



Efecto de fluidoterapia agresiva frente a fluidoterapia basada en metas en la fase precoz de la pancreatitis aguda: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico

Effect of **weight-based aggressive** versus **goal-directed fluid resuscitation** in the **early phase of acute pancreatitis**, a multicenter randomized-controlled trial (the WATERFALL trial)

VERSIÓN PRELIMINAR, ESTUDIO EN PROCESO DE DISEÑO 03-01-2019

Resumen (máximo 250 palabras)

La pancreatitis aguda (PA) no tiene un tratamiento específico, su manejo está basado en el tratamiento de soporte. Se ha atribuido a la fluidoterapia agresiva precoz un efecto beneficioso en la evolución de esta enfermedad. Por otro lado, la mayor parte de pacientes con PA sigue un curso leve, y exponerlos a una sobrecarga de fluidos podría tener consecuencias negativas. Proponemos un ensayo clínico aleatorizado abierto multicéntrico en el que se compara una pauta de fluidoterapia agresiva con una más restrictiva y ajustada a metas, en una variable clínicamente relevante: desarrollo de pancreatitis aguda moderada o grave (caracterizada por complicaciones locales, reagudización de comorbilidad previa o fallo orgánico). La pauta agresiva consiste en un bolo de Ringer Lactato (RL) 20 ml/kg en 1 hora + infusión RL 2,5 ml/kg/h durante las primeras 24h. La pauta basada en metas consiste en bolo RL 15 ml/kg + infusión RL 1,5 ml/kg/h en pacientes con sospecha de hipovolemia e infusión de RL 1 ml/Kg/h sin bolo previo en caso contrario (ver protocolos detallados). Todos los pacientes recibirán 1L de glucosado 10% al día en Y con el RL. Cálculo muestral: la frecuencia de PA moderada a grave es 33%, queremos detectar una disminución del 10% en su incidencia, con error tipo 1 de 0,05, tipo II de 0,20 se precisan 350 pacientes por grupo (700 pacientes), con una tasa de pérdidas de seguimiento del 10% (aproximación del arcoseno). Objetivos secundarios: efectos secundarios de fluidoterapia, incidencia de PA necrosante, colecciones, fallo orgánico, días de ingreso en planta/ UCI y mortalidad

Antecedentes del tema

La pancreatitis aguda (PA) es la 3ª causa de ingreso hospitalario por enfermedad digestiva (1). Mientras en dos tercios de los pacientes el curso es leve, la morbilidad se concentra en un tercio de los casos, siendo la mortalidad global de un 3-4% (2). El objetivo ideal del tratamiento en la fase precoz es conseguir que aumente la proporción de casos de curso leve, a costa de una menor incidencia de PA moderada a grave. Desafortunadamente no se dispone de medidas específicas que hayan demostrado eficacia, por lo que el manejo de la PA durante los primeros días de evolución se basa en el tratamiento de soporte. Desde hace 2 décadas (3) se ha atribuido a la fluidoterapia agresiva precoz un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con PA. Se ha



postulado que la hemodilución mejora el aporte de sangre al tejido pancreático en fases precoces, evitando la necrosis del parénquima, que a su vez se asocia a una mayor morbi-mortalidad (3). En un ensayo clínico abierto reciente en 60 pacientes (4) se comparó una pauta agresiva frente a una pauta menos agresiva. Se describió que los pacientes con la pauta agresiva tuvieron una mejoría clínica más rápida. Se ha criticado que este estudio usaba una variable de resultado principal (mejoría clínica) que era muy dependiente de parámetros relacionados con hemodilución (creatinina, nitrógeno ureico en sangre y hematocrito), por lo que en realidad se detectaba mayor hemodilución en pacientes que recibían más fluidos, véase nuestra carta al Editor (5). Varios estudios observacionales de nuestro grupo (6, 7) y dos ensayos clínicos abiertos (8, 9) sugieren que la fluidoterapia agresiva tiene un efecto nulo (7) o incluso perjudicial (6, 8, 9). El problema es que los ensayos clínicos tenían deficiencias en su diseño (10), y se centraban en pacientes con PA grave establecida, con lo que no aclaran el protocolo general de actuación. La pauta basada en metas (early goal-directed therapy) no ha mostrado beneficios en el único ensayo publicado, dado que el estudio reclutó un número de pacientes escaso, insuficiente para cumplir con el cálculo de tamaño muestral previo (11). Proponemos un ensayo clínico abierto multicéntrico promovido por AEG y AESPANC con el objetivo de valorar en pacientes con PA una pauta de fluidoterapia agresiva precoz, frente a una pauta basada en las necesidades del paciente y más restrictiva, en variables clínicamente relevantes. Los datos que aportaría serían de máxima aplicabilidad al manejo de la pancreatitis en la práctica clínica real.

Bibliografía más relevante

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2018.
2. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-Lopez C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antonana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2018.
3. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2130-4.
4. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, Jani N, Lane C, Mwendela D, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):797-803.
5. de-Madaria E, Martinez JF, Aparicio JR, Lluís F. Aggressive Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis: In Aqua Sanitas? *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1617-8.
6. 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(10):1843-50.
7. Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, Rey-Riveiro M, Faghieh M, Koutroumpakis E, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(4):491-8.



AESPANC

8. 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(2):169-73.
9. 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(13):1639-44.
10. de-Madaria E, Garg PK. Fluid therapy in acute pancreatitis - aggressive or adequate? Time for reappraisal. *Pancreatology*. 2014;14(6):433-5.
11. 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(8):710-7 e1.
12. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):303-7 e1.
13. 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(1):102-11.

Experiencia del investigador y del centro sobre el tema

El grupo de investigación en pancreatología de Alicante lleva 3 décadas dedicado a la investigación en PA. El investigador principal ha publicado 52 artículos sobre pancreatitis indexados en Pubmed (ver <https://bit.ly/2G83hM4>), siendo el primer o último firmante en 34 de ellos. Desde 2011 la principal línea de trabajo de nuestro grupo ha sido la fluidoterapia en PA. Hemos publicado dos estudio retrospectivos multicéntricos internacionales en el que describíamos los factores asociados a secuestro de fluidos en PA (de-Madaria et al, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014), y comprobábamos que la fluidoterapia agresiva en urgencias no tenía un impacto importante en la PA (Singh & de-Madaria, *UEG journal* 2017), un estudio de cohortes prospectivo en el que describíamos que la fluidoterapia agresiva se asociaba a peor evolución (de-Madaria, *Am J Gastroenterol* 2011), un ensayo clínico aleatorizado triple ciego complementado con estudios in vitro en el que demostrábamos que el Ringer Lactato tiene propiedades antiinflamatorias en la PA (de-Madaria et al, *UEG journal* 2018). Además, hemos escrito un editorial en una revista internacional comentando el tema de la fluidoterapia en pancreatitis (de-Madaria & Garg, *Pancreatology* 2014). El presente estudio supondría el paso más importante de una línea desarrollada a lo largo de más de 8 años: la importancia clínica real de la fluidoterapia en un ensayo clínico multicéntrico a gran escala. Nuestro grupo tiene experiencia en ensayos clínicos colaborativos a escala nacional sin participación de industria farmacéutica y basados en sociedades científicas (estudio SIMBA de AEG y AESPANC, comparación de simvastatina vs placebo en la prevención de episodios de pancreatitis aguda recurrente, más de 20 centros españoles, en fase de reclutamiento). También tenemos experiencia en promover grandes estudios colaborativos internacionales (estudio PROMISE de AEG y AESPANC, 29 centros de 15 países, (véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03650062>), cuyo abstract ha sido enviado a congreso AEG 2019).



Hipótesis de trabajo y objetivos

La fluidoterapia agresiva se asocia a una mejor evolución de la pancreatitis aguda.

Objetivo principal: valorar el impacto de una fluidoterapia agresiva en la incidencia de pancreatitis aguda moderada a grave.

Objetivos secundarios: valorar la seguridad de una pauta agresiva de fluidos (disnea, semiología de sobrecarga pulmonar de fluidos, derrame pleural, edema agudo de pulmón); valorar su efecto en las complicaciones de la PA: necrosis, colecciones, fallo orgánico, mortalidad; valorar estancia hospitalaria y en UCI.

Material y métodos detallados con explicación razonada de los métodos estadísticos a utilizar

Diseño: ensayo clínico aleatorizado abierto multicéntrico comparando una pauta agresiva de fluidoterapia frente a una más restrictiva y basada en metas. El estudio estará promovido por el grupo de páncreas de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y por la Asociación Española de Pancreatología (AESPANC).

Población a estudio: pacientes con PA.

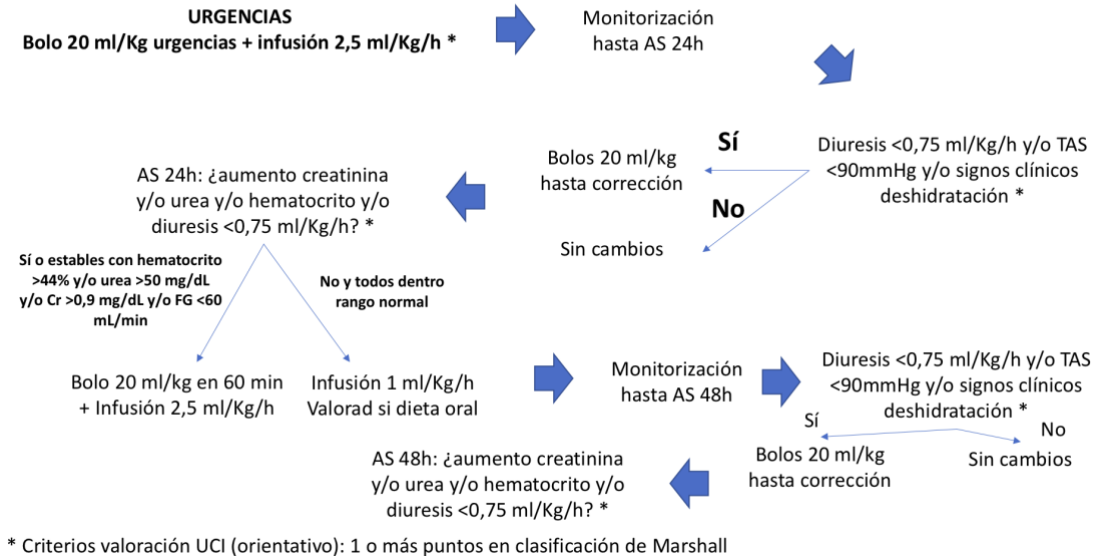
Criterios de inclusión: pacientes con ≥ 18 años hospitalizados por PA diagnosticada de acuerdo a los criterios de la clasificación revisada de Atlanta (13) en los centros participantes.

Criterios de exclusión: Hipertensión arterial de difícil manejo. Historia de insuficiencia cardíaca. Patología respiratoria o cardíaca asociada a disnea de reposo o de esfuerzos leves-moderados. Hipo o hipernatremia. Hiperpotasemia. Insuficiencia renal crónica. Fallo orgánico al ingreso definido por la clasificación revisada de Atlanta (13). Más de 1 episodio previo de PA. Tiempo entre inicio del dolor que le hace ingresar y aleatorización mayor de 18h. Comorbilidad grave con esperanza de vida menor a 1 año.

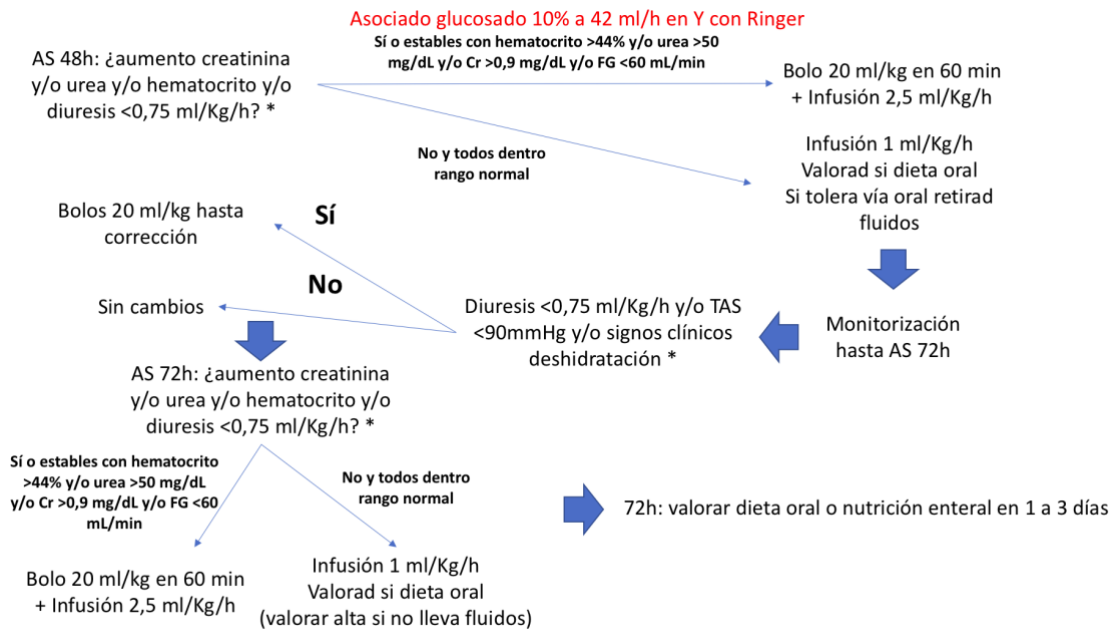
Aleatorización: la aleatorización se hará mediante el Cuaderno Electrónico de Recogida de Datos (eCRD), RedCAP de AEG, estratificado por centro y por presencia de 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en urgencias (A- leucocitos < 4.000 o > 12.000 , B- $FC > 90$, C- $FR > 20$ o $pCO_2 < 32$ mmHg y/o D- $T^a < 36$ o $> 38^{\circ}C$). El estudio es abierto.

Protocolo de tratamiento:

Pacientes aleatorizados a fluidoterapia agresiva:

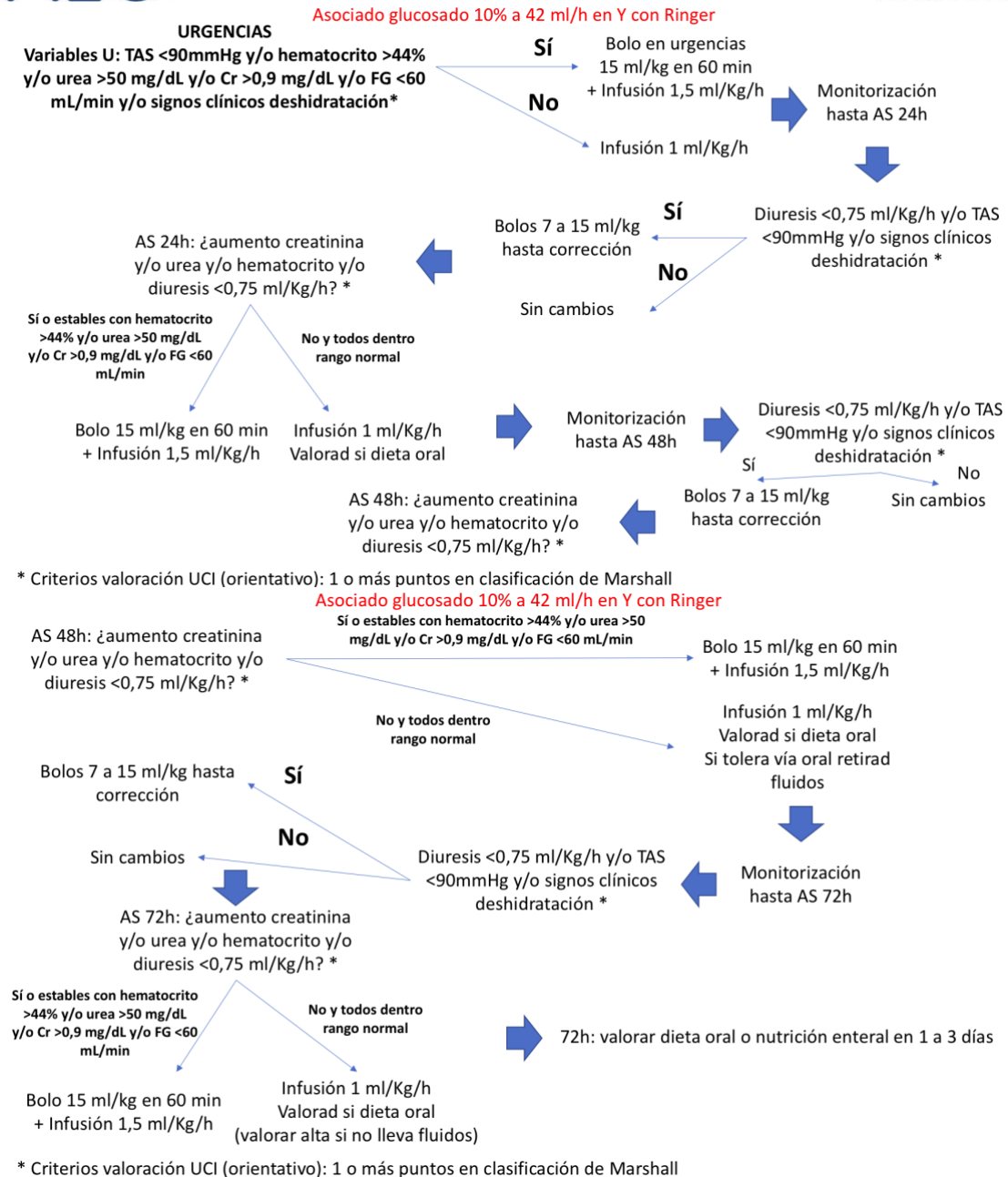


* Criterios valoración UCI (orientativo): 1 o más puntos en clasificación de Marshall



* Criterios valoración UCI (orientativo): 1 o más puntos en clasificación de Marshall

Pacientes aleatorizados a pauta restrictiva asociada a metas:



Duración del tratamiento y manejo posterior: la fluidoterapia del estudio se dará un mínimo de 48h en el grupo agresivo y hasta tolerancia oral durante más de 8h en el grupo basado en metas. A partir de las 72h la fluidoterapia depende de los médicos que atienden al paciente. Aquellos pacientes con intolerancia a dieta oral a partir del 3er día o bien aquellos pacientes sedados podrán recibir nutrición enteral o en caso de no poder darse, parenteral a partir del 3er día, a criterio de los médicos que lo atiendan. Se realizará ecografía abdominal a todos los pacientes y TAC abdominal en caso de SIRS persistente (>48h), dolor abdominal persistente a partir del 3er día, intolerancia oral a partir 72h, proteína C reactiva > 15 mg/dL o >150mg/L a partir de las 48h de ingreso o



sospecha clínica de complicaciones. En caso de no poder hacer TAC, se puede realizar RMN con contraste para el diagnóstico de complicaciones locales. El uso de antibióticos será decidido por el médico que atiende al paciente. La analgesia inicial recomendada es metamizol amp 2g cada 6 a 8 horas diluido en 100 cc glucosado al 5%, rescate con morfina 5 a 10 mg/4h subcutáneo. En caso de dolor rebelde plantear otras pautas analgésicas.

Reclutamiento y adquisición de datos: lo realizarán gastroenterólogos y/o cirujanos que participen como investigadores colaboradores en el estudio. El eCRD estará basado en el programa RedCAP de AEG, en el que tenemos experiencia (estudios PROMISE y SIMBA). El estudio dispondrá de un coordinador y monitor central.

Variables:

Variable de resultado principal: incidencia de pancreatitis aguda moderada a grave según la clasificación de Atlanta revisada (13), incluye pacientes con colecciones, necrosis pancreática y/o peripancreática, exacerbación de comorbilidad previa y/o fallo orgánico.

Variables secundarias: incidencia de disnea, semiología de sobrecarga pulmonar de fluidos (crepitantes, semiología derrame pleural), derrame pleural radiológico, edema agudo de pulmón, necrosis pancreática y peripancreática (13), infección de necrosis pancreáticas, colecciones (13), fallo orgánico transitorio y persistente (13), mortalidad, estancia hospitalaria, estancia en UCI, necesidad de tratamiento invasivo o del fallo orgánico (drenajes torácicos o abdominales, necrosectomía endoscópica o quirúrgica, necesidad intubación orotraqueal, aminas y/o hemodiálisis). Escala PROMISE a las 48h y 5º día.

Tamaño muestral y periodo de estudio: la frecuencia de PA moderada a grave es 33%, queremos detectar una disminución del 10% en su incidencia, con error tipo 1 de 0,05, tipo II de 0,20 se precisan 350 pacientes por grupo (700 pacientes), con una tasa de pérdidas de seguimiento del 10% (aproximación del arcoseno, realizado con calculadora de tamaño muestral GRANMO: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>). Periodo de estudio: 3 años. Se hará un seguimiento de los efectos adversos de la fluidoterapia en ambos grupos, en caso de diferencias significativas el Steer Committee decidirá si detener precozmente el estudio. Se hará análisis preliminar de los datos al reclutamiento del 50% de la muestra total (aproximadamente 2º año), cuyos resultados serán comunicados en el congreso de AEG.

Disponibilidades instrumentales y de instalaciones que dispone

Se trata de un estudio clínico que solo precisa las instalaciones, fármacos, fluidos e instrumentos propios del manejo diario de los pacientes en centros hospitalarios de cualquier nivel. Se solicitará a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios su clasificación como ensayo clínico de bajo nivel de intervención, exento de necesidad de póliza de seguro. Para que un ensayo clínico sea denominado de bajo nivel de intervención ha de cumplir: A) Los medicamentos en investigación están autorizados,



B) Los medicamentos se utilizan en conformidad de los términos de autorización o se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados. C) Los procedimientos de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo mínimo comparado con la práctica clínica habitual. Dado que se trata de Ringer Lactato, y que tanto una fluidoterapia agresiva como una fluidoterapia basada en metas son práctica clínica habitual, se cumplen los anteriores criterios.