



WATERFALL TRIAL: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO MULTICÉNTRICO INTERNACIONAL SOBRE FLUIDOTERAPIA PRECOZ BASADA EN METAS AGRESIVA FRENTE A MODERADA EN PANCREATITIS AGUDA

E. de-Madaria^{1,2}, J.L. Buxbaum³, P. Maisonneuve⁴, A. García García de Paredes⁵, P. Zapater⁶, L. Guilbert¹, A. Vailló-Rocamora¹, M.Á. Rodríguez Gandía⁵, J. Donate Ortega⁵, E.E. Lozada Hernández⁷, A.J. Ramón Collazo Moreno⁷, A. Lira Aguilar⁸, L.P. Llovet⁸, R. Mehta⁹, R. Tandel⁹, P. Navarro Cortes¹⁰, A.M. Sánchez Pardo¹⁰, C. Sánchez-Marin¹¹, M. Cobreros del Caz¹¹, I. Fernández Cabrera¹², F. Casals-Seoane¹³, D. Casas Deza¹⁴, E. Lauret-Braña¹⁵, E. Martí-Marqués¹⁶, L.M. Camacho-Montaño¹⁷, V. Ubieta¹⁸, M. Ganuza¹⁸ y F. Bolado¹⁸

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. ²Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche. ³Division of Gastroenterology, University of Southern California, Los Angeles, Estados Unidos. ⁴Istituto Europeo di Oncologia Biblioteca IRCCS, Milan, Italia. ⁵Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. ⁶Farmacología clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. ⁷General Surgery Service, Department of Diseases of the Digestive Tract, Regional Hospital of High Specialty of Bajío, León-Guanajuato, México. ⁸Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. ⁹SIDS Hospital and Research Centre, Surat, India. ¹⁰Departament of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario de Valencia. ¹¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander. ¹²Gastroenterology Department, Hospital Dr. Negrín, Gran Canaria. ¹³Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid. ¹⁴Digestive Diseases Service, University Hospital Miguel Servet & Health Research Institute of Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. ¹⁵Department of Gastroenterology, Central de Asturias University Hospital, Oviedo. ¹⁶Gastroenterology Department, Lucus Augusti University Hospital, Lugo. ¹⁷Gastroenterology Department, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz. ¹⁸Digestive Department, University Hospital of Navarra, Pamplona.

Resumen

Introducción: La fluidoterapia agresiva (FTA) se recomienda en el tratamiento de la pancreatitis aguda (PA). Sin embargo, la evidencia a favor es escasa. Nuestro objetivo fue comparar los resultados y la seguridad de una FTA frente a moderada (FTM) en PA.

Métodos: Pacientes con PA de 18 centros en 4 países fueron aleatorizados a FTA o FTM. La FTA consistió en un bolus de solución Ringer Lactato (RL) de 20 ml/kg en 2 h seguido de 3 ml/kg h; la FTM consistió en un bolus de RL de 10 ml/kg en caso de hipovolemia o ningún bolus en pacientes con normovolemia, seguido de 1,5 ml/kg h. Los pacientes fueron evaluados a las 3, 12, 24, 48 y 72h, ajustándose la fluidoterapia al estado clínico del paciente (véase <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00440>). El *endpoint* principal fue el desarrollo de PA moderada o grave. La principal variable de seguridad fue el desarrollo de sobrecarga de fluidos. La percepción de los síntomas de PA de los pacientes se registró mediante la puntuación PAN-PROMISE. El tamaño de la muestra fue 744 con un análisis intermedio planificado después del reclutamiento de 248

pacientes.

Resultados: Se incluyeron 249 pacientes en este análisis intermedio. Las características basales fueron similares. Los pacientes asignados a FTA recibieron una mediana [rango intercuartílico] de 7,7 [6,4-9,8] L de RL frente a 5,4 [3,6-6,8] para FTM ($p < 0,01$). La FTA resultó en una sobrecarga de fluidos significativamente mayor y a mayor estancia (tabla). FTA no se asoció con mejores resultados e incluso hubo una tendencia no significativa a mayor incidencia de fallo orgánico persistente, necrosis y puntuaciones PAN-PROMISE más altas (tabla).

Variables		Fluidoterapia agresiva	Fluidoterapia moderada	p
N		122	127	
Variables de seguridad		N (%)		
Sobrecarga de fluidos		25 (20,5)	9 (7,1)	0,002
Pruebas de imagen o cateterismo sugestivos de sobrecarga de fluidos		13 (10,7)	7 (5,5)	0,135
Síntomas de sobrecarga de fluidos		22 (18,0)	10 (7,9)	0,017
Signos de sobrecarga de fluidos		32 (26,2)	14 (11,0)	0,002
Variables de eficacia		Mediana [rango intercuartílico]		
Estancia hospitalaria		6 [4-8]	5 [3-7]	0,018
Puntuación PAN-PROMISE	12h	23 [12-35]	18 [10-31]	0,056
	24h	17 [6-27]	13 [6-23]	0,125
	48h	10 [4-24]	8 [2-18]	0,076
	72h	7 [2-19]	5 [2-15]	0,328
		N (%)		
Pancreatitis aguda moderada a grave		27 (22,1)	22 (17,3)	0,340
Necesidad de ingreso en UCI		8 (6,6)	3 (2,4)	0,107
Fallo orgánico (todos los tipos)		9 (7,4)	5 (3,9)	0,239
Fallo orgánico persistente		8 (6,6)	2 (1,6)	0,056
Shock		5 (4,1)	1 (0,8)	0,114
Fallo respiratorio		9 (7,4)	3 (2,4)	0,065
Fallo renal		4 (3,3)	3 (2,4)	0,718
Cualquier complicación local		25 (20,5)	21 (16,5)	0,421
Necrosis pancreática o peripancreática		17 (13,9)	9 (7,1)	0,077
Infección de necrosis		5 (4,1)	3 (2,4)	0,493
Necesidad de tratamiento invasivo de colecciones		11 (9,0)	5 (3,9)	0,102
Necesidad de soporte nutricional (enteral y/o parenteral)		7 (5,7)	5 (3,9)	0,507
Mortalidad		4 (3,3)	1 (0,8)	0,206

Conclusiones: El análisis intermedio de este ensayo aleatorizado multicéntrico indica que la

fluidoterapia agresiva se asocia con un aumento de la sobrecarga de fluidos y a una hospitalización más prolongada sin mejoría en la evolución clínica de la pancreatitis. La diferencia en los resultados de seguridad motivó el cese del ensayo.