

CE OPERĂM? CÂND OPERĂM? ȘI CUM OPERĂM PANCREATITA ACUTĂ*

V. Pănescu, Ioana Bordânca, C. Popa, Valentina Pop-Began, D. Pop-Began
Clinica Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” București

WHAT WE OPERATE? WHEN WE OPERATE? and HOW WE OPERATE ACUTE PANCREATITIS?

(Abstract): In a prospective study of 186 patients with acute pancreatitis (A.P.), the clinical form is a risk factor in the evolution and prognostic of the disease ($p < 0,001$), the percentage of deaths in a severe acute pancreatitis (S.A.P.) ($n = 79$; 42,47%) is much higher ($n = 33$; 41,77%) than in the edematous form ($n = 5$; 4,67%). The age over 55 years ($n = 85$; 45,70%) was identified as a negative prognostic factor beside sex ($M = 113$; 60,75%) for the severe form. The severe form is in the majority of cases the outcome of biliary pathology ($n = 105$; 56,45%). The lithiasis of common biliary duct has a positive predictive value representing 70,5% in the determination of deaths. Between non-biliary etiologies a major role play the ethanol ($n = 49$; 60,49%). Among symptoms, abdominal pain, nausea/vomiting and fever occur more often in S.A.P. and represent risk factors in evolution and prognostic of morbidity of A.P. ($p < 0,001$). The risk factors that increase the gravity of necrotic form and which had the highest amounts are represented by: for sensibility: urea > 100 mg%, fever: 84,81%; for specificity: the extension of pancreatic necrosis = 100% and leucocytosis $> 16000/mm^3 = 96,26\%$; for the positive predictive value: urea $> 100mg\% = 83,5\%$; for the negative predictive value: nausea/vomiting = 84,7%; and for accuracy: the extension of pancreatic necrosis = 85,4%. The risk factors involved in the lethal outcomes had: the sensibility: glicemy $> 200mg\% = 87,8\%$; for specificity and positive predictive value: the extension of necrosis = 100%; for accuracy: glicemy $> 200mg\% = 87,8\%$ and extension of necrosis: 84,2%. The severe form of A.P. is associated with a higher incidence of local complications (necrosis extension: $n = 52$; 65,82%; intraperitoneal inflammatory exudate: $n = 42\%$; 53,16%) and systemic complications: renal insufficiency ($n = 61$), cardiovascular insufficiency ($n = 58$), respiratory insufficiency ($n = 41$), encephalopathy ($n = 32$), identified at all the deaths ($n = 33$).

KEYWORDS: SEVERE ACUTE PANCREATITIS, PREDICTION OF RISK FACTORS, NECRECTOMY, PERITONEAL LAVAGE

INTRODUCERE

Pancreatita acută (PA) este o afecțiune frecventă în țările dezvoltate. Cu o incidență anuală de 800.000 de cazuri în S.U.A., unde necesită spitalizarea a 300.000 pacienți și care consumă două mii de miliarde dolari, se manifestă sub diverse forme, de la cele mai simple până la cele mai severe [7,9,33,56,79]. Pancreatita acută necrotică, cu 10-30% din cazuri, rămâne forma cea mai severă [16,17,18,19,37].

Prezentul studiu evaluează rezultatele obținute în Clinica Chirurgicală a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” din București și încearcă să răspundă la întrebările: ce operăm?, când operăm? și cum operăm PA?

MATERIAL ȘI METODĂ

În studiul prospectiv a 186 pacienți internați în perioada 01.01.2004-31.12.2005, s-au folosit informații de ordin general (vârsta, sex, antecedente, boli asociate, mod de debut, greutate corporală), date clinice (simptome, semne etc.), date de laborator (recoltate la internare, pe parcursul evoluției bolii, pre- și postoperator), investigații imagistice (ecografie, radiografie, tomografie computerizată (CT)), date obținute intraoperator (leziuni pancreatice și peripancreatice, colecist, căi biliare extrahepatice, leziuni asociate), date despre tratamentul medicamentos și chirurgical și rezultate (vindecare, complicații, recidive, deces). S-a considerat că pacientul este obez dacă indexul greutății corporale a fost mai mare de 30 kg/m^2

* Lucrare prezentată la A IV-a Conferință Internațională de Chirurgie, Iași, 19-22 octombrie 2006

[39]. Pentru clasificarea rezultatelor oferite de CT s-au folosit criteriile Balthazar [3]. Pentru clasificarea PA s-au folosit criteriile Atlanta [16]. În sindromul insuficienței multiple de organe (MOF) s-au încadrat pacienții cu două sau mai multe organe afectate [38,79]. Datele înregistrate au fost prelucrate statistic folosind testul X^2 , în care valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă [27]. Pentru factorii de risc s-au calculat indicii informaționali: sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă și acuratețe.

Tabelul I
Caracteristicile lotului studiat

CARACTERISTICA	PANCREATITĂ ACUTĂ		TOTAL n / %
	edematoasă	necrotică	
forma clinica	107	79	186 / 100,00
sex masculin	74	39	113 / 60,75
sex feminin	33	40	73 / 39,25
vârsta < 55 ani	59	42	101 / 54,30
vârsta > 55 ani	48	37	85 / 45,70
< 55 ani masculin	41	25	66 / 35,48
< 55 ani feminin	18	17	35 / 18,81
> 55 ani masculin	33	14	47 / 25,27
> 55 ani feminin	15	23	38 / 20,43
obezitate	32	48	80 / 43,01
boli asociate	18	69	87 / 46,77
etiologie biliară	49	56	105 / 56,45
etiologie etanolică	38	11	49 / 26,34
etiologie postoperatorie	8	8	16 / 8,60
altele	12	8	16 / 8,60

Tabelul II
Caracteristicile lotului studiat - clinice și paraclinice -

CARACTERISTICA	PANCREATITĂ ACUTĂ		TOTAL n / %
	edematoasă	necrotică	
forma clinică	107	79	186 / 100,00
durere	65	79	144 / 77,41
greață / vărsături	57	70	127 / 68,27
febră	39	67	106 / 56,99
leucocite > 16.000/mm ³	4	36	40 / 21,50
bilirubina > 1 mg%	24	56	80 / 43,01
bilirubina >1 mg% pancreatită biliară	11	34	45 / 24,02
non-biliară	13	22	35 / 18,81
glicemie > 200 mg%	13	61	74 / 39,78
uree > 100 mg%	24	66	90 / 48,39
amilaze (ser)	59	50	109 / 58,60
transaminaze	24	35	59 / 31,72

REZULTATE

Din studiul efectuat a reieșit că forma clinică a PA este un factor de risc în evoluția și prognosticul afecțiunii (Tabelul I,II,III).

Procentul deceselor la cei cu pancreatită acută severă (PAS) este de 41,77% (n = 33), față de numai 4,67 (n = 5) în pancreatita acută edematoasă ($p < 0,001$). Forma severă (n = 79; 42,47%) afectează în mod egal cele două sexe (B = 39; F = 40), în timp ce forma edematoasă (n = 107; 57,52%) este întâlnită predominant la sexul masculin (n = 74; 69,15%) ($p < 0,006$). Vârsta peste 55 ani a fost identificată ca factor de prognostic negativ alături de sex pentru forma severă a PA, atât la femei (n = 23; 57,50%) cât și la bărbați (n = 14; 35,90%), față de forma edematoasă, mai frecventă sub 55 ani (n = 59; 55,14%).

Tabelul III
Caracteristicile lotului studiat - factori de gravitate -

CARACTERISTICA	PANCREATITĂ ACUTĂ		TOTAL
	edematoasă	necrotică	n / %
CT stadiu A	8	0	8 / 4,30
CT stadiu B	99	0	99 / 53,22
CT stadiu C	0	39	39 / 20,97
CT stadiu D	0	31	31 / 16,66
CT stadiu E	0	9	9 / 4,83
insuficiență respiratorie	6	41	47 / 25,27
insuficiență cardiovasculară	2	58	60 / 32,25
insuficiență renală	9	61	70 / 37,63
icter	13	56	69 / 37,10
encefalopatie	1	32	33 / 17,74
litiataza căii biliare principale	15	20	35 / 18,81
exsudat inflamator intraperitoneal	14	42	56 / 30,10
extinderea necrozei	0	52	52 / 27,96

Clasificarea în funcție de etiologie a PA arată statistic ($p < 0,001$) că atât din punct de vedere al numărului de pacienți internați ($n = 105$) cât și al deceselor ($n = 18$), forma severă este predominant de cauză biliară ($n = 105$; 56,45%), în timp ce în forma edematoasă ($n = 107$) predomină etiologia non-biliară ($n = 58$; 54,20%). Între etiologiile non-biliare ($n = 81$; 43,55%) pe primul loc se situează cauză etanolică ($n = 49$; 60,49%), urmată de cea postoperatorie ($n = 16$; 19,75%), mai frecvent întâlnită în forma severă a PA ($n = 8$; 10,13%).

Referitor la motivele internării, cauzele cele mai des întâlnite au fost: durerea în etajul abdominal superior, greață/vomă și febră. Durerea abdominală este simptomul predominant în cele două forme ($n = 125$; 67,20%), mai frecvent în cea severă ($n = 60$; 75,95%) față de 60,75% ($n = 65$) în cea edematoasă. În forma severă sunt mai frecvente senzația de greață, vărsăturile ($n = 70$; 88,60%) și febra ($n = 67$; 84,81%) față de cea edematoasă ($n = 57$; 53,27%; $n = 36,45\%$). Statistic reiese, de asemenea, că aceste simptome sunt factori de risc esențiali în evoluția și prognosticul postoperator pe termen lung al PA ($p < 0,001$).

Leucocitoza ($> 16.000 \text{ mm}^3$) este semnificativă atât statistic ($p < 0,001$) cât și procentual pentru subiecții cu PAS ($n = 36$; 45,57%) față de cei cu forma edematoasă ($n = 4$; 3,74%). Bilirubina, cu valoare peste 1 mg%, este un factor de prognostic important ($p < 0,001$), mai ales în forma severă ($n = 56$; 70,89%), procentul celor decedați putând atinge 70,89% ($n = 56$), față de forma edematoasă ($n = 24$; 22,42%). Valorile crescute ale bilirubinei se întâlnesc în PAS de origine biliară ($n = 34$; 43,03%), iar în cea edematoasă cauza creșterii este non-biliară ($n = 13$; 12,14%). De asemenea, valoarea crescută a glicemiei ($> 200\text{mg}\%$) este asociată tot formei severe ($n = 61$; 77,21%) față de forma edematoasă ($n = 13$; 12,15%). În ceea ce privește ureea serică peste 100 mg% a fost crescută tot în forma severă ($n = 66$; 83,54%), forma în care insuficiența renală a fost înregistrată la 61 (77,22%) pacienți. Amilazele în ser cu o sensibilitate pentru PAS doar de 44,8% și cu valoare predictivă pozitivă redusă (45,8%) se asociază cu un număr mai mare de decese ($n = 33$; 41,77%) pentru forma necrotică față de forma edematoasă ($n = 59$; 2,80%). Transaminazele sunt variabile biologice cu specificitate semnificativă (77,5%) pentru riscul mortalității la cei cu forma severă ($n = 17$; 48,57%) față de forma edematoasă ($n = 24$; 22,43%).

Severitatea PA a fost confirmată la CT, care a identificat inflamația pancreatică și peripancreatică (grad C = 39; 49,56%), colecția lichidiană unică (grad D = 31; 39,24%) și mai multe colecții asociate cu bule de gaz (grad E = 9; 11,39%). Extinderea necrozei în PAS ($n = 52$; 65,82%) a fost urmată de creșterea mortalității ($n = 24$; 30,37%) și are o mare valoare predictivă față de forma edematoasă ($p < 0,001$) prezentând cea mai mare specificitate (100%) și valoare predictivă pozitivă (100%) în producerea deceselor în PAS. Intraoperator au mai

fost identificate mai multe elemente ce au devenit statistic factori de prognostic în evoluția și morbiditatea pe termen lung a PA. Acestea sunt: existența litiazei căii biliare principale (n = 35; 18,81%) și prezența exsudatului inflamator intraperitoneal (n = 56; 30,11%). Litiiza căii biliare principale a fost prezentă la 20 din cei 79 pacienți cu PAS (25,31%) cu 12 (60% decese), față de 15 pacienți din 107 cu pancreatită edematoasă (14,01%) care au înregistrat 5 (33,33%) decese.

În evoluția postoperatorie și pe termen lung, mai ales în forma severă a bolii, un factor important de prognostic este extinderea necrozei (n = 52) într-o perioadă variabilă de timp. În funcție de acest aspect se stabilește și necesitatea reintervenției chirurgicale, după ce în prealabil s-au studiat și alți parametri clinico-biologici. Astfel, extinderea necrozei este identificată la examenul histopatologic în toate cazurile de deces prin PAS, nefiind identificată în nici un caz de pancreatită edematoasă (p < 0,001). Reintervenția chirurgicală (n = 27; 27,83%) în PAS și de 9,34% (n = 10) în forma edematoasă a identificat extinderea necrozei în decesele din PAS (n = 17; 70,83%).

Severitatea PA este asociată existenței complicațiilor locale (extinderea necrozei = 52; 65,82%; exsudat inflamator intraperitoneal = 42; 53,16%) și a complicațiilor sistemice. Insuficiențele organice: respiratorii (n = 47; 25,27%), cardiovasculare (n = 60; 32,25%), renală (n = 70; 37,63%), hepatică (n = 69; 37,09%), encefalopatia (n = 33; 17,74%) au fost identificate la toate cele 33 (41,77%) decese în PAS.

Valoarea informațională a factorilor ce conferă gravitate pancreatitei necrotice față de cea edematoasă a fost calculată statistic (Tabelul IV).

Tabelul IV
Valoarea informațională a testelor pentru pancreatita necrotică

CARACTERISTICA	SPECIFICITATE (%)	SENSIBILITATE (%)	VALOARE PREDICTIVĂ POZITIVĂ (%)	VALOARE PREDICTIVĂ NEGATIVĂ %	ACURATEȚE
varsta > 55 ani	55,1	46,8	43,5	58,4	51,6
durere	39,2	75,9	48,0	68,8	54,8
greață / vărsături	46,1	88,6	55,1	84,7	64,5
febra	63,5	84,8	63,2	85,0	72,5
cauză biliară	54,2	70,8	53,3	71,6	61,2
leucocitoză > 16.000/mm ³	96,2	45,5	90,0	70,5	74,7
bilirubina > 1 mg%	77,5	70,8	70,0	78,3	74,7
bilirubina >1 mg% în pancreatita biliară	54,1	60,7	75,5	37,1	58,7
glicemie > 200 mg%	87,8	77,2	82,4	83,9	83,3
uree > 100 mg%	77,5	83,5	73,3	86,4	80,1
amilaze (ser)	44,8	63,2	45,8	62,3	52,6
transaminaze	77,5	44,3	59,3	65,3	63,4
litiiza căii biliare principale	85,9	25,3	57,1	60,9	60,2
extinderea necrozei	100,0	65,8	100,0	79,8	85,4
exsudat inflamator intraperitoneal	86,9	53,1	75,0	65,1	72,5
reintervenție	90,6	34,1	72,9	71,5	66,6

Cele mai mari valori au fost:

- pentru sensibilitate intervin factorii clinici: greață / voma = 88,60% și febra = 84,81%, dar și de laborator: ureea > 100mg% = 85,84% și glicemia > 200mg% = 77,2%;
- pentru specificitate este de reținut extinderea necrozei = 100%, leucocitoza > 1600/mm³ = 96,26% și reintervenția = 90,65%;
- pentru valoarea predictivă pozitivă: aspectele clinice: greață / voma = 88,6%, și febra = 84,8%, dar și testele de laborator: uree > 100mg% = 83,5%;
- pentru valoarea predictivă negativă: uree > 100mg% = 86,4%; febra = 85%; greață/voma = 84,7%;
- pentru acuratețe, intervin factori biologici (etiologia biliară = 72,58%), paraclinici (glicemia > 200mg% = 83,33%; ureea > 100mg% = 80,10%) și factori identificați intraoperator (extinderea necrozei = 85,4% și exsudatul inflamator intraperitoneal = 72,5%).

În ceea ce privește decesele în PAS, factorii de risc cu valoarea informațională semnificativă sunt prezentați în continuare:

- pentru sensibilitate: glicemia > 200mg% = 87,8%; extinderea necrozei = 72,70%;
- pentru specificitate: extinderea necrozei = 100%;
- pentru valoare predictivă pozitivă: extinderea necrozei = 100%, glicemie > 200mg% = 93,5%;
- pentru acuratețe: glicemia > 200mg% = 87,8% și extinderea necrozei = 84,2%

DISCUȚII

Ce operăm? Indicațiile intervențiilor chirurgicale au fost modificate în funcție de cunoștințele existente la acea dată despre PA [13,15,18,82]. Locul chirurgiei în PA este dezbătut încă de la recunoașterea existenței acestei entități patologice în urmă cu peste un secol și jumătate. Istoricul indicațiilor operatorii și a tehnicilor folosite în tratamentul PAS poate fi împărțit în trei perioade: prima perioadă, înainte de 1930, a doua perioadă, între 1930 și 1960 și a treia perioadă din 1970 și până în prezent [47]. Dacă operațiile precoce au fost recomandate în prima perioadă, tratamentul conservator a fost recomandat în a doua perioadă, iar în a treia perioadă a fost recomandată multimodalitatea tratamentului. Aceasta a făcut ca tratamentul chirurgical să scadă de la 29% înainte de 1984 la 17-18% în perioada 1983-1999 prin folosirea CT în diagnosticul PAS [47,78]. Dacă la începutul secolului XX, PA era identificată numai prin celiotomie sau necropsie, apoi prin măsurarea amilazelor serice și urinare [75,58] și dozarea în dinamică a proteinei C-reactive [31,83], începând din a doua jumătate a anilor 1980, identificarea PAS se face prin metode nechirurgicale, mai ales prin CT [3,4,5,22]. Identificarea la CT a necrozei și a colecției lichidiene este folosită pentru identificarea PAS. Mai mult, prin puncția ghidată CT, cu ac fin, în necroza pancreatică sau peripancreatică, se face diferențierea între necroza sterilă și necroza infectată [75,22].

Obiectivele ce impun intervenția chirurgicală, după Ranson [68,66], sunt în funcție de diagnostic, de tratamentul complicațiilor locale, de ameliorarea pancreatitei persistente, de reducerea extensiei pancreatitei și de prevenirea PA recidivante, obiective reunite sub numele de “scorul Ranson”.

Limitele scorului Ranson au dus la apariția altor scoruri de gravitate bazate pe criterii unice (ex. proteina C-reactivă) sau pe criterii multiple (Glasgow, Apache II, MOSF etc.) [68,26,71,50,79]. Numărul mare de parametri necesari întocmirii scorurilor și posibilitățile reduse de aplicare în practica chirurgicală, fără a fi obligate a recurge la aparatul special de investigație în condiții de urgență, a dus la reducerea acestor parametri numai la doi, ca în cazul scorului Hong Kong, care are o specificitate de 87,5% [34]. Metoda “gold standard” de depistare a necrozei pancreatice și peripancreatice este reprezentată de CT abdominal [3,22]. Efectuarea unei CT la internare se corelează semnificativ cu severitatea PA și nu poate fi

înlocuită cu scorurile de prognostic convenționale. Localizarea timpurie a necrozei la capul pancreasului se asociază, mai des cu PAS. Rezonanța magnetică nucleară stabilește mai precis natura colecțiilor lichidiene.

Tabelul V
Factorii de risc în producerea deceselor

CARACTERISTICA	PA edematoasă	PA necrotică	VALOAREA p
	total / decese	total / decese	
forma clinică	107 / 5	79 / 33	< 0,001
sex masculin	74 / 3	39 / 14	NS
sex feminin	33 / 2	40 / 19	
< 55 ani	41 / 1	25 / 4	NS
> 55 ani	18 / 0	17 / 1	
< 55 ani sex masculin	41 / 1	25 / 4	< 0,025
< 55 ani sex feminin	18 / 0	17 / 1	
> 55 ani sex masculin	33 / 2	14 / 10	
> 55 ani sex feminin	15 / 2	23 / 18	
durere	65 / 5	60 / 33	< 0,029
greață / vărsături	57 / 5	70 / 33	NS
febră	39 / 5	67 / 33	< 0,001
cauză biliară	49 / 1	56 / 17	< 0,001
cauză non-biliară	58 / 4	23 / 16	
etiologie biliară	49 / 1	56 / 17	< 0,001
etiologie etanolică	38 / 3	11 / 8	
postoperator	8 / 1	8 / 7	
altele	12 / 0	4 / 1	
leucocite > 16.000/mm ³	4 / 0	36 / 29	< 0,001
bilirubina > 1 mg%	24 / 4	56 / 30	< 0,002
bilirubina > 1 mg%	11 / 1	34 / 14	< 0,001
biliară			
nonbiliară	13 / 3	22 / 16	
glicemie > 200 mg%	13 / 2	61 / 29	< 0,001
uree > 100 mg%	24 / 5	66 / 33	< 0,013
amilaze crescute	59 / 3	50 / 20	< 0,001
transaminaze crescute	24 / 5	35 / 17	< 0,003
litiaza căii biliare principale	15 / 5	20 / 12	< 0,005
extinderea necrozei	0 / 0	52 / 24	< 0,001
exsudat inflamator	14 / 4	42 / 26	NS
reintervenție	10 / 4	27 / 17	NS

Conferința de la Atlanta din 1992, prin stabilirea sistemului de clasificare a oferit un mijloc de ghidare clinică, diferențiind pancreatita medie sau ușoară de cea severă [16,17,37]. În pancreatita medie, disfuncția de organ este minimă și recuperarea se face fără complicații, iar histopatologic se caracterizează prin existența edemului. Pancreatita severă se asociază complicațiilor locale pancreatice – necroza, abces, pseudochist, complicații vasculare – și peripancreatice și insuficiența multiplă de organe. Acumularea de noi cunoștințe a permis separarea în primele 48 de ore de la internare a formelor medii de cele severe [58,78,42]. Cele mai precoce evenimente au loc în celulele acinului glandular, din care rezultă lezarea acestora. Alte procese îi urmează, cu recrutarea celulelor inflamatorii care generează mediatorii inflamației și lezarea celulelor acinare [36,60,74,83]. Studii recente [14] au demonstrat că răspunsul celulelor acinare pancreatice la injurie este factorul determinant al severității bolii. Formele medii ale PA se asociază cu apoptoza, iar formele severe se asociază cu necroza celulelor acinare. Apoptoza, sau moartea programată a celulelor, este un proces normal și fiziologic, pe când moartea celulelor prin necroză se însoțește de procese intense inflamatorii datorită lezării extensive a țesutului pancreatic. PA reflectă interacțiunea complexă dintre

factorii genetici și cei câștigați. Studii amănunțite confirmă scăderea funcției mutante a inhibitorului tripsinei (SPIN 1) dar și defectul genelor care reglează funcția secretorie pancreatică ori modelează răspunsul inflamator la injuria pancreatică.

Determinarea gradului severității procesului din PA este necesară în instituirea tratamentului, forma clinică fiind un factor de risc în evoluția și prognosticul afecțiunii. Identificarea acestor factori permite tratamentul agresiv și crește șansa supraviețuirii. PAS are frecvent atac acut letal. Tabloul clinic de debut se poate confunda cu alte sindroame abdominale care necesită intervenția chirurgicală în urgență. Simptomele și semnele de debut cresc în intensitate cu severitatea bolii. Severitatea PA se asociază cu existența complicațiilor locale și a complicațiilor generale din cadrul sindromului insuficienței multiple de organe (multi-system organ failure - MSOF). Prezența complicațiilor locale și generale crește mortalitatea precoce prin insuficiență multiplă de organe și mortalitatea tardivă datorată complicațiilor septice [6,49,53,7,73]. Aprecierea severității PA are în vedere evoluția clinică, factorii biologici, datele tomografice și histologice ale procesului pancreatic. Argumentele clinice au o sensibilitate redusă în predicția severității PA. Identificarea pacienților cu PAS înglobează scorurile Ranson și Glasgow ≥ 3 la 48 ore, scorul APACHE II ≥ 8 la 24 ore, indicele greutatei corporale (BMI) > 30 , proteina C-reactivă $> 150\text{mg/l}$ la 48 ore, prezența necrozei la CT, prezența insuficienței de organe. Fiecare dintre acești parametri au sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă și acuratețe diferită [26,71,50,79,67]. În ghidul de tratament chirurgical a PA al Societății Mondiale de Gastroenterologie [78], ca și în alte ghiduri [17,8,25,44,80,24] PA medie nu are indicație chirurgicală și necesită tratament conservator în serviciul de terapie intensivă [28,64]. Necroza pancreatică infectată la pacienții cu sepsis are indicație pentru intervenția chirurgicală [26,20,40,2,42,62].

Indicațiile tratamentului chirurgical în necroza pancreatică infectată se stabilesc pe baza unor criterii clinice și morfologice ale severității pancreatitei [11,12,23,40,2,42]. Scopul chirurgiei este îndepărtarea pancreasului necrotic și conservarea parenchimului funcțional cu o insuficiență minimă endocrină și exocrină. Dacă necroza este sterilă, un gest chirurgical intempestiv este grevat de o morbiditate și mortalitate importantă [69,82]. Necroza locală răspunde, în general, tratamentului și nu necesită chirurgie. Necroza peste 50%, confirmată prin CT, necroza infectată, necroza intra și extrapancreatică, au indicație chirurgicală. Decizia chirurgicală se ia și dacă se dezvoltă abdomenul acut, sepsisul, șocul septic, persistă sau se amplifică disfuncția de organe sau are loc continuarea lor sub terapie intensivă susținută timp de 72 ore, sau nu poate fi exclusă altă boală intraabdominală (perforație de organ cavită, stenoza colică) [20,12,75,23,40,42]. Necroza infectată și abcesele pancreasului sunt de obicei multiple și necesită abord larg chirurgical, atât a zonelor pancreatice cât și a celor peripancreatice, retroperitoneale, confirmate prin CT [63,57].

Pancreatita acută biliară a avut mult timp indicație sistematică chirurgicală. Datorită progreselor tehnice, astăzi atitudinea este diferită. Aproximativ 50% dintre pancreatitele zise idiopatice sunt de cauză biliară [52], ele fiind datorate sludge-lui biliar [51]. În aproximativ 25% din cazuri, pancreatita biliara are o formă severă, confirmată de diversele scoruri de severitate, ca scorul Ranson > 3 [66] sau scorul APACHE II > 8 [50]. Un factor important în confirmarea originii biliare îl are acuratețea diagnosticului, în care valoarea cea mai importantă o are ultrasonografia și investigațiile biologice [70]. Deoarece ultrasonografia nu evidențiază litiaza căii biliare principale decât în 20-40% din cazurile de pancreatita acută biliară se preferă investigațiile de laborator. Amilazemia peste 6000 UI/l, transaminazele peste 60 UI/l, fosfataza alcalină peste 300 UI/l, bilirubina peste 3 mg%, indică pancreatita de origine biliară și nu de origine etanolică [70]. Forma severă a pancreatitei acute biliare, cu o morbiditate de 15-50% și o mortalitate de 20-35%, prin necroza pancreatică și insuficiența multiplă de organe, necesită o colaborare activă interdisciplinară: anestezist, endoscopist,

chirurg [51,15,35,52]. Tratamentul endoscopic, chirurgical sau asociat, reduce morbiditatea și mortalitatea în prezența icterului sau a angiocolitei.

Complicațiile acute ale PAS, hemoragia arterială, perforația intestinală, stenoza colică, au indicație chirurgicală [48,54,75,33,56]. În hemoragia de origine arterială, chirurgia previne recidiva prin exereza necrozei și contracararea sepsisului [23]. Complicațiile compresive, hemoragice sau infecțioase ale pseudochistului sunt alte indicații de ordin chirurgical [57]. Perforațiile organelor cavitate vecine: colon transvers, unghi splenic, colon descendent, intestin subțire, necesită fie rezecție, fie derivație [23,42,78]. Fistulele pancreatice, interne sau externe, confirmate prin wirsungografie sau fistulografie, pe lângă tratamentul cu somatostatin, impun intervenția chirurgicală [43,54,56,42].

Când operăm PA? Ghidurile de diagnostic și tratament în PA [16,21,25,44,80,24] contraindică intervenția chirurgicală în pancreatita medie, edematoasă care necesită terapie susținută în serviciul de terapie intensivă. Intervenția chirurgicală rămâne indicată necrozei infectate, complicațiilor locale și sistemice. Scopul chirurgiei rămâne îndepărtarea țesutului necrotic și astfel se deprimă eliberarea enzimelor și substanțelor nocive. Intervenția chirurgicală în necroza sterilă riscă să o infecteze cu consecințe grave, cu creșterea morbidității și mortalității [46]. Deosebirea necrozei sterile de cea infectată este dificil de realizat înainte de două săptămâni [10,11,75,45,33,37,40]. Cronologic, în evoluția PA se descriu 3 perioade. În prima săptămână sunt dominante consecințele sindromului răspunsului inflamator sistemic, ce poate evolua rapid spre insuficiență multiplă de organe, cu deces. În faza a doua, între săptămâna a doua și a patra, necroza pancreatică se poate infecta în procent de 60% [11], iar procesele septice pot duce la insuficiența multiplă de organe și instalarea decesului. Este faza în care se discută necesitatea intervenției chirurgicale [20,19,56,72,69,40,80]. În faza a treia, după 4-6 săptămâni poate apare pseudochistul sau abcesul pancreatic. Necroza sterilă se tratează prin măsuri medicale agresive [28,6,64]. După 1-3 săptămâni, necroza și colecțiile lichidiene se infectează [10,45,69,73]. După 3-6 săptămâni pseudochistul se poate infecta și dezvoltă abcesul [13,69,57]. Riscul infecției crește cu cât durata evoluției se alungește. Acest risc se multiplică de două sau trei ori între prima și a treia săptămână [10,13]. Certitudinea diagnosticului infecției se face prin CT, prin puncție ghidată. Este posibil ca rezultatele puncției cu ac fin să dea rezultate fals negative. Flora intestinală este sursa predominantă a bacteriilor ce produc infecția. Cei mai frecvenți germeni sunt: *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus*, Enterobacteriaceae și germeni anaerobi. Suprainfecția cu fungi în pancreatita necrotică apare după câteva săptămâni sau luni [10,45]. Infecția necrozei pancreatice se asociază cu o rată crescută a mortalității, aproximativ 40%, ceea ce impune profilaxia prin administrarea de antibiotice [65,80]. Profilaxia cu antibiotice se impune dacă la CT necroza pancreatică depășește 30%. Cele mai bune rezultate au fost obținute cu imipenem/cilastin, care penetrează parenchimul pancreatic și reduce riscul infecției intraabdominale. Sunt autori care folosesc metronidazolul și levofloxacin. Infecția fungică se dezvoltă mai târziu. Criteriile de selecție a antibioticelor și durata tratamentului sunt diferite în diverse studii [80]. Durata tratamentului poate ajunge până la 14 zile. Trialurile profilaxiei cu antibiotice în PAS confirmă în ghidul Societății Britanice de Gastroenterologie din 2005 reducerea complicațiilor pentru $p < 0,01$, fără diferențe în durata spitalizării, așa cum reiese și din studiile Cochrane [8]. Asocierea decontaminării selective a intestinului, combinată cu administrarea i.v. a antibioticelor nu a redus semnificativ mortalitatea [80]. În PAS, răspunsul inflamator sistemic se însoțește de alterarea funcției de barieră a mucoasei intestinale. Alimentația enterală [64] precoce limitează răspunsul markerilor inflamatori [80].

Cum operăm PA? La mijlocul secolului XX rolul chirurgiei a crescut, dar după 1980, chirurgia agresivă la pacienții cu PAS s-a dovedit a nu fi necesară în toate cazurile. Astăzi se consideră că numai anumite grupe de pacienți necesită necrosectomie [10,55], cei cu necroză

infectată. Tratamentul necrozei pancreatice și peripancreatice infectate poate fi efectuată fie prin metode mini-invazive, ca drenajul percutan sau prin tehnici chirurgicale deschise [66,19,56,33,82,32]

Drenajul percutan necesită introducerea tuburilor, pentru lavajul peritoneal, printr-o incizie periombilicală, pe linia mediană, sub anestezie locală. Drenajul permite eliminarea factorilor toxici din exsudatul peritoneal prin lavaj peritoneal. Lavajul peritoneal aplicat în primele zile ale evoluției PAS, este un adjuvant al tratamentului complicațiilor cardiovasculare și respiratorii ale bolii. Lavajul peritoneal este foarte util în prevenirea complicațiilor septice ale PAS, dar nu împiedică sechelele ulterioare ale necrozei pancreatice: colecțiile în bursa omentală, necroza pancreatică și dezvoltarea pseudochistului [66]. Lavajul peritoneal prin drenaj percutan reduce sepsisul peripancreatic de la 16% la 5,2% și prin aceasta reduce și mortalitatea [66].

Drenajul percutan ghidat prin CT s-a dovedit eficient în necroza infectată la pacienții care au efectuat tratament cu antibiotice. Acestei metode i se reproșează că țesutul necrotic solid este dificil de evacuat [76,32].

Tratamentul chirurgical este indicat în dezvoltarea sau persistența semnelor sistemice ale inflamației sau ale insuficienței multiple de organe care nu cedează după 72 de ore de tratament intensiv sau/și se dezvoltă complicații locale. Dezvoltarea infecției este dependentă de prezența necrozei intra- și extrapancreatice. Extinderea necrozei pancreatice peste 50% predispune la infecția locală și crește riscul complicațiilor sistemice [45]. Țesutul necrotic infectat este dificil de drenat doar printr-o simplă operație de drenaj, de aceea, se indică necrosectomia și drenajul multiplu în jurul pancreasului [55]. Controlul debridării țesutului necrotic pancreatic și peripancreatic este esențial în intervenția chirurgicală. Acest control poate fi efectuat prin necrectomie non-anatomică sau rezecție pancreatică cu drenaj continuu postoperator și, eventual, reintervenție pentru eliminarea focarelor necrotice dezvoltate ulterior. Extirparea largă a țesutului necrotic are efecte sistemice suprimând eliberarea de enzime și reducerea endotoxemiei [73]. Prin extirparea țesutului necrotic și evacuarea lichidului pancreatic se îndepartează materialul activ bacteriologic și biologic [40].

Rezecția pancreatică parțială sau totală prin pancreaticoduodenectomie a fost urmată de o rată înaltă a morbidității și a mortalității, rămânând pe loc țesutul infectat peripancreatic mezenteric și, mai ales, retroperitoneal [1]. Intraoperator este dificil de diferențiat necroza parenchimului pancreasului de necroza țesutului peripancreatic. Pancreaticoduodenectomia se însoțește și de exereza altor organe: duoden, parțial din stomac, căile biliare extrahepatice, ceea ce adaugă un mare stress la un pacient într-o stare destul de gravă. În aceste cazuri, mortalitatea depășește 30% [12]. Acesta este motivul pentru care se preferă debridarea cu îndepărtarea colecțiilor lichidiene retroperitoneale. Necrosectomia combinată cu lavajul intra- și postoperator al bursei omentale permite evacuarea atraumatică și continuă a țesutului devitalizat și a materialului contaminat bacteriologic și care conține substanțe biologice active [11].

Necrosectomia necesită incizie abdominală pe linia mediană supraombilicală, deschiderea ligamentului gastrocolic și expunerea pancreasului. Necrosectomia, de preferat digital, conservă țesutul viabil și se efectuează hemostaza. Lavajul intraoperator va fi continuat postoperator. Tuburile de dren plasate în loja pancreatică și în restul cavității peritoneale asigură evacuarea postoperatorie prin lavaj al țesutului devitalizat și a exsudatului. Ligamentul gastrocolic este fixat la perete, asigurând o largă comunicare cu loja pancreatică [12]. Necrosectomia este urmată de drenaj multiplu al cavității peritoneale. Sunt autori care discută despre asocierea la operație a trei stomii: drenajul biliar pentru a reduce presiunea în căile biliare, gastrostomia pentru controlul secreției gastrice și jejunostomia pentru a preveni translocația bacteriană și pentru controlul alimentar [47]. Recent, s-a demonstrat că în necroza pancreatică infectată, rezecția subtotală radicală a pancreasului, dacă include și splenectomia

are rezultate mult mai bune, oferind o cale mult mai largă pentru extirparea țesutului peripancreatic, posibil infectat [29].

Drenajul postoperator simplu, din cauza eliminării incomplete a tuturor focarelor necrotice și a riscului obturării tubului cu plasmă, necesită reintervenție, motiv pentru care este puțin recomandat [40,12]. Necrosectomia cu lavaj continuu postoperator a scăzut mortalitatea în jur de 10% [11]. Metoda este larg răspândită și cu rezultate favorabile [42,61,62]. Lavajul continuu postoperator al lojei restante după necrosectomie cu cantități mari de ser fiziologic, permite înlăturarea atraumatică a resturilor necrotice, elimină materialul bacterian și substanțele biologice active și este urmat de mai puține complicații, cum sunt hemoragiile, fistulele, ileusul [11,12,47].

Necrosectomia cu drenajul cavității peritoneale este urmată de închiderea abdomenului sau de lăsarea deschisă parțial sau total [81]. În PAS este de preferat abdomenul închis. Controlul local al necrozei, în funcție de evoluția postoperatorie poate fi efectuat prin relaparotomie planificată sau așteptând semnele clinice și biologice ce impun reintervenția “on demand”. Tehnica abdomenului deschis este uneori necesară pentru un drenaj mai intens, și care are avantajul că drenează mai ușor materialul intra-abdominal, permite poziționarea tuburilor de dren, rezecția adițională a țesutului necrozat și controlează cavitatea abdominală dacă apar complicații ca sângerarea [48]. Complicațiile sunt mai frecvente în abdomenul deschis. Abdomenul deschis poate fi impus de existența sindromului de compartiment abdominal produs prin creșterea presiunii intra-abdominale care ridică diafragma, reduce cavitatea pleurală, și împiedică circulația. Închiderea abdomenului este dificil de realizat când ansele intestinale sunt destinse prin inflamație, edem sau ileus paralytic. În tehnica abdomenului deschis, tratamentul este de durată, imobilizează pacientul la pat, necesită controlul echilibrului hidro-electrolitic, crește durata spitalizării.

Tratamentul complicațiilor PAS, altele decât necroza infectată, poate fi realizat prin metode chirurgicale, endoscopice sau radiologice.

Fistulele pancreatice produse prin ruptura spontană a canalului pancreatic, în urma căruia rezultă o colecție cu suc pancreatic, duc la formarea pseudochistului. Când pseudochistul devine simptomatic se asociază cu durere, infecție, hemoragie sau, când este mai mare de 7 cm, necesită intervenție chirurgicală. Tratamentul depinde de raporturile anatomice și de durata naturală a evoluției pseudochistului. Aspirația percutană, cu rezultate favorabile, este posibilă la pacienții selectați care prezintă colecție lichidiană. Pseudochistul poate fi tratat endoscopic transpapilar sau transmural. Tehnica transpapilară se folosește pentru chistele capului pancreasului care comunică cu ductul pancreatic și se poate plasa un stent. Colangiopancreatografia retrogradă evidențiază comunicarea între chist și canalul pancreatic, dacă aceasta există. În pseudochisturile fără comunicare se poate folosi enterostomia transmurală. Abordarea transduodenală dă mai puține complicații ca abordarea transgastriacă. Abordarea chirurgicală, deschisă sau celioscopia, este recomandată în pseudochisturile persistente, cu diametru mare și permite anastomoza între pseudochist și o parte a tractului digestiv: stomac, duoden, intestin – prin ansa Roux.

Abcesul pancreatic se tratează prin aceleași metode ca și pseudochistul, dar drenajul extern este mult mai eficient [57,69].

Pancreatita biliară severă are o morbiditate (15-50%) și o mortalitate (20-35%) mare, datorită necrozei pancreatice și insuficienței multiple de organe [70]. Tratamentul endoscopic sau/și chirurgical are ca obiectiv îndepărtarea acestor complicații [52]. Cei mai mulți autori consideră că PAS de origine biliară trebuie tratată înainte de începerea necrozei sau a abcesului; trebuie să îndepărteze calculul inclavat în papilă pentru a împiedica extinderea necrozei pancreatice și a pancreatitei recurente [15,35,84]. PAS, suspectată sau dovedită a fi de cauză biliară, la care criteriile de gravitate coexistă cu colangita, icterul și dilatația căii biliare principale, sau când forma medie se deteriorează, necesită colangiopancreatografie de

urgență și sfincterotomie endoscopică în primele 72 de ore [51,59,30,70]. Extracția calculului cu ajutorul sondei cu balon se însoțește de mai puține complicații [77]. În formele medii ale pancreatitei acute biliare, monitorizată intensiv, intervenția endoscopică trebuie efectuată după tratament de 7-10 zile de la debutul bolii [70], ceea ce reduce spitalizarea și previne eventualele episoade de pancreatită.

Eventualitatea colecistectomiei, celioscopice sau pe cale deschisă, trebuie efectuată la distanță de faza acută, dar în cursul aceleiași spitalizări. Eventualitatea existenței „sludge- lui” biliar, existent în așa zisele pancreatite idiopatice, crește riscul recidivei și justifică tratamentul radical, colecistectomia.

CONCLUZII

Din studiul prospectiv a 186 pacienți reiese că forma severă a pancreatitei acute este un factor de risc în evoluția și prognosticul afecțiunii ($p < 0,001$). Aprecierea severității pancreatitei acute are în vedere evoluția clinică, factorii biologici, datele tomografice și histologice ale procesului pancreatic. Determinarea severității PA este necesară pentru instituirea tratamentului. Severitatea PA se asociază cu existența complicațiilor locale și generale din cadrul sindromului insuficienței multiple de organe.

PA medie nu are indicație chirurgicală și necesită tratament conservator în serviciul de terapie intensivă.

Indicațiile tratamentului chirurgical, mult timp dezbătute, astăzi, sunt rezervate în PAS dacă se dezvoltă sau persistă insuficiența multiplă de organe după 72 de ore de tratament intensiv susținut. Necroza pancreatică și peripancreatică infectată beneficiază de debridare și lavaj peritoneal postoperator continuu. Infecția necrozei se instalează după 2-4 săptămâni de la debutul bolii. În pancreatita acută severă de origine biliară, în prezența colangitei, icterului și a dilatației căii biliare principale necesită efectuarea în primele 24 de ore a colangiopancreatografiei retrograde endoscopice și extracția calculului prin sfincterotomie sau cu sonda cu balon. Colecistectomia pe cale celioscopică sau chirurgie deschisă se efectuează tardiv după episodul acut, dar în cadrul aceleiași spitalizări. Alte indicații ale tratamentului chirurgical sau/și endoscopic sunt complicațiile acute ale PA (hemoragii, abces, fistule, stenoze intestinale).

BIBLIOGRAFIE

1. Alexandre JH, Guerrieri MT. Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* 1981; 5(3): 369-377.
2. Baker S. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Critical Care Resus.* 2004; 6: 17-27.
3. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am.* 1989; 27(1): 19-37.
4. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 1985; 156(3): 767-772.
5. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990; 174(2): 331-336.
6. Barale F, Clement C. Pancreatites aiguës necroticohemorragiques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990; 9(3): 253-260.
7. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *New Engl J Med.* 1999; 340(18): 1412-1417.
8. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (*Cochrane Methodology Review*), Chichester, U.K., John Wiley & Sons Ltd., the Cochrane Library, 4, 2003.
9. Beger HG. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 1998; 69(3): 329-349.
10. Beger HG, Bittner R, Block S. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986; 91(2): 433-438.
11. Beger HG, Buechler M, Bittner R, Oettinger W, Block S, Nevalainen T. Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: results of a prospective clinical trial, *World J Surg.* 1988; 12(2): 255-262.
12. Beger HG, Buechler M, Malfertheiner P. *Standards in pancreatic surgery.* Berlin: Ed. Springer. 1993.

13. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg.* 1997; 21(2): 130-135.
14. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 286(2): 189-196.
15. Braasch JW. *Surgical disease of the biliary tract and pancreas.* St.Louis: Mo.Mosby, Year Book. 1994.
16. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis.* Atlanta, G.A., September 11-13, 1992. *Arch.Surg.* 1993; 128(4): 586-590.
17. Bradley EL. A clinically classification system for acute pancreatitis. *Ann Chir.* 1993; 47(6): 537-540.
18. Bradley EL. *Acute pancreatitis: diagnosis and therapy.* New York: N.Y. Press. 1994.
19. Bradley EL. International symposium on acute pancreatitis. In: *Pancreas Club Meeting*, May 16, 1993, Boston, Massachusetts. *Am J Surg.* 1994; 167(3): 364-369.
20. Bradley EL, Murphy F, Ferguson G. Intervention vs observation in patients with acute necrotising pancreatitis. *Am J Surg.* 1991; 161(1): 19-25.
21. British Society of Gastroenterology, United Kingdom Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis. *Gut.* 1998; 42(suppl.): S1-S13.
22. Casas JD, Diaz R, Valderas G, Mariscal A, Cuadras P. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. *Am J Roentgenol.* 2004; 182(3): 569-574.
23. Chaudhary A, Dhar P, Sachdev A, Agarwal AK. Surgical management of pancreatic necrosis presenting with locoregional complications. *Br J Surg.* 1997; 84(7): 965-968.
24. Chirurgia pancreasului. Conferința Națională de Chirurgie. 25-29 mai 2005, Iași.
25. Conference de consensus: Pancreatite aigue. *Ann Chir.* 2001; 126(5): 404-412.
26. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, Shearer MG, Imrie CW. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of the prognostic indices. *Lancet*, 1985; 2(8452): 403-407.
27. Craiu V, Păunescu V. Elemente de statistică matematică. Craiova: Ed. Mondo. 1998. p. 174-182.
28. Creutzfeld WL. Intensive medical treatment of severe acute pancreatitis. *World J Surg.* 1981; 5(3): 341-350.
29. Davies J, Stojkone SG, Duffy D, Alexander DJ. Radical subtotal pancreatic resection, including splenectomy, is an effective one-off. Treatment for infected pancreatic necrosis. *World J Surg.* 2006; 30(6): 965-971.
30. de Vegilio C, Verbin C, Chang L, Linder S, Stabile B, Klein S. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Arch Surg.* 1994; 129(9): 909-913.
31. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ. Monitoring of serum proteinase-antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci.* 1993; 38(5): 507-513.
32. Endlicher E, Volk M, Fewerbach S, Scholmerich J, Schaffler A, Messmann H. Long-term follow-up of patients with necrotic pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepato-Gastroenterology.* 2003; 50(54): 2225-2228.
33. Fagniez PL, Pezet D, Millat B, Cherqui D, Dziri C, Letoublon C, Jaeck D, Rotman N. Traitement chirurgical des pancreatites aiguës graves. Resultats d'une etude prospective multicentrique des Associations de Recherche en Chirurgie. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994; 18(11): 932-937.
34. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo CM, Zhang SS, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1993; 166(3): 262.
35. Folsch UR, Nitsche R, Ludthe R, Hilgers RA, Creutzfeld W and the German study group on acute biliary pancreatitis. Early E.R.C.P. and papillotomy compared with conservative treatment for ABP (acute biliary pancreatitis). *New Eng J Med.* 1997; 336(4): 237-241.
36. Formela LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1995; 82(1): 6-13.
37. Frileux P. Pancreatites aiguës severes. Informations en provenance du Symposium d'Atlanta, 11-13 septembre 1992. *Ann Chir.* 1993; 47(6): 534-537.
38. Fry DE. Sepsis and multiple organ failure. In: Pallock AV, Evans M, editors. *Postoperative complications in surgery.* Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna: Blackwell Scientific Publications; 1991. p. 67-84.
39. Funnell IC, Borman PC, Weakley SP, Terblance J, Marks IN. Obesity, an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1993; 80(4): 484-486.
40. Gebhardt C, Gall FP. Importance of peritoneal irrigation after surgical treatment of hemorrhagic necrotic pancreatitis. *World J Surg.* 1981; 5(3): 379-385

41. Gotzinger P, Sautner T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, Wamser P, Fugger R. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: Extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World J Surg.* 2002; 26(4): 474-478.
42. Halonen K. Outcome prediction and quality of life in severe acute pancreatitis. Helsinki: Helsinki University Printing House. 2004.
43. Hollender LF, Meyer C, Marrie A, Costa da Silva JE, Castellano JG. Role of surgery in management of acute pancreatitis. *World J Surg.* 1981; 5(3): 361-368.
44. International Association of Pancreatology. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2002; 2: 565-573.
45. Isenmann R, Buchler MW. Infection and pancreatitis. *Brit J Surg.* 1994; 81(12): 1707-1708.
46. Karingani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 1992; 103(5): 1636-1640.
47. Kimura W, Fuse A, Usuba O, Mizutani M, Matsukura A, Makuuchi M. Drainage for acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology.* 2001; 48(38): 434-436.
48. Kummerle F, Neher M. Management of complications after operations for acute pancreatitis. *World J Surg.* 1981; 5(3): 387-392.
49. Lam S, Bank S. Risk factors for morbidity and mortality in pancreatitis. *Dig Dis.* 1996; 14(2): 83-98.
50. Larvin M, McMhoh MJ. Apache II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* 1989; 2(8656): 201-205.
51. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *New Engl J Med.* 1992; 326(9): 589-593.
52. Liu CL, Lo CM, Fan ST. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and management. *World J Surg.* 1997; 21(2): 149-154.
53. Macynski JT, Iwanow IC, Burchard KW. Severe pancreatitis. Determinants of mortality in a tertiary referral center. *Arch Surg.* 1996; 131(3): 242-246.
54. Mercadier M. Surgical treatment of acute pancreatitis: tactics, techniques and results. *World J Surg.* 1981; 5(3): 393-400.
55. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1997; 173(1): 71-75.
56. Miller BJ, Henderson A, Strong RW, Fielding GA, DiMarco AM, O'Loughlin BS. Necrotizing pancreatitis: operating for life. *World J Surg.* 1994; 18(6): 906-911.
57. Mithofer K, Mueller PR, Warshaw AL. Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. *World J Surg.* 1997; 21(2): 162-168.
58. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician.* 2000; 62(1): 164-174.
59. Neoptolemos JP, London NJM, Carr-Locke DL. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patient with pancreatitis. *Br J Surg.* 1993; 80(1): 94-99.
60. Ohmoto K, Yamamoto S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications. *Hepato-Gastroenterology.* 2005; 52(64): 980-984.
61. Păunescu V, Popescu C. Possibilities of assessment of morbidity and mortality after necrosectomy and postoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *14th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists.* Zurich, Switzerland, September, 2004: 8-11.
62. Popescu I. Managementul pancreatitei acute severe. *Chirurgia.* 2006; 101(3): 225-228.
63. Popescu I, Georgescu S, Maher A. Supurații pancreatice și peripancreatice. București: Ed. Medicală. 1990.
64. Pisters PW, Ranson JH. Nutritional support for acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1992; 175(3): 275-284.
65. Qamruddin AO, Chadwick PR. Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis. *J Hep Infec.* 2000; 44: 245-253.
66. Ranson JH. Conservative surgical treatment of acute pancreatitis. *World J Surg.* 1981; 5(3): 351-359.
67. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg.* 1997; 21(2): 136-142.
68. Ranson JH, Pasterwack B. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1977; 221(1): 79-91.
69. Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg.* 1997; 21(2): 155-161.
70. Schietroma M, Carlei F, Lezoche E, Rossi M, Liakos C, Mattucci S, Lygidakis NJ. Acute biliary pancreatitis: staging and management. *Hepato-Gastroenterology.* 2001; 48(40): 988-993.
71. Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND, Shamma'a J, Anderson K. Diagnosis assays in acute pancreatitis: study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med.* 1985; 102(5): 576-580.
72. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *New Engl J Med.* 1994; 330(17): 1198-1210.

73. Sugimoto M, Takada T, Yasuda H, Nagashima I, Amano H, Yoshida M, Miura F, Uchida T, Isaka T, Toyota N, Wada K, Takagi K, Kato K. The lethal toxicity of pancreatic ascites fluid in severe acute necrotizing pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology*. 2006; 53(69): 442-446.
74. Sugiyama M, Hatano N, Watanabe T, Atomi Y. Acute necrotizing pancreatitis reduces opsonin receptor expression on peritoneal exudative neutrophils in mice. *Hepato-Gastroenterology*. 2005; 52(65): 1591-1595.
75. Tanguy M, Malledant Y, Bleichner JP. Pancreatites aiguës graves: approches diagnostiques et implications thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993; 12(3): 293-307.
76. Tenner S, Banks PA. Acute pancreatitis: Nonsurgical management. *World J Surg*. 1997; 21(2): 143-148.
77. Toda N, Saito S, Wada R, Komatsu Y, Tada M, Kawabe T, Mitsushita T, Shiratori Y, Omata M. Early removal of bile duct stones in patients with acute biliary pancreatitis by endoscopic papillary balloon dilatation. *Hepato-Gastroenterology*. 2004; 51(59): 1263-1266.
78. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. World Association of Gastroenterology. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterology Hepat*. 2002; 17(suppl): S15-S39.
79. Tran DD, Cuesta MA. Prediction of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87(5): 604-608.
80. U.K. guidelines for the management of acute pancreatitis. U.K. working party on acute pancreatitis. *Gut*. 2005; 54 (suppl.iii), iii1-iii 91(2): 433-438.
81. Vauthey JN, Lerut J. An "open-closed" technique for the treatment of necrotising pancreatitis. *Am J Surg*. 1993; 27(2): 277-281.
82. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence based review of the literature. *Intensive Care Med*. 1999; 25(1): 146-156.
83. Yamenel L, Mas MR, Comert B, Isik AT, Aydin S, Mas N, Deveci S, Ozyurt M, Tasci I, Unal T. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. *Critical Care*. 2005; 9(3): R184-R190.
84. Zhang W, Shan HC, Gu Y. Recurrent acute pancreatitis and its relative factors. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(9): 3002-3004.