

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ GENERALĂ**

***STUDIUL FACTORILOR DE PROGNOSTIC ÎN  
PANCREATITA ACUTĂ SEVERĂ  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. VASILE DĂNUȚ**

**Student-doctorand:**

**PETRE RALUCA**

**2022**

## CUPRINS

Introducere.....	6
I. Partea generală.....	12
1. Definiții și clasificări.....	13
1.1. Definiția diagnosticului de pancreatită acută.....	13
1.2. Tipuri de pancreatită acută.....	13
1.2.1. Pancreatită acută edematoasă.....	13
1.2.2. Pancreatită acută necrotică.....	14
1.3. Complicațiile pancreatitei acute.....	14
1.3.1. Complicații locale.....	14
1.3.2. Complicații sistemice.....	15
1.3.3. Insuficiența de organ.....	15
1.4. Pancreatita acută severă.....	17
1.4.1. Definiția pancreatitei acute severe.....	17
1.4.2. Fiziopatologia pancreatitei acute severe.....	18
1.4.2.1. Răspunsul imun.....	18
1.4.2.2. Disfuncțiile de organ.....	19
1.4.3. Epidemiologia pancreatitei acute severe.....	25
1.4.4. Etiologia pancreatitei acute severe.....	26
2. Factori de prognostic în pancreatita acută severă.....	30
2.1. Factori clinici .....	30
2.2. Teste biologice.....	32
2.3. Factori imagistici.....	35
2.4. Scoruri de prognostic.....	38
2.5. Rolul etapelor terapeutice în prognosticul SAP.....	44
2.5.1. Repleția volemică.....	44
2.5.2. Antibioterapie și antibioprofilaxia.....	46
2.5.3. Nutriția.....	48
2.5.4. Tratamentul chirurgical.....	49
2.5.5. Tratamentul minim invaziv.....	51
2.5.6. Tehnici speciale.....	52

<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>54</b>
<b>3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....</b>	<b>55</b>
<b>4. Metodologia generala a cercetării.....</b>	<b>56</b>
<b>5. Rezultate.....</b>	<b>59</b>
<b>6. Discuții.....</b>	<b>153</b>
<b>7. Concluzii.....</b>	<b>162</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>167</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>195</b>

## LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

ALT	Alanin aminotransteraza
AP	Pancreatită acută
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Sindrom de detresă acută respiratorie
AST	Aspartat aminotransferaza
AUC	Area under curve
AUROC	Area under the ROC curve
BCI	Boală cardiacă ischemică
BCV	Boală cerebrovasculară
BISAP	Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
BMI	Indexul de masă corporală
BRC	Boală renală cronică
BUN	Blood urea nitrogen
CARS	Sindromul raspunsului antiinflamator compensator
CRP	Proteina C reactivă
CT	Computer tomograf
DZ	Diabet zaharat
HTA	Hipertensiune arterială
IH	Indice de hipoxemie
MAP	Presiunea arterială medie
MPV	Mean platelet volume
NLR	Raportul neutrofile/limfocite
NPV	Valoare predictivă negativă
PaO <sub>2</sub>	Presiunea parțială a oxigenului
PCT	Trombocrit
PDW	Platelet distribution width
PLR	Raportul trombocite/limfocite
PPV	Valoare predictivă pozitivă
RM	Rezonanța magnetică
ROC	Receiver operating characteristic

SAP	Pancreatită acută severă
SIRS	Sindromul raspunsului inflamator sistemic
SNC	Sistem nervos central
SOFA	Sequential Organ Failure Assesement
TA	Tensiunea arterială
US	Ultrasonografie

## INTRODUCERE

Pancreatita acută (AP) este o problemă importantă de sănătate publică, iar în formele sale severe este însoțită de o morbiditate și de o mortalitate înaltă, fiind o mare consumatoare de resurse. Ea se clasează în primele trei cauze de admisie în secțiile de gastroenterologie și reprezintă a cincea cauză de deces nononcologic în Statele Unite ale Americii [1]. Din acest motiv, identificarea rapidă a factorilor de prognostic ai pancreatitei acute severe (SAP) face posibil tratamentul precoce și agresiv al acesteia cu scăderea morbidității, mortalității și implicit a costurilor.

Factorii de prognostic ai SAP au fost o preocupare constantă a specialiștilor în domeniu, având în vedere diferențele foarte mari de mortalitate între diferitele forme de AP. În acest sens au fost dezvoltate multiple scoruri de prognostic pentru AP începând cu John H Ranson în 1974 [2], urmat de o echipa de la Glasgow Royal Infirmary condusă de Clement W Imrie care a elaborat criteriile Glasgow [3], Simplified Acute Physiology Score în 1983 dezvoltat de Le Gall și colaboratorii și ulterior modificat în 1993 [4], Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis întocmit în 2008 de Wu și colaboratorii [5]. În 1985 Emil Jacques Balthazar crează scorul pe criterii computer tomografice care îi poartă numele [6], îmbunătățit cinci ani mai târziu cu adăugarea gradului de extindere al necrozei pancreatice prin examinări computer tomografice în dinamică și denumit CT Severity Index [7]

A existat constant o preocupare pentru găsirea unor caracteristici clinice și paraclinice care să indice prognosticul rezervat și necesarul de admisie în terapie intensivă al pacienților cu AP. În 1987 Pauli Poulakkainen și colaboratorii arată valoarea proteinei C reactive în determinarea severității acestei patologii [8].

În lucrarea de față, în partea generală, îmi propun o succintă trecere în revistă a definițiilor și clasificărilor AP și SAP, a epidemiologiei, fiziopatologiei, a factorilor de prognostic clinici, biologici, imagistici și de tratament ai SAP.

# CONTRIBUȚII PERSONALE

## 1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Această lucrare are ca scop realizarea profilului SAP în România zilelor noastre, mai precis în Secția de Terapie Intensivă a Spitalului Universitar de Urgență București, și identificarea factorilor demografici, clinici, paraclinici și de tratament care influențează prognosticul SAP în această populație.

Ipoteza de lucru este reprezentată de faptul că anumiți factori demografici, clinici, paraclinici și de tratament se asociază cu prognosticul nefavorabil observat la pacienții cu SAP.

Obiective:

1. Realizarea profilului demografic, clinic, paraclinic, al complicațiilor, tratamentului, al scorurilor de prognostic pentru pacienții cu pancreatită acută severă din lotul studiat.

2. Identificarea caracteristicilor demografice, clinice, paraclinice, terapeutice și a complicațiilor care se asociază cu prognosticul nefavorabil având ca end-point mortalitatea pacienților cu SAP.

3. Determinarea acurateții de predicție a decesului a variabilelor care s-au asociat cu prognosticul nefavorabil și a scorurilor de severitate BISAP, Ranson, SOFA, APACHE II.

## 2. Material și metodă

Pentru realizarea obiectivelor expuse am realizat un studiu retrospectiv, observațional, în care am inclus pacienții cu SAP admiși în Secțiile/Secția de Terapie Intensivă a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada ianuarie 2016-decembrie 2021. Acest studiu a avut aprobarea Comisiei de Etică a Spitalului Universitar de Urgență București.

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- pacient cu diagnostic de SAP conform Clasificării Atlanta modificate [9];
- pacient admis în Secția Terapie Intensivă a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada ianuarie 2016-decembrie 2021;
- vârsta peste 18 ani.

Obiectivarea insuficiențelor de organ a fost făcută cu ajutorul scorului Marshall [10] modificat, prezența unui scor de 2 sau mai mare de 2 indicând prezența insuficienței de organ, iar menținerea peste 48 de ore a acesteia fiind considerată insuficiența organică persistentă.

Pacienții care au avut insuficiențe de organ și care au decedat în primele 24 de ore de la admisie au fost considerați ca pacienți care au avut insuficiențe organice persistente.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

- pacienți cu forme ușoare sau moderate de AP;
- pacienți externați sau transferați la cerere.

În studiu au fost înrolați 86 de pacienți din cei 111 analizați, 25 fiind excluși.

Datele înregistrate au fost preluate din registrele electronice ale pacienților și din foile de observație clinică ale acestora.

Înregistrarea datelor s-a realizat utilizând Microsoft Office 2019 Excel versiunea 2202.

Au fost înregistrate următoarele variabile:

- Vârsta la momentul admisieii in spital
- Sexul
- Variabile comportamentale (fumat, consum de alcool)
- Mediul de proveniență (urban sau rural)
- BMI
- Etiologia-etanolică, biliară, prin hipertrigliceridemie, hipercalcemie, post ERCP, iar acolo unde aceasta nu a fost identificată etiologia a fost categorisită ca necunoscută
- Comorbiditățile: DZ, HTA, boala cardiacă ischemică (BCI), boala renală cronică (BRC), boală neoplazică, ciroza hepatică
- Variabile în primele 24 de ore de la admisie:
  - numărul de leucocite, NLR, PLR, hemoglobina, hematocritul, numărul de trombocite, PDW, RDW-SD, MPV, PCT, valorile amilazei, lipazei, calcemiei totale, LDH, sodemiei, ALT, AST, BT, BD, ureei, creatininei, glicemiei, corpiilor cetonici in urină; de menționat că valorile ureei și creatininei au fost înregistrate și la 48 de ore;
  - scorul BISAP;
  - cantitatea de lichide administrată în primele 24 de ore:<2500 ml, 2500-4000 ml, >4000 ml
  - revărsatul pleural.
- Scorul Ranson la 48 de ore
- Variabile la admisia în Secția Terapie Intensivă: pH, lactat, scorurile APACHE II și SOFA
- Necroza



- Sindromul de compartiment
- Abcese
- Infecția Clostridium difficile
- Insuficiențele de organ (respiratorie, cardio-circulatorie, renală)
- Alte complicații: necroza colon, necroza gastica, hemoragia
- Antibioprolaxia
- Tipul de nutriție folosit în terapie intensivă (enterală, parenterală, mixtă)
- Intervențiile chirurgicale
- Terapia de înlocuire renală
- Numărul total al zilelor de spitalizare
- Numărul total al zilelor de staționare în STI
- Statutul de supraviețuitor sau decedat în cursul spitalizării

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programele IBM SPSS Statistics Versiunea 28.0.1.1 și Microsoft Excel 2019 versiunea 2202 pe datele colectate în lotul de 86 de pacienți.

Au fost calculați indicatorii statistici descriptivi pentru datele clinice, de laborator și demografice ale pacienților. Pentru variabilele numerice sunt prezentate mediile, abaterea standard, mediana, minim și maxim. Variabilele calitative sunt prezentate sub formă de numere și procente.

Au fost analizate asocierile dintre rezultatul primar studiat (deces) și diferitele variabile calitative sau cantitative care ar putea fi predictorii pentru deces. Testul chi-pătrat a fost utilizat pentru compararea proporțiilor definite prin asociații ale variabilei rezultat cu variabilele calitative, analizate în tabele de contingență 2x2 și 2xn și pentru care a fost calculată mortalitatea în fiecare subgrup ca și proporție a decedaților din totalul observațiilor din subgrupul respectiv. Analiza varianței (ANOVA) a fost utilizată pentru evaluarea diferențelor dintre variabilele cantitative din subgrupurile de pacienți decedați și supraviețuitori prin compararea mediilor înregistrate de respectivele variabile în fiecare subgrup, cu verificarea îndeplinirii condițiilor de aplicarea a acestei analize prin compararea varianțelor din subgrupuri cu testul Levene. Pentru variabilele care nu au îndeplinit aceste condiții a fost folosit testul Mann-Whitney U. Pentru comparațiile de proporții (care au folosit teste chi-pătrat) și de medii (care au folosit ANOVA) au fost calculate valorile p pentru valorile respectivelor teste și diferențele au fost considerate semnificative statistic pentru valorile  $p < 0,05$ .

Au fost calculate Areas Under the Receiver-Operating-Characteristic–(AUROC) și intervalele de încredere pentru aceste arii pentru variabilele numerice care au fost considerate a fi potențiali predictorii ai decesului, selectați pe baza asocierii statistice semnificative cu variabila rezultat (decesul).

Se consideră că o variabilă este un predictor al decesului dacă AUROC diferă semnificativ de modelul aleator pentru care aria este 0.5. În funcție de valoarea AUROC acuratețea de predicție este mare AUROC (0.9-1), moderată (0.7-0.9) și slabă (0.5-0.7).[11] A fost identificată valoarea cut-off a predictorilor selectați (care au avut AUROC >0.7) și au fost calculate sensibilitatea și specificitatea pentru respectiva valoare prag a variabilei studiate.

### **3. Rezultate și discuții**

#### **Obiectivul 1 - Realizarea profilului demografic, clinic, paraclinic al pacienților cu pancreatită acută severă**

În acest studiu am realizat un profil al pacienților cu SAP din punct de vedere demografic, biologic, al complicațiilor locale și sistemice, al măsurilor terapeutice și scorurilor de prognostic pe un lot mic de pacienți, 86, însă numărul mic de pacienți nu este neobișnuit în literatura de specialitate pentru această patologie.[12–14]

În lotul de 86 de pacienți înrolați în studiu media de vârstă a fost de 57.47 ani iar populația studiată a fost majoritară de sex masculin (61.6%).

Etiologia cea mai frecventă a fost cea etanolică (37.2%), urmată de cea biliară (33.7). Într-un review al incidentei și etiologiei AP realizat de Roberts și colaboratorii în 2017 țările din sudul Europei au raporturi etiologie biliară/ etiologie etanolică care variază de la 5/1 la 10/1 în timp ce în țările Europei de Est este dominantă etiologia etanolică iar în vestul și nordul Europei proporțiile sunt similare. [15] O parte a pacienților incluși în studiu a avut etiologie pe care am încadrat-o ca fiind necunoscută (18.6%), întrucât în cursul spitalizării aceasta nu a fost identificată. Consider că trebuie făcute eforturi susținute pentru identificarea etiologiei AP dat fiind că acest lucru ne ghidează managementul terapeutic corect și complet al pacienților cu SAP.

În ceea ce privește distribuția pe sexe și etiologii, etiologia etanolică a fost reprezentată predominant de bărbați, 90.6%, explicată de consumul mai frecvent de etanol în rândul bărbaților, iar cea biliară de femei, 58,6%, aceste date fiind concordante cu literatura de

specialitate.[16] Pentru etiologia necunoscută, numărul bărbaților a fost egal cu cel al femeilor. In ansamblu populația majoritară a fost de sex masculin (61.6%).

În lotul studiat s-a observat un procent mai mare al populației urbane, (58.1%).

În privința comportamentelor o mare parte din pacienți, 46.55%, sunt reprezentați de fumători, fumatul fiind un factor de risc pentru AP atât la bărbați cât și la femei [17]. 53.5% din pacienți au fost consumatori de etanol.

Analiza BMI al pacienților a evidențiat că peste jumătate (55.8%) din pacienți au fost supraponderali sau au prezentat obezitate de diferite grade, obezitatea fiind unul din factorii care agravează cursul AP după cum am arătat în partea generală.

Analiza comorbidităților a relevat procente semnificative de pacienți hipertensivi (42.2%), diabetici (30.2%), sau cu BCI (24.4%). In concluzie această populație este una cu factori de risc pentru AP.

Media a numărului de leucocite a fost peste limitele superioare ale normalului, media NLR a fost de asemenea mult peste limitele superioare ale normalului, indicând amploarea crescută a răspunsului inflamator la acești pacienți. Cum am arătat în partea generală, o valoare peste 12 a NLR la pacienții cu AP se asociază cu severitatea bolii.[18]

Valorile medii ale hemoglobinei și hematocritului, numărului de trombocite s-au situat în limitele normale ale analizoarelor pe care au fost lucrate, ca și valorile RDW-SD, MPV, PCT. Valorile medii ale PDW, 17.73 fL au fost ușor crescute față de limita superioară a analizorului pe care au fost lucrate și similare cu valorile găsite de Wang și colaboratorii într-un studiu la pacienții cu pancreatită acută și disfuncții organice persistente.[19]

Analiza indicatorilor trombocitari s-a efectuat pentru un număr mai mic de pacienți având în vedere faptul că nu toți indicatorii luați în studiu sunt raportați pe fiecare din analizoarele existente în spital.

Valorile medii ale calcemiei au fost sub limitele inferioare ale normalului ( $7.46 \pm 1.59$  mg/dL), doar 30.23% dintre pacienți au fost normocalcemici.

Valorile medii ale sodemiei au fost sub limita inferioară a normalului și pot fi explicate între altele de hiponatriemia care apare la consumatorii cronici de etanol, pseudohiponatriemia din pancreatita cu etiologie prin hipertrigliceridemie.

Media valorilor ureei la admisia în spital a fost de 73.3 mg/dl și mediana de 54 mg/dl, valori mai mari decât 25 mg/dL, cut-off asociat într-un studiu cu severitatea AP.[20]

Mediana creatininei la admisie a fost de 1.38 mg/dL, peste limita superioară a normalului, valorile crescute ale creatininei în primele 24 de ore la pacienții cu AP fiind asociate cu prognosticul nefavorabil.

Atât valorile ureei cât și cele ale creatininei au fost mai mari la 48 de ore decât la admisie, explicate de repleția volemică suboptimală și creșterea catabolismului proteic al pacienților cu AP.

Mediana pH-ului la admisia în terapie intensivă a fost de 7.3 dar valoarea pH-ului a avut variații extreme, de la acidoză metabolică severă la alcaloză metabolică. Mediana lactatului la admisia în reanimare a fost de de 2.3 mmol/L.

Analizând insuficiențele de organ am constatat că cea mai frecventă a fost cea respiratorie iar insuficiența renală a fost pe locul doi în ceea ce privește frecvența de apariție în populația studiată, iar insuficiența cardio-circulatorie s-a situat pe ultimul loc. Compañy și colaboratorii într-un studiu efectuat pe 67 de pacienți cu SAP a obținut aceleași rezultate în ceea ce privește distribuția disfuncțiilor de organ.[14]

Necroza pancreatică a putut fi obiectivată la 74.4 % dintre pacienți. Acest rezultat se datorează cel mai probabil designului retrospectiv al studiului. Având în vedere că până în anul 2017 nu a existat sistem electronic de stocare a imaginilor în Spitalul Universitar de Urgență București, și faptul că imaginile existente în sistemul informatic nu au fost reanalizate de un medic radiolog pentru acest studiu, am decis sa nu includ nici un scor radiologic în evaluarea pacienților cu SAP.

Abcesele pancreatice au fost evidențiate la 13.9% dintre pacienții cu SAP.

Complicațiile pacienților cu SAP de tip perforații sau hemoragii au fost de asemenea contorizate în scopul alcătuirii imagini de ansamblu a pacienților cu SAP. Am identificat 2 pacienți cu necroză colonică și unul cu necroză gastrică, complicații rare ale pancreatitei acute severe, cât și un pacient cu tromboză de venă splenică și unul cu tromboză de venă portă.

Antibioprofilaxia a fost administrată la 60% dintre pacienti. Acest procent mare poate fi explicat de faptul că toti pacienții incluși în studiu au diagnostic de SAP, ghidurile japoneze recomandând folosirea antibioprofilaxiei la pacienții cu SAP.[21] Aceste rezultate se coreleză cu administrarea antibioprofilaxiei în procente mari în Europa și mai ales în Europa de Est, cât și Asia [22].

Majoritatea pacienților a primit nutriție enterală 63% iar 22% dintre pacienți au primit nutrie mixtă atunci când nutriția enterală nu a putut asigura necesitățile energetice. Nutriția parenterală a fost administrată pacienților care au avut contraindicații pentru administrarea nutritei enterale. Rolul deosebit de important al nutriției enterale a a fost evidențiat în partea generală, aceasta având beneficii în prevenția complicațiilor sistemice și locale. Într-o metanaliză făcută de Yao și colaboratorii nutriția enterală comparativ cu cea parenterală s-a asociat cu reducerea mortalității și a insuficientelor de organ la pacienții cu SAP.[23]

Tratamentul necrozei pancreatice a fost efectuat exclusiv chirurgical sub anestezie generală, tehnicile minim-invazive de abordare a necrozei pancreatice nefiind disponibile.

În ceea ce privește cantitatea de lichide administrată în primele 24 de ore 53% dintre pacienți au primit între 2500-4000 ml de lichide în primele 24 de ore iar 33% sub 2500 ml lichide în primele 24 de ore iar restul peste 4000 ml lichide pe 24 de ore.

Infecția *Clostridium difficile* a fost identificată la 14 pacienți, reprezentând 16.3% din totalul pacienților cu SAP. Într-un studiu unicentric realizat de Maatman și colaboratorii, care a analizat un lot de pacienți cu pancreatită necrotică între 2005-2018 a fost identificat un procent de 10% dintre pacienți cu infecție *Clostridium difficile* care au asociat un număr crescut de zile de spitalizare și rate mai mari de readmisie.[24]

Durata medie a spitalizării a fost de 18 zile cu o mediană de 14 zile iar durata medie a staționării în terapie intensivă a fost de 6.6 zile cu o mediană de 4.5 zile. Numărul zilelor de spitalizare total și al celor de spitalizare în terapie intensivă este similar cu cel obținut într-un studiu pe 53 de pacienți cu SAP în România.[13]

Mortalitatea intraspitalicească pacienților cu SAP înregistrată în spitalizarea curentă a fost de 52.3% , mai mare decât cea raportată în studiile internaționale care ajunge la 40% [25], dar asemănătoare cu cea a unui studiu recent din România unde mortalitatea a fost de 60.4%. [13].

Cum am arătat mai sus mortalitatea precoce a fost de 30.2%, reflectând severitatea bolii la pacienții decedați în primele 7 zile. Aceste rezultate sunt concordante cu cele ale altor studii în care mortalitatea precoce a fost crescută explicată de prezența complicațiilor sistemice în cadrul SIRS.[13, 14]

Câteva explicații posibile ale mortalității intraspitalicești crescute ar fi prezentarea tardivă la spital, supraaglomerarea secției de terapie intensivă dar și faptul că Spitalul Universitar de Urgență este un centru terțiar căruia i se adresează cazurile grave. Identificarea rapidă a pacienților cu criterii de severitate, preluarea imediată în terapie intensivă și tratamentul agresiv sunt măsuri care pot reduce mortalitatea pacienților cu SAP.

Cred că implementarea unui sistem cu centre regionale specializate în tratamentul SAP care să preia pacienții cu AP care prezintă la admisia în spital criterii de severitate ar putea reprezenta o soluție pentru scăderea mortalității.

**Obiectivul 2 - Identificarea factorilor demografici, clinici, paraclinici, terapeutici care se asociază cu prognosticul nefavorabil având ca end-point mortalitatea la pacienții cu SAP**

Rezultatele obținute în cadrul acestor cercetări sunt sumarizate în tabelele de mai jos.

*Tabel 3.1 Variabile demografice și clinice la supraviețuitori și decedați*

Date	Decedați N (%)	Supraviețuitori N (%)	p value
Lot	45 (52.3%)	41 (47.7)	
<b>DEMOGRAFICE</b>			
Sexul			p=0.905
feminin	17 (51.5%)	16 (48.5%)	
masculin	28 (52.8%)	25 (47.2%)	
Vârsta (ani)	62.89	51.41	<i>p&lt;0.001</i>
Mediul			p= 0.714
urban	27 (54%)	23 (46%)	
rural	18 (50%)	18 (50%)	
<b>ETIOLOGIE</b>			
Biliară	15 (51.7%)	14 (48.3%)	0.937
Etanolică	15 (46.9%)	17 (53.1%)	0.436
ERCPC	0	1 (100%)	-
Hipercalcemie	1 (100%)	0	-
Hipertrigliceridemie	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0.189
Necunoscută	12 (75%)	4 (25%)	<i>0.044</i>
<b>BMI</b>			
0-subponderali	3 (33.3%)	6 (66.7%)	
1-normoponderali	12 (41.4%)	17 (58.6%)	
2-supraponderali	12 (60%)	8 (40%)	
3-obezitate grd. I	12(57.1%)	9 (42.9%)	
4-obezitate grd II	4 (100%)	0	
5-obezitate grd III	2 (66.7%)	1 (33.3%)	
FUMAT	18 (45%)	22 (55%)	0.205
BCI	15 (71.4%)	6 (28.6%)	<i>0.044</i>
HTA	21(55.3%)	17 (44.7%)	0.627
DZ	14 (53.8%)	12 (46.2%)	0.853
BRC	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0.766
BCV	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0.291

Tabel 3.2 Variabile paraclinice la supraviețuitori și decedați

CARACTERISTICI PARACLINICE	Decedați	Supraviețuitori	p value
Număr leucocite (*10 <sup>3</sup> /μL)	16.12 (7.83)	13.73 (6.35)	p=0.126
NLR	15.96 (16.55)	14.07 (9.8)	p=0.848
PLR	229.18 (184.9)	263.35 (174.70)	p=0.107
Hemoglobină (g/dl)	13.15 (2.84)	12.38 (2.66)	p=0.101
Hematocrit (%)	39.77 (7.77)	36.92 (7.49)	P=0.087
Număr trombocite (*10 <sup>3</sup> /μL)	196.07 (91.70)	243.95 (124.99)	<b>p=0.022</b>
PDW (fL)	16.69 (3.67)	18.72 (4.47)	p=0.403
RDW-SD (fL)	48.97 (7.04)	46.45 (9.22)	p=0.170
MPV (fL)	9.57 (1.2)	9.20 (1.51)	p=0.056
PCT (%)	0.19 (0.089)	0.18 (0.093)	p=0.416
Calcemie (mg/dl)	7.19 (2.01)	7.75 (0.86)	<b>p&lt;0.001</b>
LDH (U/L)	729.69 (368.46)	464.10 (372.58)	<b>p&lt; 0.01</b>
Sodiu (mmol/L)	134.33 (7.79)	133.44 (5.67)	p=0.307
Amilază (U/L)	1174.53 (1173.47)	1050.15 (1651.36)	p=0.343
Lipază (U/L)	7016.91 (9840.07)	4414.12 (3624.18)	p=0.559
Uree (mg/dl)			
Admisie	78.91 (60.19)	67.32 (73.08)	p=0.427
La 48 h	96.15 (52.85)	63.24 (62.11)	<b>p=0.006</b>
Creatinină (mg/dl)			
Admisie	2.23 (1.56)	2.04 (2.04)	p=0.334
La 48 h	2.64 (1.58)	1.81 (2.25)	<b>p=0.012</b>
Glicemie (mg/dl)	239.16 (185.44)	210.59 (199.08)	p=0.246
ALT (U/L)	137.69 (119.10)	91.12 (148.20)	p=0.055
AST (U/L)	190.98 (173.83)	117.44 (168.79)	<b>p=0.025</b>
BT (mg/dl)	2.95 (3.74)	1.39 (1.71)	<b>p=0.004</b>
BD (mg/dl)	1.83 (2.97)	0.76 (1.40)	<b>p=0.005</b>
INR	1.39 (0.49)	1.37 (0.81)	p=0.428
APTT (sec)	30.55 (10.33)	29.46 (5.65)	p=0.276
Fibrinogen (mg/dL)	473.18 (250.99)	527.02 (213.41)	p=0.298
pH	7.22 (0.15)	7.33 (0.11)	<b>p&lt;0.001</b>
Lactat (mmol/L)	4.57 (4.09)	2.20 (1.20)	<b>p&lt;0.001</b>
Cetonurie	12 (48%)	13 (52%)	p=0.607
Revărsat pleural	17 (60.71%)	11 (39.29%)	p=0.279

Tabel 3.3 Complicații supraviețuitori și decedați

COMPLICAȚII	Decedați	Supraviețuitori	p value
Sindrom de compartiment	5 (100%)	0	<b>p=0.057</b>
Necroză pancreatică	34 (53.1%)	30 (46.9%)	p=0.497
Abcese pancreatice	7 (58.3%)	5 (41.7%)	p=0.653
Infecție Clostridium difficile	6 (42.9%)	8 (57.1%)	p=0.629
Insuficiență respiratorie	45 (61.6%)	28 (38.4%)	<b>p&lt; 0.001</b>
Insuficiență cardio-circulatorie	44 (83%)	9 (17%)	<b>p&lt; 0.001</b>
Insuficiență renală	44 (72.1%)	17 (27.9%)	<b>p&lt;0.001</b>

Tabel 3.3 Tratament supraviețuitori și decedați

TRATAMENT	Decedați	Supraviețuitori	p value
Antibioprofilaxie	30 (57.7%)	22 (42.3%)	p=0.218
Nutriție enterală	35 (47.9%)	38 (52.1%)	p=0.054
Lichide administrate (ml)			p=0.978
0 (<2500)	15 (53.6%)	13 (46.4%)	
1 (2500-4000)	24(52.2%)	22 (47.8%)	
2 >4000	6 (50%)	6 (50%)	
Intervenții chirurgicale	20 (52.6%)	18 (47.4%)	p=0.960
CRRT	27 (81.7%)	4 (18.3%)	p<0.001

Tabel 3.4 Scoruri de prognostic supraviețuitori și decedați

SCORURI DE PROGNOSTIC	Decedați	Supraviețuitori	p value
BISAP			p<0.001
≤2	5 (13.1%)	33 (86.9%)	
>2	40 (83.3 %)	8 (16.7%)	
Ranson			p<0.001
1-4	4 (11.4%)	31 (88.6%)	
>4	35 (79.5%)	9 (20.5%)	
APACHE II	25.60 (7.26)	13.56 (5.26)	p<0.001
SOFA	10.49 (3.18)	3.88 (2.15)	p<0.001

Majoritatea studiilor din literatură se focusează pe progresia AP spre SAP sau mortalitatea AP. În acest studiu analizez mortalitatea în SAP cu ajutorul factorilor clinici, paraclinici, terapeutici și a scorurilor de prognostic și de aceea interpretarea rezultateilor raportate la literatura de specialitate este dificilă. Un alt impediment care face dificilă comparația rezultatelor cu literatura de specialitate este compoziția diferită a loturilor în funcție de etiologia SAP și diferența între variabilele incluse în studiu pentru predicția decesului.

Etiologia necunoscută a avut prognosticul cel mai nefavorabil, pacienții cu etiologie necunoscută având o mortalitate de 75%, mult peste mortalitatea lotului în ansamblu. Aceste rezultate se corelează cu cele ale altor studii în care etiologia clasificată ca “altele” sau idiopatică au avut cele mai mari rate de mortalitate.[13, 25] Ca explicații posibile ar fi decesul rapid până să se poată identifica etiologia și managementul terapeutic incomplet datorat necunoașterii cauzei pancreatitei acute. În concluzie trebuie făcute eforturi susținute pentru identificarea etiologiei în AP.

Nu au existat diferențe semnificative între supraviețuitori și decedați în ceea ce privește sexul (p=0.905). Acest rezultat se corelează cu rezultatele altor studii din literatura de



specialitate în care sexul nu a fost asociat cu prognosticul nefavorabil.[13, 14, 26] În acest studiu mediul mediul (urban, rural) nu s-a asociat cu prognosticul nefavorabil, ( $p=0.714$ ).

Vârsta înaintată s-a asociat cu prognosticul nefavorabil la pacienții cu SAP din lotul studiat,  $p<0.001$ , ea fiind un factor asociat cu mortalitatea și în alte studii.[14, 25]

Fumatul nu s-a asociat cu decesul, diferențele de mortalitate între fumători și nefumători fiind ne semnificative statistic, ( $p=0.205$ ).

Dintre comorbiditățile studiate, HTA, DZ, BCI, BRC, neoplazie și ciroză, singura care s-a asociat cu decesul a fost BCI ( $p=0.044$ ). Prezența comorbidităților este legată atât de severitatea AP cât și de mortalitatea pacienților cu AP în numeroase studii.[27, 28]

S-a observat o mortalitate mai mare a pacienților supraponderali și obezi comparativ cu cei normoponderali sau obezi, obezitatea fiind legată atât de creșterea incidenței AP cât și de severitatea acesteia.[29]

Deși NLR și numărul de leucocite au fost mai crescute la decedați față de supraviețuitori, diferențele nu au fost statistic semnificative ( $p=0.424$  respectiv  $0.063$ ). În studiul nostru nu au existat diferențe semnificative statistic între supraviețuitori și decedați ( $p=0.107$ ) nici în ceea ce privește PLR. Acești indicatori nu s-au asociat statistic cu decesul. NLR este asociat cu prognosticul nefavorabil la pacienții cu AP [18], însă în lotul acesta de studiu, care include doar pacienți cu SAP, nu am identificat această asociere. Rezultatele acestui studiu sunt discordate în ceea ce privește NLR și PLR cu cele ale unui studiu recent cu un număr mai mic de pacienți, care nu a inclus pacienți cu etiologie etanolică a SAP, în care aceștia s-au asociat cu decesul.[13]

Deși valorile hemoglobinei au fost mai mari la decedați față de supraviețuitori, diferența nu a atins semnificație statistică, ( $p=0.202$ ), însă valorile crescute ale hematocritului s-au asociat cu decesul,  $p=0.044$ , această variabilă fiind asociată cu severitatea AP.[30]

RDW-SD a avut valori mai mari la supraviețuitori față de decedați, însă diferențele nu au fost semnificative statistic, spre deosebire de studiul lui Zhang din 2019 care a obținut diferențe statistic semnificative.[31]

Deși valorile PDW au fost mai scăzute pentru supraviețuitori, acestea nu s-au asociat statistic cu decesul ( $p=0.403$ ). Există studii în care PDW a fost asociat cu prognosticul nefavorabil în AP, corelându-se cu apariția disfuncțiilor de organ.[19] MPV și PCT nu s-au corelat cu decesul în acest studiu,  $p=0.056$  respectiv  $p=0.416$ . Rolul acestor indicatori hematologici la pacienții cu SAP este greu de stabilit datorită compozițiilor diferite ale pacienților incluși în studii din punct de vedere al etiologiei SAP.

Au existat diferențe semnificative statistic între calcemia supraviețuitorilor și decedaților ( $p < 0.001$ ), hipocalcemia fiind una din componentele scorului Ranson care stratifică severitatea AP, ea fiind asociată cu creșterea mortalității și a spitalizării la pacienții critici.[32]

LDH, alt parametru din cei 11 ai scorului Ranson, a avut de asemenea valori mai crescute la decedați decât la supraviețuitori,  $p < 0.001$ . Într-un studiu care a inclus 105 pacienți cu AP, Jing și colaboratorii au identificat LDH ca factor independent de prognostic pentru insuficiențele organice persistente.[33] Nu s-au constatat diferențe statistic semnificative între supraviețuitori și decedați în ceea ce privește valorile sodemiei, amilazei și lipazei acestea din urmă nefiind incluse în scorurile de apreciere a severității AP.

Am găsit diferențe semnificative statistic între cele două grupuri pentru valorile ureei și creatininei la 48 de ore de la admisia în spital cu  $p = 0.006$  respectiv  $p = 0.001$ . Valorile ureei și creatininei la 48 de ore ale pacienților decedați au fost mai mari decât în cazul supraviețuitorilor și mai mari decât valorile la admisia în spital corelându-se cu decesul, spre deosebire de valorile ureei și creatininei de la admisie unde nu s-au obținut diferențe semnificative statistic între supraviețuitori și decedați. Din aceste date rezultă importanța măsurilor de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică inițială la pacienții cu SAP.

Am găsit diferențe între valorile la admisia în spital ale ALT și AST la pacienții cu SAP, acestea fiind mai crescute la supraviețuitori față de decedați, în cazul AST diferențele fiind statistic semnificative,  $p = 0.025$ , iar în cazul ALT diferențele au fost la limita semnificației statistice,  $p = 0.055$ . De asemenea valorile BT și BD au fost semnificativ statistic mai crescute la decedați decât la supraviețuitori,  $p = 0.004$  respectiv  $0.005$ . Valorile crescute ale transaminazelor și bilirubinei se coreleză cu severitatea AP și reflectă modificările perfuziei hepatice determinate de mediatorii sistemici și locali.[34]

Valoarea pH-ului la admisia în terapia intensivă a fost semnificativ statistic mai mică la supraviețuitori față de decedați,  $p < 0.001$ , iar valorile lactatului au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții decedați față de supraviețuitori,  $p < 0.001$ . Valorile scăzute ale pH-ului și crescute ale lactatului s-au dovedit a fi predictorii puternici ai mortalității pacienților de terapie intensivă, într-un studiu realizat de Schork și colaboratorii.[35]

Rolul acestor parametri la admisia în terapie intensivă în predicția mortalității la pacienții cu SAP rămâne de stabilit în studii cu număr mare de pacienți.

Prezența cetonurei și a revărsatului pleural la admisia în spital nu s-au asociat cu creșterea mortalității pacienților cu SAP.

Prezența insuficiențelor de organ, respiratorie, cardio-circulatorie, renală s-a asociat cu decesul cu  $p < 0.001$  iar prezența necrozei pancreatice și a abceselor pancreatice nu s-au asociat semnificativ statistic cu decesul rezultate concordante cu cele ale altor studii. [14] Concluzionând mortalitatea pacienților cu SAP se datorează în special complicațiilor sistemice și mai puțin celor locale.

Prezența infecției *Clostridium difficile* nu s-a asociat cu decesul la pacienții cu SAP în acest studiu. Studiul lui Maatman și colaboratorii, publicat în 2020, a arătat că prezența acestei infecții nu s-a asociat cu mortalitatea la pacienții cu pancreatită acută necrotică.

Deși numărul decedaților care a primit antibioprofilaxie a fost mai mare decât al supraviețuitorilor, diferențele nu au fost semnificative statistic,  $p = 0.218$ . Consider că actualizarea ghidurilor naționale și creșterea aderenței la acestea sunt necesare pentru folosirea judicioasă a antibioticelor în AP.

Procentul decedaților a fost mai mare în rândul celor care nu au primit nutriție enterală decât în rândul celor care au primit nutriție enterală, ( $p = 0.054$ ), însă acest rezultat trebuie interpretat prudent întrucât pacienții care nu au primit nutriție enterală au fost cei la care starea foarte gravă nu a permis administrarea nutriției enterale. Nu au existat diferențe statistice semnificative între mortalitatea pacienților în ceea ce privește cantitatea de lichide administrate în primele 24 de ore pentru intervalele stabilite (sub 2500 ml, 2500-4000ml, peste 4000 ml).

În acest studiu intervențiile chirurgicale în ansamblu nu s-au corelat cu decesul, rezultat care diferă de cel obținut de Mihoc și colaboratorii unde prezența acestora a fost un factor de risc pentru deces. Rezultatul nostru trebuie analizat cu grijă având în vedere că în cazul sindromului de compartiment, toți pacienții au fost operați și au decedat în acest studiu cu un  $p$  aproape de semnificația statistică ( $p = 0.057$ ). Prezența hipertensiunii intraabdominale apare în primele zile de evoluție a AP și este determinată de procesul inflamator care duce la dezvoltarea edemului pancreatic, peripancreatic și a ascitei[36], sindromul de compartiment reprezentând o complicație precoce fatală a SAP în acest studiu.

Folosirea tehnicilor de înlocuire renală la pacienții cu insuficiență renală s-a corelat puternic cu mortalitatea ( $p < 0.001$ ), rezultat care era de așteptat având în vedere faptul că prezența insuficienței renale a fost asociată cu mortalitatea.

În privința tehnicii plasma exchange folosită la pacienții cu etiologie prin hipertrigliceridemie nu au existat diferențe statistice semnificative între grupul supraviețuitorilor și decedaților. După cum am arătat în partea generală, rolul acestor tehnici în tratamentul hipertrigliceridemiei nu este încă bine stabilit.[37, 38]

Numărul total al zilelor de spitalizare ale decedaților a fost semnificativ statistic mai mic față de cel al supraviețuitorilor indicând că majoritatea deceselor s-au produs precoce, prin complicații sistemice.

În ceea ce privește scorurile de prognostic ale AP, scorul BISAP peste 2 și Ranson peste 4 s-au corelat stâns cu mortalitatea pacienților cu SAP ( $p < 0.001$ ).

Diferențe semnificative statistic au existat și între valorile scorurilor APACHE II și SOFA la admisia în terapie intensivă, aceste scoruri fiind inițial dezvoltate pentru aprecierea prognosticului în populații heterogene de pacienți critici. Media scorului APACHE II la supraviețuitori a fost de 13.5 iar la decedați de 25.6,  $p < 0.001$  iar media scorului SOFA la supraviețuitori a fost de 3.8 iar la decedați de 10.4,  $p < 0.001$ .

### **Obiectivul 3 - Determinarea acurateții de predicție a decesului a variabilelor care s-au asociat cu prognosticul nefavorabil și a scorurilor de severitate.**

Dintre valorile înregistrate la admisia în spital AST, numărul de trombocite, BT și BD s-au dovedit a fi predictorii slabi ai decesului pacienților cu SAP având AUROC mai mici decât 0.7. Valorile calcemiei și LDH la admisie și valorile ureei și creatininei la 48 de ore au avut AUROC între 0.7 și 0.8 sunt predictorii modești ai decesului la pacienții cu SAP, ca și valorile pH-ului și lactatului la admisia în terapie intensivă.

Scorurile de severitate BISAP, Ranson, APACHE II și SOFA folosite pentru aprecierea severității în AP s-au dovedit utile și pentru aprecierea mortalității în SAP.

Scorul BISAP și scorul Ranson sunt predictorii buni ai mortalității la pacienții cu SAP incluși în studiu, cu AUROC între 0.8 și 0.9, cu AUROC de 0.857 pentru BISAP și 0.899 pentru scorul Ranson. Valoarea cut-off calculată pentru scorul BISAP a fost  $>2$  iar pentru scorul Ranson  $>4$ , cu sensibilitate de 88.9 % și specificitate de 80.5% pentru scorul BISAP și respectiv 89.7% și 77.5% pentru scorul Ranson.

Scorurile APACHE II și SOFA la admisia în terapie intensivă sunt predictorii excelenți ai decesului pacienților cu SAP cu AUROC între 0.9-1. Valoarea cut-off calculată pentru scorul APACHE II a fost  $>17$  cu sensibilitate de 86.6% și specificitate de 80.5% iar scorul SOFA  $>8$  a avut o sensibilitate de 80% și o specificitate de 97.6%.

Aceste rezultate trebuie validate în studii viitoare întrucât datorită designului diferit al studiilor din literatură pentru pacienții cu SAP aceste rezultate sunt greu de interpretat.

## 4. Concluzii și contribuții personale

### Contribuții personale

Am realizat un studiu retrospectiv, unicentric care a avut drept scop analiza factorilor de prognostic la pacienții cu SAP cu 3 obiective principale.

Obiectivul 1 realizează o imagine complexă pacienților cu SAP din punct de vedere al caracteristicilor demografice, clinice, paraclinice, al tratamentului și complicațiilor pe un lot mic, însă semnificativ pentru această patologie.

Obiectivele 2 și 3 ale acestui studiu au fost identificarea factorilor de prognostic ai decesului la pacienții cu SAP și respectiv determinarea acurateții de predicție a decesului a unor variabile.

Cele trei obiective ale cercetării au fost îndeplinite și conchidem:

1. Etiologia cea mai frecventă a pacienților cu SAP a fost cea alcoolică, 37.2%, urmată la mică distanță de cea biliară (33.7%).

2. Populația majoritară a fost de sex masculin și din mediul urban iar media de vârstă a fost de 57.47 de ani.

3. 46.5% dintre pacienți au fost fumători și 53.5% consumatori de alcool și 55.8% au fost supraponderali sau obezi.

4. Dintre comorbidități cea mai frecventă a fost HTA (44.2%), urmată de DZ, (30.2%) și BCI, (24.4%).

5. Prezența cetonuriei la admisie a fost obiectivată la 29.1% dintre pacienți, iar prezența revărsatului pleural la admisie la 32.6% dintre pacienți, cel mai frecvent fiind evidențiat de partea stângă.

6. Dintre pacienții cu SAP, 47.6% au avut scor BISAP mai mare decât 2, iar 51.2% au avut scor Ranson peste 4.

7. Mediile scorurilor APACHE II și SOFA la admisia în terapie intensivă au fost de 19.86 respectiv 7.34.

8. Necroza pancreatică a fost obiectivată la 74.4% dintre pacienți, 5.8% dintre aceștia au prezentat sindrom de compartiment, iar 13.95% au avut abcese pancreatice.

9. 44.2% dintre pacienți au necesitat intervenții chirurgicale pentru sindromul de compartiment, excizia necrozei pancreatice, alte complicații de tipul necrozei gastrice sau colonice.

10. 16.3% dintre pacienții cu SAP au avut infecție Clostridium difficile.

11. Cea mai frecventă insuficiența de organ a fost cea respiratorie, urmată de cea renală. 34.9% dintre pacienți au avut o singură insuficiență de organ iar 53.5% au prezent trei insuficiențe de organ.

12. 60% dintre pacienții cu SAP au primit antibioprofilaxie.

13. Nutriție enterală au primit 63% dintre pacienți, iar 22% au primit nutriție mixtă, enterală și parenterală.

14. 36% dintre pacienți au necesitat terapie de înlocuire renală.

15. Media zilelor de spitalizare în terapie intensivă a fost de 6.62 zile iar media zilelor de spitalizare totală de 18.06 zile.

16. Mortalitatea la 7 zile a fost de 30.2% iar mortalitatea generală de 52.3%.

17. Prognosticul cel mai nefavorabil l-au avut pacienții cu etiologie necunoscută, cu o mortalitate de 75%, etiologia necunoscută fiind un factor de risc pentru deces.

18. Sexul și mediul de domiciliu și fumatul nu sunt factori de risc pentru deces.

19. Vârsta înaintată și prezența bolii cardiace ischemice s-au asociat cu decesul.

20. Pacienții supraponderali și obezi au avut mortalitate mai mare decât cei normoponderali sau subponderali.

21. Numărul scăzut de trombocite, valorile scăzute ale calcemiei s-au asociat cu decesul.

22. Valorile crescute ale LDH, AST, BT ȘI BD la admisia în spital au fost de asemenea asociate cu decesul.

23. Nu am identificat asocieri între valorile NLR, PLR, ale indicilor eritrocitari, plachetari și deces.

24. A fost constatată asocierea cu decesul a valorilor crescute ale ureei și creatininei la 48 de ore de la admisia în spital cât și a valorilor crescute ale lactatului și scăzute ale pH-ului măsurate la admisia în terapie intensivă.

25. Prezența cetonurei și a revărsatului pleural la admisia în spital nu s-au dovedit a fi factori de risc pentru deces.

26. Prezența insuficiențelor de organ, respiratorie, renală, cardio-circulatorie reprezintă factori de risc pentru deces.

27. Media scorurilor APACHE II și SOFA a fost semnificativ statistic mai mare la supraviețuitori față de decedați cu  $p < 0.001$

28. Infecția cu Clostridium difficile nu reprezintă un factor de risc pentru deces.

29. Numărul total al zilelor de spitalizare al decedaților a fost semnificativ statistic mai mic ( $p=0.01$ ) decât al supraviețuitorilor.

30. Prezența necrozei pancreatice și a abceselor pancreatice nu a influențat supraviețuirea.

31. Folosirea terapiei de înlocuire renală la pacienții cu SAP reprezintă un factor de risc pentru deces.

32. Numărul trombocitelor, BT și BD sunt predictorii slabi ai decesului.

33. Calcemia, LDH, ureea la 48 de ore, creatinina la 48 de ore și vârsta au acuratețe moderată de predicție a decesului la pacienții cu SAP.

34. Scorurile BISAP, Ranson, APACHE II și SOFA sunt instrumente pentru predicția mortalității pacienților cu SAP. Scorurile APACHE II și SOFA calculate la admisia în terapie intensivă au avut acuratețe de predicție a decesului mai bună decât scorurile BISAP și Ranson.

### Concluzii

SAP este reprezentată o afecțiune extrem de gravă, cu mortalitate mare, care necesită abordare multidisciplinară, de preferat în centre terțiare fiind o mare consumatoare de resurse și o povară pentru sistemele de sănătate, tratamentul acestei patologii fiind extrem de complex implicând terapia suportivă și tratamentul complicațiilor specifice.

Mortalitatea pacienților cu SAP este legată în special de complicațiile sistemice, identificarea rapidă a acestora, admisia promptă în terapie intensivă, monitorizarea și suportul avansat de funcții vitale este reprezentând elemente cheie ale managementului SAP.

Calcularea scorurilor BIASP, Ranson, APACHE II, SOFA este importantă ele având acuratețe de predicție a decesului mai bună decât variabilele individuale studiate.

Abordarea acestei patologii extrem de complexe necesită, pe lângă o echipă multidisciplinară antrenată, și alcătuirea unor ghiduri naționale de diagnostic și tratament actualizate periodic.

Modificările stilului de viață care să includă menținerea unei greutate normale și a unui nivel normal al trigliceridelor, limitarea consumului de alcool și a fumatului reprezintă măsuri care trebuie luate pentru prevenirea și limitarea severității AP.

Ca perspectivă consider că înființarea unor centre regionale pentru tratamentul SAP în care echipe multidisciplinare antrenate să trateze această patologie, în care să fie disponibile și tehnicile minim invazive de abordare a necrozei pancreatice, reprezintă o soluție pentru managementul adecvat al acestei afecțiuni.

### Limitele studiului

Principala limitare a acestui studiu a fost natura sa retrospectivă datorită căreia colectarea datelor a fost dificilă și numărul mic de pacienți care au fost selecționați dintr-un singur centru.

O alta limitare a studiului este aceea că nu a inclus un scor de prognostic imagistic datorată pe de o parte tot naturii retrospective a studiului, având în vedere că nu pentru toți pacienții a fost disponibilă imagistica în format electronic, și pe de altă parte faptului că imagistica nu a fost reexaminată de un medic radiolog în vederea calculării scorurilor imagistice de prognostic.

### Direcții de cercetare

Având în vedere mortalitatea crescută a pacienților cu SAP, este necesară realizarea unui studiu prospectiv, multicentric care să evalueze factorii de prognostic în SAP. Acesta ar avea ca avantaje numărul mare de pacienți evaluați și tratați uniform conform definițiilor și ghidurilor de tratament aflate în vigoare într-o anumită perioadă de timp și ar permite studiul comparativ al factorilor de prognostic în funcție de etiologia SAP cât și confirmarea sau infirmarea rezultatelor prezentului studiu.

Utilitatea clinică a plasma exchange în scăderea mortalității și morbidității la pacienții cu AP prin hipertrigliceridemie trebuie de asemenea investigat în trialuri clinice randomizate în care această tehnică să fie comparată cu tratamentul convențional de scădere a trigliceridelor.

SAP este o patologie complexă, cu prognostic rezervat care are ca element central dezechilibrul răspunsului imun la injuria pancreatică, în consecință, consider că una din principalele direcții de cercetare o reprezintă dezvoltarea de terapiilor imunomodulatoare și transferul lor în practica clinică.



## Bibliografie selectivă

- [1] Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179–1187.
- [2] Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69–81.
- [3] Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340–1346.
- [4] le Gall JR. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1993; 270: 2957–2963.
- [5] Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698–1705.
- [6] Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, et al. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985; 156: 767–772.
- [7] Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331–336.
- [8] Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, et al. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987; 28: 764–771.
- [9] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102–111.
- [10] Marshall JC, Cook DJ, Christou N v, et al. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 1638–1652.
- [11] Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R, et al. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1043–1051.
- [12] Zhang XC, Lu ZH, Yu WL, et al. Clinical Characteristics and Early Prognostic Factors of Severe Acute Pancreatitis. *Hepatitis Monthly* 2021 21:5; 21. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.5812/HEPATMON.114638.

- [13] Mihoc T, Tarta C, Duta C, et al. Monitoring approach of fatality risk factors for patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit. A retrospective, monocentric study. *Diagnostics*; 11. Epub ahead of print November 1, 2021. DOI: 10.3390/diagnostics11112013.
- [14] Compañy L, Sá Ez J, Martínez J, et al. Factors Predicting Mortality in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 144–148.
- [15] Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017; 17: 155–165.
- [16] Drake M, Dodwad SJM, Davis J, et al. Sex-Related Differences of Acute and Chronic Pancreatitis in Adults. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 1–11.
- [17] Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and Risk of Acute and Chronic Pancreatitis Among Women and Men: A Population-Based Cohort Study. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 603–609.
- [18] Tabanda JD, Quirit AM, Castro BT. Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting Mortality among Adult Patients with Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Print) International Journal of Life Sciences Research* 2021; 9: 1–8.
- [19] Wang F, Meng Z, Li S, et al. Platelet Distribution Width Levels Can Be a Predictor in the Diagnosis of Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1155/2017/8374215.
- [20] Lin S, Hong W, Basharat Z, et al. Blood urea nitrogen as a predictor of severe acute pancreatitis based on the revised atlanta criteria: timing of measurement and cutoff points. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 2017. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1155/2017/9592831.
- [21] Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2015; 22: 405–432.
- [22] Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology* 2019; 19: 488–499.
- [23] Yao H, He C, Deng L, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 66–68.
- [24] Maatman TK, Westfall-Snyder JA, Nicolas ME, et al. The morbidity of *C. difficile* in necrotizing pancreatitis. *The American Journal of Surgery* 2020; 219: 509–512.
- [25] Yasuda H, Horibe M, Sanui M, et al. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *Pancreatology* 2020; 20: 307–317.

- [26] Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, et al. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2470–2474.
- [27] Moran RA, García-Rayado G, de la Iglesia-García D, et al. Influence of age, body mass index and comorbidity on major outcomes in acute pancreatitis, a prospective nationwide multicentre study. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1508–1518.
- [28] Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, et al. Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2016; 54: 226–230.
- [29] Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 374–382.
- [30] Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1946–1952.
- [31] Zhang F-X, Li Z-L, Zhang Z-D, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4739–4748.
- [32] Egi M, Kim I, Nichol A, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Critical Care Medicine* 2011; 39: 314–321.
- [33] Cui J, Xiong J, Zhang Y, et al. Serum lactate dehydrogenase is predictive of persistent organ failure in acute pancreatitis. *J Crit Care* 2017; 41: 161–165.
- [34] Liu W, Du JJ, Li ZH, et al. Liver injury associated with acute pancreatitis: The current status of clinical evaluation and involved mechanisms. *World Journal of Clinical Cases* 2021; 9: 10418.
- [35] Schork A, Moll K, Haap M, et al. Course of lactate, pH and base excess for prediction of mortality in medical intensive care patients. *PLoS ONE*; 16. Epub ahead of print December 1, 2021. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0261564.
- [36] de Waele JJ. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis - When to decompress? *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2008; 34: 11–16.
- [37] Miyamoto K, Horibe M, Sanui M, et al. Plasmapheresis therapy has no triglyceride-lowering effect in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 949–951.
- [38] Hutchison B, Collins J, Makar RS, et al. Retrospective analysis of outcomes in patients with acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated without therapeutic plasma exchange. *Transfusion (Paris)* 2021; 61: 537–545.

## Lista lucrărilor publicate

1. **Petre R**, Băleanu V-D, Vasile D, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis and diabetic ketoacidosis. *Research and Science Today* 2021; 22: 125–130.

<https://www.rstjournal.com/rst-222-2021/>

2. **Petre R**, Vasile D, Băleanu V, et al. ICU mortality in severe acute pancreatitis- single centre experience. *Research and Science Today* 2022; 23: 103–111.

<https://www.rstjournal.com/rst-123-2022/>