

Comparison of clinical outcomes between aggressive and non-aggressive intravenous hydration for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Xiu-Wei Li et al. Critical Care 2023; 27: 122

Kaya Hoener, Alberto Belenguer, Victoria Lobo, Miguel Ángel García 22 ABRIL 2023

PREGUNTAS PARA EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

A. ¿Son válidos los resultados de la revisión?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.....Sí

Un tema debe estar definido en términos de: P (población), I (intervención), O (resultados “outcomes” considerados)

Se incluyeron estudios en los que sus criterios PIO (población - intervención - resultados / outcomes) estaban claramente definidos

- P: adultos con pancreatitis aguda (PA) definida por 2/3 criterios de los definidos en el Simposio Internacional de Atlanta y la Clasificación revisada de Atlanta:
 - o Dolor abdominal sugestivo
 - o Actividad de amilasa o lipasa elevada al menos 3 veces > límite superior de normalidad
 - o Hallazgos de imagen clásicos en TC, RM o ecografía abdominal.

La gravedad de la PA se definió de acuerdo a esas 2 reuniones: NO GRAVES -LEVES (ausencia de fallo orgánico FO y complicaciones locales o sistémicas) o MODERADAMENTE GRAVES (FO transitorio o complicaciones locales o sistémicas)- y GRAVES (FO PERSISTENTE, que puede suponer mayor riesgo de mortalidad).

- I: reposición de fluidos (“resucitación”) agresiva, con SF o Ringer, definida de varias formas:
 - o Velocidad > 10 ml/kg/h como manejo inicial;
 - o Bolus de 20 ml/kg durante 2 horas, y posteriormente 2-3 ml/kg/h en las primeras 24 horas;
 - o Cristaloideos isotónicos a > 500 ml/h durante las primeras 12 - 24 horas;
 - o Si el ECA podía no reflejar la velocidad de infusión en su protocolo, pero la administración de cristaloideos debería ser > 4000 ml en las primeras 24 horas.

La intervención de comparación es la resucitación con fluidos no agresiva, definida de forma análoga:

- o Velocidad < 10 ml/kg/h
 - o Bolus de 10 ml/kg durante 2 horas, seguido de 1,5 ml/kg/h en las primeras 24 horas;
 - o Cristaloideos isotónicos a < 500 ml/h durante las primeras 12 - 24 horas;
 - o Si no se refleja la velocidad de infusión en el protocolo, la administración de cristaloideos debe ser < 4000 ml en las primeras 24 horas.
- O: PRIMARIO, mortalidad por cualquier causa.

SECUNDARIOS: tasa de mejoría clínica, medida con

- parámetros objetivos: descenso y tiempo de SIRS, descenso de hematocrito, BUN y creatinina desde el ingreso)
- parámetros subjetivos: descenso de dolor epigástrico (escala analógica visual VAS) y tolerancia a dieta oral en

primeras 48 horas en PA no grave

- cambios en scores APACHE II, SOFA, MOD en la PA grave
- complicaciones relacionadas con aporte de fluidos: síndrome compartimental abdominal, edema pulmonar /

periférico, cualquier signo de sobrecarga de volumen (aumento de peso rápido, ascitis incidental, ingurgitación yugular) según guías clínicas previas;

- sepsis; fallo respiratorio agudo; fallo renal agudo; necrosis pancreática; SIRS que desaparece o persiste > 48 horas, FO persistente (> 48 horas) según la clasificación revisada de Atlanta, días totales de hospitalización.

Las características de los estudios incluidos (1er autor, país, periodo de estudio, gravedad, edad media, sexo, tamaño poblacional N, descripción de estrategias agresiva y no agresiva, si se hace fluidoterapia guiada por objetivos y aporte de fluidos con ambas estrategias durante el 1er día) se describen en la tabla 1.

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?.....Sí

El mejor tipo de estudios es el que: se dirige a la pregunta objeto de la revisión, y tiene un diseño apropiado para la pregunta.

Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para realizar esta revisión sistemática / metaanálisis (RS/MA).

La estrategia de búsqueda se desarrolló por un investigador experimentado en MBE junto con un bibliotecario experimentado veterano (senior librarian). Las palabras clave de búsqueda usadas fueron, entre otras, "acute pancreatitis", "normal saline" y "lactated Ringer's solution". La estrategia de búsqueda usada en PUBMED es: población (AZUL) AND intervención (ROJO) AND tipo de estudio (VERDE)

Appendix Table 2. Search strategy	
Pubmed	("pancreatitis"(MeSH Terms) OR "pancreatitis"(All Fields) OR ("acute"(All Fields) AND "pancreatitis"(All Fields)) OR "acute pancreatitis"(All Fields)) AND "saline solution"(MeSH Terms) OR ("saline"(All Fields) AND "solution"(All Fields)) OR "saline solution"(All Fields) OR ("normal"(All Fields) AND "saline"(All Fields)) OR "normal saline"(All Fields) OR ("ringer s lactate"(MeSH Terms) OR ("ringer s"(All Fields) AND "lactate"(All Fields)) OR "ringer s lactate"(All Fields) OR ("ringer s"(All Fields) AND "lactate"(All Fields) AND "solution"(All Fields)) OR "ringer s lactate solution"(All Fields)) OR ("ringer s lactate"(MeSH Terms) OR ("ringer s"(All Fields) AND "lactate"(All Fields)) OR "ringer s lactate"(All Fields) OR ("lactated"(All Fields) AND "ringer s"(All Fields) AND "solution"(All Fields)) OR "lactated ringer s solution"(All Fields))) AND "Randomized Controlled Trial"(Publication Type)
Embase	('acute pancreatitis'/exp OR 'acute pancreatitis' OR

Preguntas de detalle

3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?.....Sí

Busca: ¿qué bases de datos bibliográficas se han usado? ¿seguimiento de referencias? ¿contacto personal con expertos? ¿búsqueda también de estudios no publicados? ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

Se realizó búsqueda en PUBMED, EMBASE y la COCHRANE LIBRARY desde la databate inception (inicio de la base de datos) hasta el 23 NOV 2022, sin limitación de idiomas, para identificar ECA relevantes.

Para hacer la búsqueda más amplia, se revisaron manualmente las reference lists (listas de citas bibliográficas) de los estudios incluidos, estudios de revisión previos y guías clínicas publicadas sobre la pancreatitis aguda. También cita que revisa estudios no publicados (quizá por enlaces similares a CLINICALTRIALS.GOV). No aclara si realiza consultas con expertos ni hace la, cada vez más obligada, consulta con bases de datos chinas (algo sorprendente, siendo los autores de la RS chinos).

4. ¿Los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?Sí

Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar el resultado de los estudios.

Se ha usado la herramienta Risk of Bias (ROB) tool 2.0 del programa REVIEW MANAGER (REVMAN version 3.0) para valorar la calidad de los estudios incluidos. Los dominios críticos valorados fueron: proceso de aleatorización, desviación de las intervenciones proyectadas, datos perdidos (missing) de los resultados, medida del resultado, selección del resultado reportado y sesgo global.

Todos los apartados se evaluaron por pares (peer-review) con la opinión del autor senior para desempatar en caso de desacuerdo entre los 2 anteriores.

Se descartan los estudios observacionales, incluidos en otras RA/MA previos, para intentar incluir sólo “la mejor evidencia disponible”.

5. Si se han combinado los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo?.....Sí

Considera si: los resultados de los estudios eran similares entre sí; los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados; están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

En previsión de la heterogeneidad de los hallazgos (gravedad de episodios de PA, origen geográfico, etc) se planea hacer MA con el modelo de efectos aleatorios (en los gráficos indica el método M-H, de Mantel-Haenzel). Se hicieron cálculos globales y separados para PA graves y no graves. Se valora la heterogeneidad de forma numérica con el estadístico I^2 . Se propuso valorar el sesgo de publicación con el gráfico de chimenea (funnel plot) si se incluyeron al menos 10 ECA en el MA (DESCONOCER POR QUÉ PONE ESTE LÍMITE). Nos dirige a una cita que se titula “Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy” de la revista BRITISH JOURNAL OF SURGERY!!!!) que parece una revisión del tema, más que un artículo sobre metodología de la investigación; ¿se referirá al BMJ de Guyatt de 2008, de la cita siguiente # 46, que se refiere al sistema GRADE?

Se plantea análisis de subgrupos en función del país de origen del estudio (asiático frente a no asiático) y edad media o mediana (< o > 50 años). También se realizaron análisis de sensibilidad en los que se incluyeron sólo estudios en los que se usó una terapia dirigida a la consecución de objetivos (goal-directed fluid therapy) clínicos y bioquímicos (FC, TA media, PVC, volumen urinario, niveles de BUN y hematocrito).

B. ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)

7. ¿Cuán precisos son los resultados?

Busca o calcula los intervalos de confianza.

Se extrajeron datos de cada estudio incluido en la RS/MA: primer autor, año de publicación, periodo de estudio, participantes (edad media, sexos, SIRS y BUN al ingreso) e intervenciones realizadas. Para valorar variables discretas se extrajo el número de eventos, y en variables continuas se extrajo media y desviación estándar (DE); en estudios que no reflejaban la DE se imputó una DE con un “enfoque de coeficiente de correlación”. Se calculó el riesgo relativo (RR, cociente de probabilidades o riesgos en cada rama de tratamiento) para las variables cualitativas, y la diferencia estandarizada de medias para variables continuas.

Se obtuvieron 239 registros (estudios) de las distintas bases de datos y 7 de las listas de referencia de estudios obtenidos, estudios de revisión y guías clínicas publicadas. FLOWCHART, con motivos de exclusión de los distintos estudios.

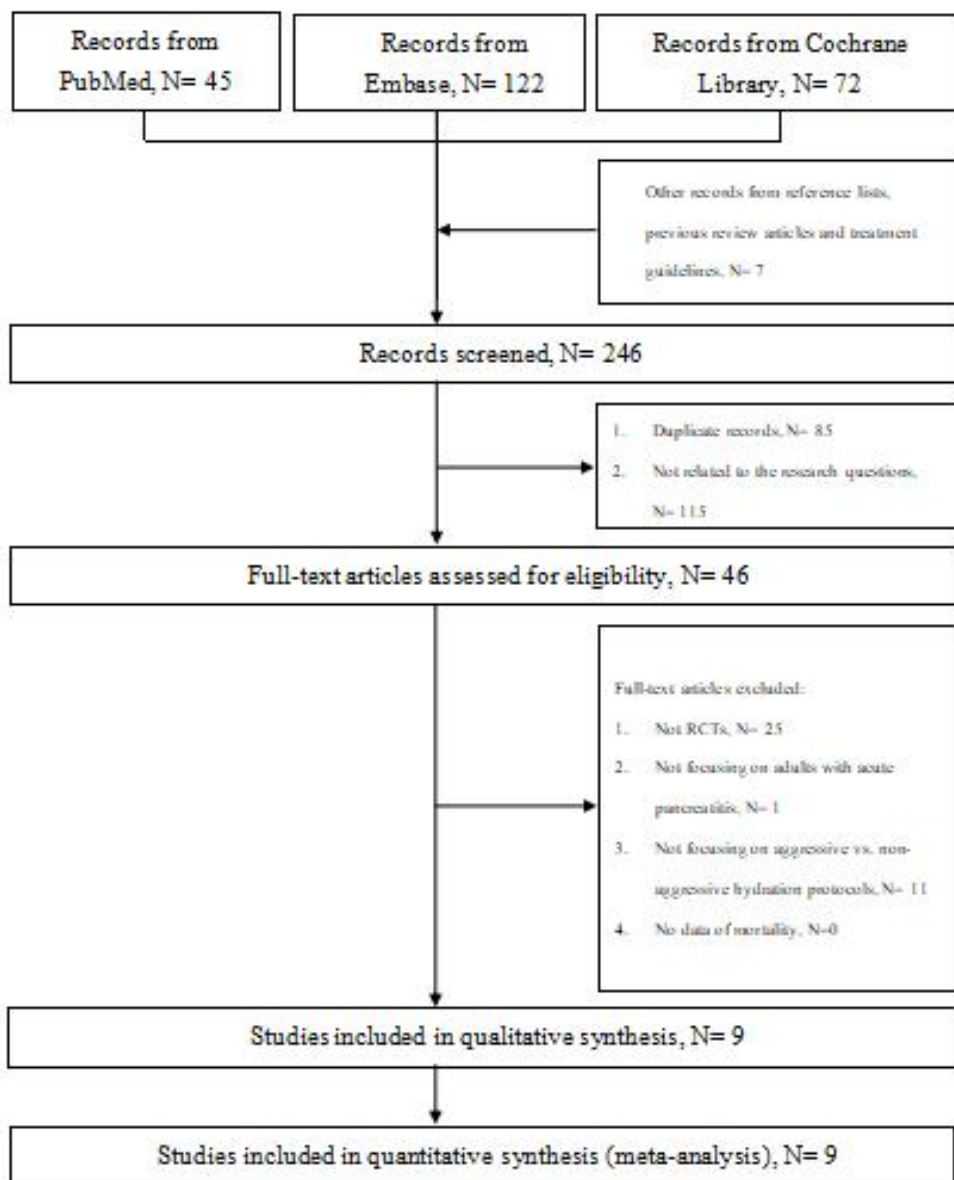
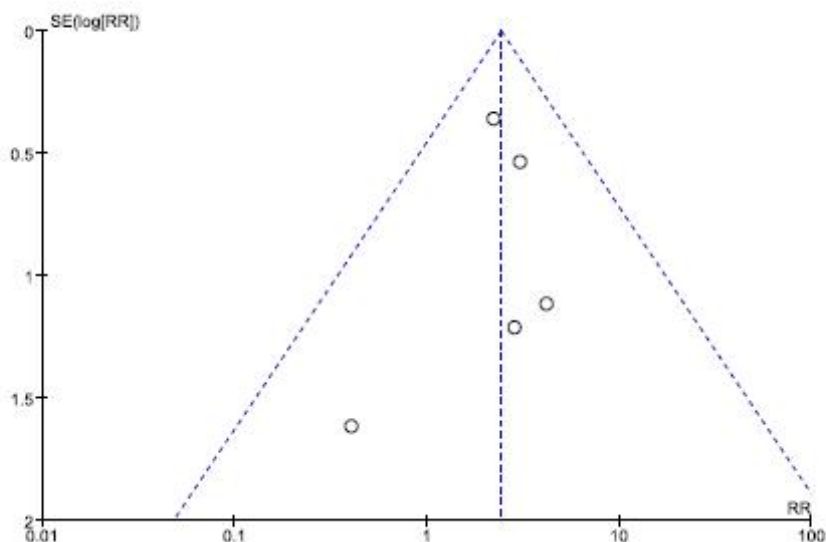


Tabla 1. Finalmente se incluyeron 9 ECA (2 con PA graves, y 7 con PA no graves) con N = 953 pacientes. Los 2 estudios de PA se desarrollaron en China (desarrollados entre 2001 y 2007, y entre 2006 y 2008), mientras que los de PA no grave se desarrollaron en China, Tailandia, México, Italia, España, India y EEUU (y algo más próximos en el tiempo, entre 2013 y 2021). Los volúmenes aportados en las primeras 24 horas fueron entre 3618 - 6855 ml en el grupo de resucitación agresiva y 2795-5841 ml en grupo de resucitación no agresiva.

Sólo 1 ECA tuvo bajo riesgo de sesgo en todos los dominios de la herramienta de valoración del ROB, y los otros 8 tuvieron un riesgo de sesgo no bajo (con “algunas dudas” o “alto riesgo de sesgo” en al menos un dominio). Las causas más frecuentes de sesgo fueron un proceso de aleatorización no claro y la posibilidad de sesgo de reporte selectivo de resultados.

Hay pocos estudios encontrados con resultados en mortalidad, por lo que no tiene sentido realizar un gráfico de funnel plot para valorar el sesgo de publicación. Quedaría algo así, sin estimaciones suficientes para valorar asimetría en ese gráfico.



RESULTADO PRIMARIO. MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA. Figura 1. El riesgo de mortalidad está aumentado en el grupo de resucitación agresiva: RR 2,42 (IC 95% 1,41 - 4,17). El riesgo de muerte es de 3,2% (16/497) en reposición no agresiva y 7,9% (36/456) en el grupo de reposición agresiva, se puede calcular “de forma orientativa” con la calculadora de CASPe de ensayos clínicos una RAR 4,7% y el número necesario para hacer daño (NNH, análogo al NNT pero referido a producir 1 “daño”) de 21 (13-56): en 21 pacientes, o 13 en el peor de los casos, tratados con fluidoterapia agresiva podemos encontrarnos con 1 muerte!!!

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	497	456
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	16	36
Pacientes evaluados	497	456
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	3,2%	1,7% a 4,8%
RA experimental	7,9%	5,4% a 10,4%
RR	2,45	1,38 a 4,36
RRR	145,2%	38,0% a 335,8%
RAR	4,7%	1,8% a 7,6%
NNT	21	13 a 56
OR	2,58	1,41 a 4,71

El resultado es similar en estudios con PA grave y no grave, pero llega a ser significativo en las primeras -RR 2,45 (1,37-4,4)- y no llega a serlo en las segundas -RR 2,42 (0,54 - 9,44)-. El riesgo de muerte en pacientes con PA graves con fluidoterapia agresiva es 32,6% (30/92) y 13,1% (13/99) en pacientes con PA grave con fluidoterapia estándar, con RAR 19,5% y NNH 5 (3-13): en 5, o incluso 3 pacientes en el peor de los casos, la fluidoterapia agresiva se acompaña de una muerte más que si optáramos por fluidoterapia estándar.

RESULTADOS SECUNDARIOS.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA FLUIDOTERAPIA. Son mayores en la fluidoterapia agresiva, 51/250, 20,4% que en fluidoterapia estándar, 21/267, 7,9%, con RR 2,49 (IC 95% 1,65 - 3,75) y RAR 12,5% con NNH estimado 8 (5-15). Sólo se disponen de 2 estudios en los que se haya valorado este resultado, 1 en PA grave y 1 en PA no grave.

PARA LAS RESTANTES VARIABLES MEDIDAS, LOS RESULTADOS FUERON mayoritariamente orientadas a peores resultados con la fluidoterapia agresiva.

- mejoría clínica: sin diferencias: RR 1,20 (0,63-2,29), 2 ECAs, N=104 pacientes
- ningún estudio aportó datos de scores SOFA o MOD
- APACHE-II: mayor aumento en tratamiento con fluidoterapia agresiva en 2 ECAs con PA grave: diferencia ponderada de media 3,31 (1,79-4,84)
- riesgo aumentado de sepsis en grupo fluidoterapia agresiva, que sólo es significativo en las PA graves RR 1,44 (1,15-1,80)
- riesgo aumentado de fallo respiratorio en el grupo de fluidoterapia agresiva: RR 1,49 (1,18-1,89) (1 estudio de PA grave sí encontró mayor riesgo, RR 1,45 (1,14-1,85) y no lo demuestran 2 estudios con PA no graves)
- no se reportan datos sobre fallo renal agudo, necrosis pancreática, SIRS que mejora en las primeras 48 horas o que persiste > 48 horas, o FO persistente.
- no hay diferencias en el grupo de PA no graves entre la fluidoterapia agresiva o no agresiva en relación al fallo renal, necrosis pancreática, SIRS que mejora en las primeras 48 horas o que persiste más allá de esas 48 horas, o FO persistente.
- tampoco se observaron cambios significativos en el hematocrito o BUN en las primeras 48 horas.
- análisis de subgrupos: en la comparación de países de origen asiático, las PA graves tuvieron mayor mortalidad si fueron tratadas con fluidoterapia agresiva, y con resultados poco concluyentes en tratados con fluidoterapia no agresiva.
- análisis de sensibilidad: de los 9 estudios incluidos en el MA, 7 fueron protocolos dirigidos por consecución de objetivos (goal-directed), 2 con PA grave y 5 con PA no graves. También en ese caso se observa mayor riesgo de mortalidad en PA graves tratados con fluidoterapia agresiva, y de complicaciones en relación a fluidos en los pacientes tratados con fluidoterapia agresiva en pacientes con PA grave y no grave.

C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?.....NO SÉ

Considera si: los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área; tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

Las PA graves que se tratan en UCI suponen un porcentaje bajo del total de pacientes incluidos en la RS/MA, aunque siempre hace el análisis partido en función de la gravedad del paciente. Hay un porcentaje muy bajo de pacientes occidentales. Y se trata de protocolos de manejo de PA presumiblemente heterogéneos.

9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?.....SÍ

La causa principal de las PA no quedan reflejadas en las características de cada estudio. En nuestro medio las más frecuentes son las alcohólicas y por litiasis biliar. Las pancreatitis incluidas en este estudio, muchas en China y países asiáticos, pueden tener un origen distinto.

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?.....SÍ

Aunque no esté planeado en la revisión, ¿qué opinas?

Dos revisores independientes valoraron la CERTAINTY OF EVIDENCE (la certeza/validez de las pruebas) según los criterios GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se describe un riesgo elevado de sesgo y los imprecisos resultados por el pequeño tamaño muestral de los ECA incluidos, por lo que la validez de las pruebas son bajas o muy bajas. También podemos hacer una lectura complementaria: hasta esta RS/MA algunas guías clínicas seguían proponiendo un enfoque de fluidoterapia agresiva para las primeras 24 horas de una PA grave; a la vista de este trabajo, de las pruebas de mejor calidad conseguidas, se debería dejar de promover ese enfoque agresivo en la atención inicial de la PA grave. Se citan trabajos de los últimos 15 años sobre la terapia dirigida por objetivos “relativamente estáticos” (FC, TA media, PVC, Volumen de orina,

BUN, hematocrito), pero no parecen haberse llevado a cabo trabajos con fluidoterapia apoyada en objetivos aparentemente más fisiológicos y dinámicos, obtenidos por monitorización invasiva (variación de volumen sistólico VVS, índice cardiaco, etc).

La fluidoterapia es una parte del tratamiento necesaria en estos pacientes que no es cara. El manejo de estos enfermos con un uso de fluidos puede suponer pequeños beneficios económicos. Pero si es una opción es peor, más dañina, y algo más cara, podemos considerarla no dominante, sino dominada: preferimos la opción de fluidoterapia no agresiva.