ha descrito que paradójicamente los pacientes que fallecen por PA grave tienen mayor PVC y mayor uso de agentes vasoactivos que los que sobreviven⁶⁸.

Mediante una vía central se puede medir la saturación venosa central de O₂, que refleja el grado de extracción tisular de oxígeno. En estados de shock la menor perfusión tisular implica una mayor extracción de O₂ por los tejidos y por lo tanto una menor saturación venosa central. En el estudio de Rivers et al. en sepsis grave la saturación venosa central era el parámetro clave diferenciador con el grupo control. Por extrapolación³⁹, un valor umbral óptimo sería $\geq 70\%$. La saturación venosa central se optimiza mediante el mantenimiento de un adecuado volumen intravascular, presión arterial y hematócrito, y en el caso de seguir siendo baja se debe recurrir a agentes vasoactivos³⁹.

El uso de cateterización de la arteria pulmonar mediante catéter de Swan-Ganz se ha preconizado durante años como un método exacto para la monitorización del aporte de fluidos. Permite la medición de parámetros como la saturación venosa mixta de O₂ (en sangre de la arteria pulmonar), el gasto cardíaco, la fracción de eyección del ventrículo derecho y la presión vascular intrapulmonar⁸². Sin embargo, se ha puesto en duda que mejore el pronóstico de los pacientes críticos. En un estudio aleatorizado inglés realizado en 1.014 pacientes críticos no se observó una menor mortalidad en pacientes con catéter frente a pacientes sin este⁸⁷. Tampoco se observaron ventajas en el manejo de daño pulmonar agudo frente a la medición de la PVC en un estudio con 1.000 pacientes⁸⁸. Esta falta de beneficio se ha observado en un metaanálisis de 13 estudios aleatorizados que incluían pacientes con fallo cardíaco, síndrome de dificultad respiratoria y sepsis⁸⁹. Las técnicas de termodilución a través de catéter en arteria pulmonar permiten el cálculo del volumen de llenado del corazón, del agua pulmonar extravascular (líquido presente en intersticio y alvéolos) y del volumen de sangre intratorácico, que pueden guiar la fluidoterapia^{90,91}. En pacientes con shock distributivo, el uso de fluidoterapia agresiva pretende aumentar la precarga cardíaca y con ello conseguir un aumento en el gasto cardíaco. En el pasado se medía la respuesta de parámetros hemodinámicos tomados mediante cateterización de arteria pulmonar a un bolus de fluidos. Se ha descrito que los cambios ejercidos por un aumento de la precarga en respuesta a medidas reversibles (como la elevación de las piernas [aumento del retorno venoso] o aplicación de una presión positiva en la ventilación mecánica) en el volumen sistólico predicen la respuesta del shock distributivo a fluidos⁹². Los cambios en el volumen sistólico se pueden determinar por ecocardiografía esofágica o mediante la medición de la variación de la presión del pulso arterial⁸². Para realizar el análisis de la presión de pulso se necesitan otros parámetros hemodinámicos, por lo que el paciente debe tener un catéter central con métodos de termodilución. Un ejemplo de ello es el método PiCCO⁹³. En un estudio prospectivo en 24 pacientes con PA necrosante

se compararon el índice de volumen sanguíneo intratorácico (IVSI) medido por el sistema PiCCO, la PVC y el hematócrito en la predicción del índice cardíaco y del índice de agua pulmonar extravascular⁹⁴. El IVSI fue el único que se correlacionó con el índice cardíaco y el índice de agua pulmonar extravascular. La PVC y el hematócrito predecían de forma muy deficiente la depleción de volumen. En otro estudio que incluía 28 pacientes con sepsis y 6 con PA grave se estudió la capacidad de predicción de los cambios producidos por la elevación de las piernas en el volumen sistólico determinado por ecocardiografía transesofágica, la presión de pulso en la arteria radial mediante catéter y la presión pico en arteria femoral mediante Doppler continuo⁹⁵. El estudio concluye que son parámetros precisos en la evaluación de la respuesta a fluidoterapia.

Conclusiones

La fluidoterapia inicial en la PA tiene como objetivos reponer las pérdidas producidas por el secuestro de fluidos y compensar una posible disminución en la resistencia vascular periférica, manteniendo la perfusión de los órganos. El secuestro de fluidos se asocia a peor pronóstico. Un hematócrito o urea (nitrógeno ureico en sangre) elevados al ingreso o que no disminuyen a las 24 h se asocian a peor pronóstico, pero no se ha demostrado que una fluidoterapia basada en estos parámetros mejore su curso clínico. No se ha demostrado que una pauta agresiva en todo paciente con PA mejore el pronóstico en términos de menor incidencia de fallo orgánico, complicaciones locales o mortalidad. Algunos estudios indican que una fluidoterapia excesivamente agresiva puede asociarse a peor pronóstico. Este debate coincide con otro más amplio a raíz de estudios recientes que cuestiona en general el uso de fluidoterapia agresiva en enfermedades agudas. Probablemente se debe detectar precozmente a aquellos pacientes con necesidades aumentadas de fluidos y dar una fluidoterapia ajustada a cada caso. Un estudio señala que el Ringer lactato podría mejorar el pronóstico de la PA, pero se necesita confirmar estos resultados. La mayor parte de pacientes no requiere una monitorización hemodinámica invasiva, pudiendo ser manejados mediante exploración física y analíticas seriadas.

Epílogo

Aunque no es posible dar una pauta de fluidos basada en la evidencia, para orientar al lector, en nuestra unidad, basándonos en nuestro estudio prospectivo¹¹, en un paciente sin hipotensión, sin signos de deshidratación, no hemoconcentrado, con urea y creatinina normal, y sin cumplir criterios de SRIS ni signos/antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva damos una fluidoterapia en las primeras 48 h de 3.000-3.500 ml (que incluye suero fisiológico como principal fluido, glucosado como fuente de energía y los fluidos incluidos en la medicación). Coincide con la mediana de fluidos administrados en el grupo de fluidoterapia no agresiva (que se asoció a mejor pronóstico) del metaanálisis de Haydock et al., que fue de 3.500 ml¹⁰. Recomendamos dar los fluidos mediante bomba de infusión, para garantizar su administración. En caso de sospecha por exploración física o analítica de bajo volumen circulante utilizamos bolus de

fisiológico (500-1.000 ml a pasar en 30-60 min, repetible hasta la estabilización del paciente). Se pueden utilizar las mismas pautas con Ringer lactato en lugar de suero fisiológico. Futuros estudios aleatorizados permitirán aclarar la fluidoterapia que permite mejorar la evolución de la PA (o no empeorarla).

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimiento

El autor quiere agradecer el apoyo y la eficiencia de Encarnación Aguilar y Rosa Trigueros, de la Biblioteca del Hospital General de Alicante.

Bibliografía

1. Foex BA. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation. *Emerg Med J.* 2003;20:316-8.
2. 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;103:104-10.
3. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2008;247:250-7.
4. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132:2022-44.
5. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2489-94.
6. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.
7. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:2142-50.
8. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology.* 2007;132:1127-51.
9. Navarro S, Amador J, Arguello L, Ayuso C, Boadas J, de Las HG, et al. Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the Treatment of Acute Pancreatitis. Consensus development conference. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:366-87.
10. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg.* 2013;257:182-8.
11. 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;106:1843-50.
12. 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;62:102-11.
13. Knoefel WT, Kollias N, Warshaw AL, Waldner H, Nishioka NS, Rattner DW. Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in the rat. *Surgery.* 1994;116:904-13.
14. Strate T, Mann O, Kleinhans H, Rusani S, Schneider C, Yekebas E, et al. Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30:254-9.

15. Bassi D, Kollias N, Fernandez-del CC, Foitzik T, Warshaw AL, Rattner DW. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 1994;179:257–63.
16. Borodin YI, Vasilyeva MB, Larionov PM, Astashov VV, Yankaite EV. Hemolymphomicrocirculatory bed of the pancreas during acute experimental pancreatitis. *Bull Exp Biol Med*. 2006;141:491–2.
17. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1070–6.
18. Bruno MJ, Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Levy P, Maravi-Poma E, et al. Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity: An International Multidisciplinary Consultation. *Ann Surg*. 2012;256:875–80.
19. Al-Bahrani AZ, Abid GH, Holt A, McCloy RF, Benson J, Eddleston J, et al. Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36:39–43.
20. De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg*. 2009;33:1128–33.
21. Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6:99–103.
22. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738–44.
23. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton Jr FD, Guenther A, Eagon PK, et al. Angiotensin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2287–92.
24. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Aparicio JR, Pico A, Perez-Mateo M. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*. 1999;19:15–20.
25. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de ME, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol*. 2006;6:206–9.
26. Shields CJ, Winter DC, Redmond HP. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:158–63.
27. Zhou MT, Chen CS, Chen BC, Zhang QY, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2094–9.
28. 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;25:497–504.
29. The third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-94) reference manuals and reports. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 1996.
30. Bossingham MJ, Carnell NS, Campbell WW. Water balance, hydration status, and fat-free mass hydration in younger and older adults. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1342–50.
31. Cox P. Insensible water loss and its assessment in adult patients: a review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31:771–6.
32. Lamke LO, Nilsson G, Reithner L. The influence of elevated body temperature on skin perspiration. *Acta Chir Scand*. 1980;146:81–4.
33. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1974;61:443–51.
34. Sauven P, Playforth MJ, Evans M, Pollock AV. Fluid sequestration: an early indicator of mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1986;73:799–800.
35. Beger HG, Bittner R, Buchler M, Hess W, Schmitz JE. Hemodynamic data pattern in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1986;90:74–9.
36. Cobo JC, Abraham E, Bland RD, Shoemaker WC. Sequential hemodynamic and oxygen transport abnormalities in patients with acute pancreatitis. *Surgery*. 1984;95:324–30.
37. Hilton AK, Bellomo R. Totem and taboo: fluids in sepsis. *Crit Care*. 2011;15:164.
38. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999;116:1354–9.
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
40. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2483–95.
41. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564–75.
42. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:107–15.
43. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238:641–8.
44. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130–4.
45. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:367–72.
46. Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1946–52.
47. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Diaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7018–23.
48. Gardner TB, Olenec CA, Chertoff JD, Mackenzie TA, Robertson DJ. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship. *Pancreas*. 2006;33:169–73.
49. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2081–5.
50. Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Hematocrit determination (HCT) as an early marker associated with necrotizing pancreatitis and organ failure. *Pancreas*. 2001;22:433–5.
51. Khan Z, Vlodos J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1973–7.
52. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137:129–35.
53. de-Madaria E, Martinez J, Perez-Mateo M. Dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011.

54. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002;2:104–7.
55. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:705–9.
56. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology*. 2009;9:770–6.
57. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: association with mortality and organ failure. *Pancreatology*. 2011;11:351–61.
58. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:169–73.
59. 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;123:1639–44.
60. 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;9:710–7.
61. Wu BU. Editorial: fluid resuscitation in acute pancreatitis: striking the right balance. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1851–2.
62. Du XJ, Hu WM, Xia Q, Huang ZW, Chen GY, Jin XD, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2011;40:1220–5.
63. Mao EQ, Tang YQ, Li L, Qin S, Wu J, Liu W, et al. Strategy of controlling fluid resuscitation for severe acute pancreatitis in acute phase. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2007;45:1331–4.
64. Klar E, Foitzik T, Buhr H, Messmer K, Herfarth C. Isovolemic hemodilution with dextran 60 as treatment of pancreatic ischemia in acute pancreatitis. Clinical practicability of an experimental concept. *Ann Surg*. 1993;217:369–74.
65. Reddy N, Wilcox CM, Tamhane A, Eloubeidi MA, Varadarajulu S. Protocol-based medical management of post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:385–92.
66. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:164–70.
67. Wall I, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. 2011;40:547–50.
68. Mole DJ, Hall A, McKeown D, Garden OJ, Parks RW. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2011;13:51–8.
69. Piper GL, Kaplan LJ. Fluid and electrolyte management for the surgical patient. *Surg Clin North Am*. 2012;92:189–205, vii.
70. Miller DJ. Sydney Ringer; physiological saline, calcium and the contraction of the heart. *J Physiol*. 2004;555 Pt 3:585–7.
71. Guidet B, Soni N, Della RG, Kozek S, Vallet B, Annane D, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*. 2010;14:325.
72. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008;101:141–50.
73. Noble MD, Romac J, Vigna SR, Liddle RA. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis. *Gut*. 2008;57:1566–71.
74. Bhoomagoud M, Jung T, Atladottir J, Kolodziej TR, Shugrue C, Chaudhuri A, et al. Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats. *Gastroenterology*. 2009;137:1083–92.
75. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2012;41:827–34.
76. Coelho AM, Jukemura J, Sampietre SN, Martins JO, Molan NA, Patzina RA, et al. Mechanisms of the beneficial effect of hypertonic saline solution in acute pancreatitis. *Shock*. 2010;34:502–7.
77. Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, Treat RC, Bessey PQ, Rue LW. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg*. 1995;221:543–54.
78. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (11):CD001208.
79. Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med*. 2008;8:1.
80. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:721–38.
81. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med*. 2012;40:2543–51.
82. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic monitoring in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23:149–69.
83. Trepte CJ, Bachmann KA, Stork JH, Friedheim TJ, Hinsch A, Goepfert MS, et al. The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2013;39:717–26.
84. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008;108:735–48.
85. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004;32:691–9.
86. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172–8.
87. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:472–7.
88. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213–24.
89. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005;294:1664–70.
90. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*. 2002;122:2080–6.
91. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000;26:180–7.
92. Michard F, Bousset S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:134–8.

93. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol.* 1993;74:2566–73.
94. Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von DS, et al. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med.* 2008;36:2348–54.
95. Preau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2010;38:819–25.