



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.