



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

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

E. de-Madaria<sup>1,2</sup>, J.L. Buxbaum<sup>3</sup>, P. Maisonneuve<sup>4</sup>, A. García García de Paredes<sup>5</sup>, P. Zapater<sup>6</sup>, L. Guilabert<sup>1</sup>, A. Vaillo-Rocamora<sup>1</sup>, M.Á. Rodríguez Gandía<sup>5</sup>, J. Donate Ortega<sup>5</sup>, E.E. Lozada Hernández<sup>7</sup>, A.J. Ramón Collazo Moreno<sup>7</sup>, A. Lira Aguilar<sup>8</sup>, L.P. Llovet<sup>8</sup>, R. Mehta<sup>9</sup>, R. Tandet<sup>9</sup>, P. Navarro Cortes<sup>10</sup>, A.M. Sánchez Pardo<sup>10</sup>, C. Sánchez-Marín<sup>11</sup>, M. Cobreros del Caz<sup>11</sup>, I. Fernández Cabrera<sup>12</sup>, F. Casals-Seoane<sup>13</sup>, D. Casas Deza<sup>14</sup>, E. Lauret-Brañal<sup>15</sup>, E. Martí-Marqués<sup>16</sup>, L.M. Camacho-Montañó<sup>17</sup>, V. Ubieto<sup>18</sup>, M. Ganuza<sup>18</sup> y F. Bolado<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, University of Southern California, Los Angeles, Estados Unidos. <sup>4</sup>Istituto Europeo di Oncologia Biblioteca IRCCS, Milan, Italia. <sup>5</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. <sup>6</sup>Farmacología clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. <sup>7</sup>General Surgery Service, Department of Diseases of the Digestive Tract, Regional Hospital of High Specialty of Bajío, León-Guanajuato, México. <sup>8</sup>Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. <sup>9</sup>SIDS Hospital and Research Centre, Surat, India. <sup>10</sup>Departament of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>11</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander. <sup>12</sup>Gastroenterology Department, Hospital Dr. Negrín, Gran Canaria. <sup>13</sup>Gastroenterology 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. <sup>14</sup>Digestive Diseases Service, University Hospital Miguel Servet & Health Research Institute of Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. <sup>15</sup>Department of Gastroenterology, Central de Asturias University Hospital, Oviedo. <sup>16</sup>Gastroenterology Department, Lucus Augusti University Hospital, Lugo. <sup>17</sup>Gastroenterology Department, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz. <sup>18</sup>Digestive 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 (%)			
<b>Sobrecarga de fluidos</b>	<b>25 (20,5)</b>	<b>9 (7,1)</b>	<b>0,002</b>	
Pruebas de imagen o cateterismo sugestivos de sobrecarga de fluidos	13 (10,7)	7 (5,5)	0,135	
<b>Síntomas de sobrecarga de fluidos</b>	<b>22 (18,0)</b>	<b>10 (7,9)</b>	<b>0,017</b>	
<b>Signos de sobrecarga de fluidos</b>	<b>32 (26,2)</b>	<b>14 (11,0)</b>	<b>0,002</b>	
Variables de eficacia	Mediana [rango intercuartílico]			
<b>Estancia hospitalaria</b>	<b>6 [4-8]</b>	<b>5 [3-7]</b>	<b>0,018</b>	
Puntuación PAN-PROMISE	12h 24h 48h 72h	23 [12-35] 17 [6-27] 10 [4-24] 7 [2-19]	18 [10-31] 13 [6-23] 8 [2-18] 5 [2-15]	0,056 0,125 0,076 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.