

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***LIMITELE ȘI POSIBILITĂȚILE TERAPIEI INTENSIVE ÎN
TRATAMENTUL ȘOCULUI ȘI A COMPLICAȚIILOR LUI ÎN
PANCREATITA ACUTĂ SEVERĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. DR. RADU ȘERBAN PALADE

Student-doctorand:

TROTEA (TONCEANU) ANDRA-MARIA

ANUL 2024

Cuprins

Lista cu lucrări științifice publicate	3
Lista cu abrevieri și simboluri	4
Introducere	7
I Parte generală	13
1. Date importante referitoare la Pancreatita acută severă	13
1.1. Definirea noțiunilor	13
1.2 Epidemiologie	13
1.3 Fiziologie	14
1.4 Etiologie	15
1.5 Clasificarea formelor clinice	19
1.6 Fiziopatologie PA	20
1.7 Diagnosticul pozitiv al Pancreatitei acute	22
1.8 Clasificarea Pancreatitei acute	24
1.9 Evoluția temporală a bolii	26
1.10 Diagnostic de severitate	28
1.11 Tabloul clinic și paraclinic al pancreatitei acute	31
1.12. Complicațiile PAS	33
I.12.1 Definiția colecțiilor locale, pancreatice	33
2. Șocul din PAS	42
2.1 Managementul terapeutic al șocului din PAS	42
2.2 Managementul complicațiilor șocului din PAS	49

2.3	Tratamentul complicațiilor apărute în PAS	49
II.	Contribuții personale	52
3.	Ipoteza de lucru. Obiective generale.....	52
4.	Metodologia generală a cercetării	54
5.	Factorii de risc, markerii serici în PAS	54
5.1	Introducere.....	54
5.2	Materiale și metode	55
5.3	Rezultate.....	55
5.4	Discuții.....	118
6.	Managementul în PAS. Actualități și optimizare.....	126
6.1	Introducere.....	126
6.2	Materiale și metode	126
6.3	Rezultate.....	132
6.4	Discuții.....	162
7.	Concluzii.....	168
7.1	Contribuții personale.....	174
7.2	Direcțiile în care se impune continuată cercetarea.....	174
	Bibliografie.....	176
	Anexe.....	208

Introducere

Pancreatita acută severă (PAS) este o patologie amenințătoare de viață cu debut brusc și impact major asupra organismului. Incidența acestei boli în ultimele decade este în continuă creștere datorită condițiilor de viață și a factorilor de risc, precum alimentația nesănătoasă și consumul de alcool.

Șocul din PAS este o luptă contra cronometru, necesitând suport avansat și complex de funcții vitale. Evoluția bolii este incertă, de aceea este importantă stabilirea unor markeri serici care să depisteze rapid pacienții predispuși la forma severă și complicațiile PAS în funcție de: etiologie, vârstă, comorbidități, faza temporală a pancreatitei. Trendurile terapiei se schimbă continuu, artificiile terapeutice și recomandările pentru rezolvarea disfuncțiilor de organ constituie o provocare. Starea bună a unui pacient cu PA la admisie, poate progresa rapid spre formă severă, și pot apărea multiple complicații. Este important să aplicăm un tratament eficient și să eradicăm factorii de risc, astfel reabilitarea pacientului să fie completă și să nu apară episoade de PA recurente sau dizabilități.

PAS constituie o împovărare a sistemului sanitar și un impact socioeconomic, luând în considerare costurile pe care le implică spitalizarea unui pacient în ATI. De asemenea calitatea vieții după aceasta poate fi precară. Pot apărea sechele ale forței musculare, neuropatii, inversarea ritmului circadian, necesitatea suportului psihologic, pacientul necesitând reintegrarea în câmpul muncii, sau în familie.

Teza de doctorat are scopul de a contribui la literatura deja existentă, printr-un numitor comun dintre cunoștințele medicale de anestezie și terapie intensivă, și chirurgie generală,

îmbinând noțiuni cunoscute dar și inovatoare, a unor probleme de sănătate publică, aducând o îmbunătățire a managementului PAS și a șocului din această patologie.

Studiul realizat în cadrul tezei de doctorat, s-a desfășurat la Spitalul Universitar de Urgență București și prezintă modalitățile identificării severității PA, monitorizarea șocului din PA, și a modalităților specifice TI de tratament: repleție volemică, nutriție, analgezie, epurare extracorporeală, constituind o temă de interes național, inovatoare.

Pancreatita acută este entitatea patologică datorată reacției acute inflamatorii a pancreasului, un proces lezional complex, care poate avea răsunet și impact variabil: fie localizat la nivelul acestuia, fie extins la țesuturile peripancreatice, retroperitoneale, a organelor îndepărtate de loja pancreatică, sau sistemic.[1] La Congresul Grupului de lucru de la Atlanta 2012 a fost revizuită definiția bolii și clasificarea formelor în funcție de severitate, optimizându-se astfel diagnosticul, managementul, standardizarea cazurilor raportate și prognosticul afecțiunii.[1][2]

În Europa incidența este 40 – 50 cazuri la 100.000 locuitori, fiind mai mare în țările din Europa de Est [4]. Datele din studiul Global Burden of Disease au dezvăluit o rată a incidenței globale a pancreatitei de 5.210.000 pacienți în 2016, reprezentând o creștere cu 30% față de incidența din 2006[5]. În România nu există date despre incidența PA.

Diagnosticul de PA necesită cel puțin două din următoarele trei caracteristici: durere abdominală, cu sediul epigastric ”în bară” cu iradiere posterioară și nivelul crescut sangvin de cel puțin trei ori a lipazei sau amilazei sau modificări caracteristice ale bolii la tomografia computerizată cu substanță de contrast, și mai rar la rezonanța magnetică nucleară sau ecografia abdominală [82,3]. Atunci când creșterile lipazei și, sau amilazei nu sunt concludente, este absolut necesară examinarea computer tomografică. [3]

PAS se caracterizează prin apariția insuficienței persistente de organ, cu o durată de mai mult de 48 de ore, indiferent de momentul dezvoltării în raport cu debutul bolii, sau prin prezența complicațiilor la nivel local: colecții fluide, pseudochist, necroză peripancreatică

sterilă sau infectată precum și necroză închistată, walled-off necrosis (WON), sterilă sau infectată.

II. Contribuții personale

Durata de supraviețuire a pacienților cu PAS, conform clasificării de la Atlanta, și clasificării bazate pe determinanți, este invers proporțional cu intensitatea șocului sistemic cauzat de SIRS persistent și a furtunii de citokine. Ca urmare, primordial este diagnosticul cât mai precoce al bolii și încadrarea formei de tip severă, pentru a se putea realiza tratamentul optim și monitorizarea pacientului în TI.

Astfel, cercetarea de față dorește să identifice pacienții care prezintă risc de a dezvolta formă severă a PA, comparând rata de prognostic în funcție de mai mulți indici și a mai multe scoruri de severitate, încă de la admisie, de la primul set de analize biologice, concomitent cu evaluarea imagistică. Astfel, se dorește evidențierea mijloacelor evitării trecerii de la SIRS tranzitoriu în permanent, și a dezvoltării disfuncțiilor de organ.

Am analizat ce tipuri de etiologii au preponderent morbiditate mai mare, ce factori de risc și ce comorbidități s-au asociat cu: numărul crescut de zile de ventilație mecanică, internare în TI, cu apariția complicațiilor locale și sistemice și cu rata de mortalitate crescută.

Am evaluat fiabilitatea scorurilor de severitate existente, sensibilitatea și specificitatea acestora de a prezice nu numai morbiditatea ci și numărul de zile de ventilație, complicațiile locale, sistemice, și rata de deces.

Tot pentru a semnala severitatea de la internare, am comparat markerii inflamatori inovatori, precum presepsină, procalcitonină, PCR, lactat, raport neutrofile/ limfocite, care se corelează mai bine cu zilele de VM, zilele de spitalizare în TI, complicații, deces.

Referitor la management PAS, am analizat reechilibrarea hidroelectrolitică, din punct de vedere cantitativ și calitativ, cu ajutorul parametrilor dinamici SVV, PPV, îmbunătățind prognosticului și reducând complicații precum: injurie renală, ventilație mecanică prelungită, sindrom de compartiment abdominal, rata de deces. Au fost comparate 4 loturi, în funcție de tipul de fluid: ser fiziologic, lichide balansate, coloid uman, și sintetic.

Alt doilea amendament, a fost abordarea nutriției și corelarea tipului de nutriție: oral enteral, parenteral, mixt, corelația acestora cu deznodământul, notând complicațiile apărute. Apoi am comparat analgezia multimodală împărțind-o în 4 loturi: analgezie predominant pe cateterul peridural toracic, analgezie bazată pe opioid, analgezie predominant AINS, și mixtă cu opioid sintetic.

De asemenea studiul a arătat importanța benefică asupra prognosticului a plasmaferezei în PAS hipertrigliceridemică, și a hemodiafiltrării cu filtru de citokine în șocul din PAS.

În urma datelor colectate și a multitudinilor algoritmilor se dorește optimizarea managementului pacienților, aflați în TI cu PAS.

Am realizat un studiu observațional, retrospectiv a 161 de pacienți internați cu diagnosticul de PAS, în Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă a Spitalului Universitar București. Perioada de includere a fost între data de: 1 octombrie 2014 – 15 mai 2022.

Aceștia au fost evaluați clinic, biologic și imagistic, la includerea în studiu, ulterior evoluția lor fiind urmărită cu scopul transferului pe secție, apoi la și ieșirea din spital sau evoluția spre deces.

Ca și criteriile de includere în studiu am avut:

- Vârsta peste 18 ani

- Pacienți domiciliați în România

- Pacienții cu diagnostic și criterii de PAS conform definiției modificată de la Atlanta 2012 sau formă critică, conform definiției bazate pe determinanți.

- Internare în ATI în perioada de desfășurare a studiului, pentru observarea posibilităților și a limitelor terapeutice actuale.

Colectarea datelor s-a realizat în perioada 1 octombrie 2014 – 15 mai 2022, iar prelucrarea acestora ulterior.

Pentru prelucrarea datelor statistice am folosit program SPSS (statistical package for Social Sciences) varianta 25.

Am elaborat un studiu retrospectiv, realizat prin studierea evoluției pacientului cu PAS. Am admis în studiu pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 95 de ani, care au îndeplinit criteriile: Bisap > 2 și Apache II > 8, sau Bisap > 2 și Ranson > 3 la 7 și 48 de ore. Toți pacienții incluși în studiu au avut sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) și au fost diagnosticați cu PA prezentând cel puțin două din trei criterii, și caracteristici de severitate.

Lotul cercetării a fost constituit din 161 de pacienți, dintre care 81 au fost femei și 80 (49.7%) bărbați, cu un procent de 51,3% versus 49,7 %, aspect ce indică lipsa unei prevalențe de gen în acest tip de afecțiune, $\chi^2(1)=0.006$ și $p>0.01$.

În funcție de intervalul de vârstă, între 61-70 de ani au fost 32 de pacienți, urmat de intervalul 51-60- 31 de pacienți ulterior 41-50 de ani 30 de pacienți.

112 pacienți (69.6%) au provenit din mediul urban, restul din mediul rural. Din 161, 150 de pacienți (93%) nu au avut recidive în urma tratamentului, 9 bolnavi au prezentat o recidivă, iar doi au dezvoltat, mai multe recidive în cadrul aceleiași spitalizări.

Dintre etiologii, cea mai frecventă etiologie a fost cea biliară: 40 de pacienți, apoi cea etanolică-39 de pacienți, urmată de hipertrigliceridemică 28 de pacienți, idipatică-22,

hipoperfuzie-18, mixtă -6 pacienți care au avut criterii și de PAS etanolică și biliară, 2 pacienți au avut tratament cu biguanide, un pacient cu IECA și unul cu acid valproic, considerându-se cauză medicamentoasă.

Din punct de vedere al etiologiei, ponderi ridicate au prezentat: etiologia biliară (24.8%) și cea etanolică (24.2%); urmate de hipertrigliceridemică (17.4%), idiopatică (13.7%) și hipoperfuzie/ischemie (11.2%).

S-a identificat o diferență majoră, semnificativă statistic între distribuția etiologiilor în funcție de gen, $\chi^2(6)=15.01$ și $p<0.05$, în sensul că pentru bărbați etiologia predominantă este cea etanolică (33.8%) în timp ce pentru femei etiologia majoră este cea biliară (32.1%).

Vârstele pacienților au variat între 18 și 95 de ani, cu o valoare mediană de 56 de ani și un interval cuartilic Q1 – Q3 între 45.5 și 69.5 ani. Distribuția este aproximativ simetrică pentru o valoare a testului de normalitate (Kolmogorov-Smirnov) $K-S=0.045$ și $p>0.200$.

Mortalitatea este ridicată, ponderea observată a fost de aproximativ 48% (47.8%), putem considera probabilitatea de deces de aproximativ 50%, $\chi^2(1)=0.30$ și $p>0.01$, acest fapt se datorează pacienților aflați în șoc în secția de TI.

Nu s-a identificat o diferențiere în ce privește mortalitatea în funcție de gen.

Analiza relației dintre vârstă, mortalitate și vârstă și zile de internare în TI. Analiza ROC a indicat o valoare critică de vârstă (>47 de ani) semnificativă statistic pentru o valoare $AUC=.706$ (CI95%: .630 - .776), $Z_{test}=5.11$ și $p<.001$. Valoarea critică determinată are o sensibilitate $S_n=85.71$ și o specificitate $S_p=45.24$. Intervalul de încredere al valorii critice este între 39 și 64 de ani.

În lotul nostru, din 161 pacienți, 54 au îndeplinit criteriile de PA critică, iar 87 au avut disfuncții multiple de organ mai mult de 48 de ore.

Complicațiile locale precoce și tardive au fost: 1. colecții necrotice acute 89 pacienți- (55.3%), 2. necroză nedelimitată 47-29.2(%), 3. IFN 32 (19.9%), 4. pseudochiste 28-(17.4%),

5. sindrom de compartiment 23-(14.3%), 6. won 23-(14.3%), 7. peritonită-10 (6.25%). După intervențiile chirurgicale, și în urma complicațiilor sistemice și locale și sistemice survenite, rata mortalității a fost de 47,8% .

Complicațiile sistemice au fost: 78 de pacienți au prezentat complicații cardiace (48.8%): infarct miocardic acut, tulburări de ritm, decompensare a insuficienței cardiace, 158 (98.8%)-SIRS persistent, 154-(96.3%) pulmonare cu necesar de oxigen pentru o $paO_2 > 60$ mmhg, renale 134-(83.8 %) cu necesar de repleție volemică agresivă și ulterior în faza de deescaladare, diuretic de ansă. Complicațiile neurologice la 65 de pacienți (40.6%) au fost: agitație confuzie, agitație, delir, psihoză, sevraj, encefalopatie.

Indexul comorbidităților Charlson e menit să indice pacienții cu șanse mai mari să aibă un prognostic nefast, index 0 însemnând fără comorbidități, 1=o boală de fond severă cu șanse de exacerbare, 2= două boli de fond severe, iar 3 > trei boli grave, coexistente ale pacientului. [305]

În studiul nostru se observă o pondere ridicată a comorbidităților (84.5%) și de asemenea a pacienților ce prezintă cel puțin trei comorbidități (47.7%).

Individual, tipurile de afecțiuni principale sunt în ordinea frecvenței, pe primul loc cele cardiace (34.8%), apoi pe locul secund diabet, hipo/hipertiroidism (35.4%), urmate de obezitate (22.4%), vasculare (20.5%), digestive (19.9%), pulmonare (16.8%), neoplazice (17.4%) . 11.2 % din pacienții din lotul descris au prezentat tulburări ale metabolismului, precum sindrom metabolic sau hipertrigliceridemie (11.2%).

Prezența comorbidităților se asociază cu raport de apariție a decesului de aproximativ 2.6 (CI95%: 1.01 – 6.61) ori mai mare decât în cazul lipsei comorbidităților, raport semnificativ statistic pentru Wald(1)=3.87 și $p < 0.05$.

Dintre comorbidități, cele cardiovasculare și cele digestive (ciroza hepatică) prezintă șansă de deces de aproximativ 3 ori ($\exp(B)=3.11$; CI95%: 1.37 – 7.07), respective 3.5 ori

(exp(B)=3.50; CI95%: 1.50 – 8.17) mai mari decât în cazul celor care nu prezintă aceste tipuri de afecțiuni pentru valori Wald=7.32 – 8.42 și un nivel de semnificație $p < 0.01$.

În lotul descris: pacienți 72 de pacienți au beneficiat SRL (44.7%), 37 SF (23.0%), 55 coloid sintetic (34.2%) și 88 albumină (54.7%). La 118 s-a făcut resuscitare lichidiană agresivă (73.8%), 35 moderată (21.9%), și 7 pacienți (4.4%) au avut restricție hidrică, din cauza tarelor preexistente. Sindromul de compartiment abdominal a fost întâlnit la 11 pacienți (6.8%) și 20 pacienți au beneficiat de dializă cu filtru de citokine (12.4%).

Ca nutriție, 55 de pacienți au primit NE (34.2%), 66 au primit NP (41.0%), 29 au primit NP fără compartimentul de glucoză (18.0%) și 11 mixt.

Am urmărit mediana eficienței durerii la 2, 4, 24, 48 ore pentru patru tipuri de analgezie multimodală. Pacienții intubați și VM, cu necesar de analgezie bazată pe opioid doze mari, pacienții cu analgezie bazată pe AINS cu doză de analgezie centrală non-opioidă (doză mică), pacienți cu analgezie pe cateter peridural, și alții cu medicație bazată pe opioid sintetic în combinație cu analgezie de tip central non-opioidă. Primul lot bazat pe opioid perfuzie venoasă continuă 36 (22.4%), AINS 39 (24.2%), KP 36 (22.4%), opioid sintetic bolusuri 50 (31.0%). Doar 36 de pacienți (22.4%) beneficiază de cateter peridural. Durata mediană a analgeziei epidurale a fost de 5,5 zile.

Din pacienții care au beneficiat de plasmafereză (24), 85 % au supraviețuit și 15% au decedat, iar din cei care au avut tratament conservator (18), 47,5 au supraviețuit și 52,5% au decedat.

Concluzii

Teza de față este compusă din mai multe cercetări privind PAS, având un subiect dificil, deoarece la momentul actual nu există un consens privind prevenția, stadializarea, managementul șocului în PAS și a complicațiilor bolii.

Obiectivele studiului sunt de interes atât general, cât și național, constituind o temă de actualitate, implicând deopotrivă specialități precum anestezie și terapie intensivă, chirurgie generală și gastroenterologie.

La cei 161 pacienți studiați am observat că principalii factori de risc în PA sunt vârsta și prezența comorbidităților.

Am concluzionat faptul că, pentru intervalul de vârstă 50–60 de ani raportul de apariție a decesului este de aproximativ șapte ($p < 0.01$) ori mai mare, decât în cazul pacienților cu vârsta de până în 40 de ani.

A rezultat o diferență semnificativă între nivelul median de vârstă al supraviețuirii ($md=51.0$) Q1 – Q3 (38.0 – 64.0) și nivelul median al decesului ($md=65.0$) Q1 – Q3 (51.0 – 75.5), pentru o valoare standard a testului $Z=4.43$ și $p < 0.001$.

În ce privește asocierea unui nivel ridicat de vârstă cu mortalitatea, studiul a indicat creșterea raportului de șansă de apariție a decesului la fiecare interval de 10 ani, față de intervalul 18-39 de ani. Peste 70 de ani raportul de apariție a decesului crește foarte mult ($B=2.03$; $SE=0.66$; $\exp(B)=18.78$; $Wald=19.63$ și $p < 0.001$) în raport cu vârstele de maxim 40 de ani.

În ce privește durata spitalizării ATI, analiza de comparație neparametrică mediană indică o diferențiere semnificativă statistic a duratei de spitalizare ATI în funcție de vârstă ($\chi^2(4)=14.39$ și $p < 0.01$), în sensul unei durate mai reduse în cazul celor cu vârste de peste 70 de ani. Acest aspect poate fi asociat cu rata ridicată de deces a acestor pacienți. Pe baza rezultatelor prezentate se observă o posibilă durată mare de spitalizare și în cazul pacienților cu vârste de până în 40 de ani, dar cu o rată mai mare a succesului terapeutic.

În studiul nostru, dintre complicațiile sistemice cele mai frecvente au fost cele cardiace (tahiaritmii, decompensare ICC, hipo/ hipertensiune, ESV), și au fost mai frecvente în intervalul 35-64 de ani. Evenimentele cardiace la acești pacienți au fost asociate cu o rată de supraviețuire ridicată de 78%. Au fost și rezultatul unei monitorizări hemodinamice și electrocardiografice continue, în TI gestionându-se prompt dezechilibrele biologice, ducând la creșterea ratei de supraviețuire. În cazul în care CCI>2 șansele de a dezvolta o complicație cardiacă crește. Cu cât pacienții sunt mai vârstnici, cu atât impactul bolii cardiovasculare noi apărute este mai mare.

Rezultatele studiului nostru au găsit că pentru tineri spitalizarea a fost mai mici de cinci zile, iar la vârstnici a fost mai mare. Peste 70 de ani raportul de apariție a decesului crește foarte mult ($p<0.001$) în raport cu vârstele de maxim 40 de ani.

Pentru pacienții de 35-65 de ani, am corelat rezultatele cu o spitalizare mai mare și cu riscul mai mare de apariție a complicațiilor locale: CNA, pseudochist, WON.

La vârstnici am întâlnit fenomenul de weaning prelungit, perioada mai mare de cinci zile în care nu se reușește scăderea parametrilor ventilatori și decuplarea de acesta și punerea la oxigen cu ajutorul piesei T (55.7%).

Prezența comorbidităților se asociază cu un raport de apariție a decesului de aproximativ 2.6 ori mai mare decât în cazul lipsei comorbidităților, raport semnificativ statistic pentru Wald(1)=3.87 și $p<0.05$.

Dintre comorbidități, cele cardiovasculare prezintă o șansă de deces de aproximativ trei ori, respectiv 3.5 ori mai mari, decât în cazul celor care nu prezintă aceste tipuri de afecțiuni, pentru valori Wald=7.32 – 8.42 și un nivel de semnificație $p<0.01$.

S-a identificat faptul că sindromul metabolic/hipertrigliceridemie are un efect protector, dacă rangul comorbidităților=1. Raportul de șansă de supraviețuire este aproximativ 2.7 ($1/\exp(B)=.37$) ori mai redusă, decât în cazul celor cu alt tip comorbidități, datorită implementării plasmaferezei în managementul PAS.

Markerii serologici de severitate cercetați care să prezică rata complicațiilor sau de deces au fost NLR, P-SEP, procalcitonină, lactat, PCR. Valorile mari ale P-SEP > 1000 s-au corelat cu numărul disfuncțiilor de organe apărut în evoluția PA. Toate cazurile de infecție ale necrozei s-au confruntat cu o creștere din nou a P-SEP, față de valoarea de la internare. Valorile presepsinei și a proteinei C reactive, pentru cei care au decedat, au fost în proporție ridicată 72/74 mai mari decât valoarea mediană a distribuției. Dintre markerii inflamatori, NLR s-a corelat cu severitatea și cu durata spitalizării în ATI, dar nu a prezis decesul. P-sep s-a corelat cu numărul și severitatea disfuncției de organe. De asemenea cazurile de infecții ale necrozei s-au confruntat cu o creștere a P-sep față de valorile de la internare. Creșterea procalcitoninei s-a corelat cu identificarea complicațiilor bacteriene.

Se observă faptul că pacienții cu procalcitonina 2-10 sunt în majoritate cei cu complicații extra-pancreatice (57.3%), precum cei cu șoc septic cu punct de plecare pulmonar, pneumonii. Iar pacienții cu procalcitonină mare (>10), dar fără criterii de infecție cu tropism pulmonar sau torent sangvin (hemoculturi negative) au fost pacienți cu IFN. Când nivelul de procalcitonină a depășit 10 cele mai frecvente complicații au fost IFN (81,7%).

În ceea ce privește valoarea procalcitoninei, fără examenul clinic al pacientului, aceasta luată ca valoare nu diferențiază în baza unui model bifactorial șocul septic extra-abdominal de IFN.

Pentru Lactat analiza ROC a indicat o valoare critică (>2) semnificativă statistic pentru o valoare AUC=0.764 (CI95%:0.691 - 0.828), Ztest=7.15 și p<0.001. Valoarea critică determinată, are o sensibilitate Sn=63.64 și o specificitate Sp=76.19. Intervalul de încredere este între >1.7 și >3, pentru a determina severitatea PA.

Pentru PCR analiza ROC a indicat o valoare critică (>150) semnificativă statistic pentru o valoare AUC=0.791 (CI95%: 0.720 - 0.851), Ztest=7.84 și p<0.001. Valoarea critică determinată are o sensibilitate Sn=71.43 și o specificitate Sp=85.71. Intervalul de încredere al valorii critice, care semnalează gravitatea PA, este între >70 și >160. Pentru PCR mai mare

150 sensibilitatea pentru complicații este 71% iar specificitate 85%, iar o valoare a lactatului mai mare de 2, se asociază cu rată mai mare a decesului.

Cercetând fiabilitatea scorurile de severitate am obținut rezultatele:

Analiza ROC a indicat o valoare critică de scor APACHE (>21) semnificativă statistic pentru o valoare AUC=0.925 (CI95%: 0.872 - 0.960), Ztest=21.04 și $p<0.001$. Valoarea critică determinată are o sensibilitate Sn=87.01 și o specificitate Sp=83.33. Intervalul de încredere al valorii critice este între 20 și 25 puncte de scor, și se corelează cu riscul mare de deces.

Analiza de regresie logistică binară indică un model semnificativ statistic bazat pe scorul BISAP pentru o valoare Wald=27.22 și $p<0.001$, șansa de deces este de 5.24 ori în cazul BISAP=4, și 9.83 de ori mai mare în cazul BISAP=5 față de BISAP=3.

Calculând scorul RANSON cumulat, am obținut o valoare Wald=49.14 și $p<0.001$, șansa de deces este de 19.91 ori în cazul RANSON=7 și foarte mare în cazul RANSON>7 față de RANSON=6.

Din analiza de comparație a sumei disfuncției de organ, în funcție de nivelul de severitate al pancreatitei acute, s-a identificat o diferență semnificativă statistic pentru o valoare a testului de comparație median ($\chi^2=6.48$ și $p<0.05$), în sensul că unui scor Sofa mai mic îi corespunde o valoare prognostică mai bună, care de asemenea se corelează cu indexul de severitate index CT.

Cercetând rezultatele managementului șocului în PAS, am concluzionat date asupra repleției, nutriției, analgeziei, plasmaferezei, CVVHDF cu filtru de citokine.

În alcătuirea unui tratament adecvat, în managementul fluidelor, studiul a răspuns la întrebări de actualitate, precum cât și ce tip de fluid e nevoie în reechilibrarea optim a PAS, iar utilizarea SRL, s-a corelat cu un prognostic favorabil, cu o ameliorare a evoluției, a acidozei metabolice și a deficitului de baze. În cazul utilizării SRL s-a observat un efect

protector ($B=-0.97$), având un raport de șansă de 2.6 ori mai mare de supraviețuire decât în cazul utilizării altor seruri ($1/\text{Exp}(B)=1/0.38=2.61$).

În cazul utilizării coloidului sintetic s-a observat un efect agravant ($B=-0.97$), având un raport de șansă de 2.7 ori mai mare de deces, decât în cazul utilizării ($\text{Exp}(B)=2.67$).

În cazul SCA, modelul semnificativ statistic este cel bazat pe resuscitare agresivă ($\text{Wald}=3.06$; $\text{df}=1$; $p=0.080<0.01$). Utilizarea unor rate mari de fluid se asociază cu un raport de șansă de aproximativ patru ori mai mare de SCA decât rata medie ($B=1.4$; $\text{exp}(B)=4.04$).

Intervenția chirurgicală pentru abdomen acut și efectuarea laparotomiei de urgență, a fost preponderant urmarea resuscitării volemică agresive, în majoritatea cazurilor asociată cu folosirea albuminei ($\text{Wald}=5.04$; $\text{df}=1$; $p=0.080<0.01$). Utilizarea albuminei, se asociază cu un raport de șansă de aproximativ două ori mai mare al intervenției chirurgicale pentru sindrom de compartiment. ($B=.73$ $\text{exp}(B)=2.07$).

Am concluzionat că albumina nu are rol în resuscitarea volemică a PAS, utilizarea ei fiind asociată cu risc de două ori mai mare al pacienților de a dezvolta sindrom de compartiment abdominal.

Dintre complicațiile asociate reechilibrării lichidiene agresive, cele mai frecvente au fost: complicații pulmonare: $n=134$ (83.2%): ARDS, și disfuncție respiratorie asociată $\text{EVLW}>11$ ml/kg, complicații cardiovasculare: $n=13$ (8.1%), complicații renale 5: $n=18$ (11.2%). Nu s-au identificat asocieri semnificative statistic între fluide și complicațiile neurologice.

În cazul utilizării NE s-a obținut un model semnificativ statistic de predicție a decesului ($\text{Wald}=11.27$ și $p<0.001$), în sensul unei șanse 3.33 de ori mai mari de supraviețuire față de nutriția total parenterală. NE e importantă și se asociază cu o rată de supraviețuire mai mare și cu scăderea spitalizării în ATI, față de NP.

NE, comparativ cu NP, se asociază mai frecvent cu pneumonie, bronhopneumonie sau VAP, 1.90 de ori mai mari de a prezenta complicații respiratorii, precum cele menționate (AK3,4) ($B=0.64$; $\exp(B)=1.90$).

Pentru NP relația nu este semnificativă statistic pentru complicațiile pulmonare.

Pentru variațiile glicemiilor, între nutriția enterală și nutriția parenterală, nu există diferențe semnificative statistice. Am constatat că, în cazul NP la utilizarea flaconului fără compartimentul de glucoză, se asociază cu o șansă de 2.38 de ori mai redusă de deces ($\text{Wald}=3.33$; $p=0.068$), comparativ cu pacienții care au avut nutriție parenterală totală completă.

Am comparat cele mai frecvente patru tipuri de analgezie pentru toate momentele (2, 6, 24 și >48 ore). Cele mai reduse scoruri ale durerii au fost obținute în cazul cateterului peridural, 95% dintre pacienți au scoruri sub valoarea mediană. Dintre complicațiile analgeziei multimodale reținem prezența aspiratului gastric mare cu sistarea nutriției, ileusul funcțional și accentuarea ușoară a hipotensiunii fără a crește rata de noradrenalină (87.0%), ci care necesită bolus fluide.

Din punct de vedere al analgeziei, există o șansă de 27 de ori mai mare, în cazul celor fără cateter peridural, să primească mai multe opioide ($B=3.29$; $\exp(B)=26.84$).

Am demonstrat efectul de toleranță și necesarul de analgezie multimodală a pacienților cu opioide, prin asociere de AINS sau a altor clase de analgetice.

Pacienții care au beneficiat de KP au necesitat suplimentarea minimă cu AINS și au avut minime complicații. Pacienții care nu au beneficiat de cateter peridural, au avut necesar mare de opioid, având riscul de 28 de ori mai mare de a prezenta aspirat gastric mare, >500ml, cu compromiterea NE. Ileusul la 48h a fost prezent la 54.7% dintre pacienți fără analgezie KP.

Accentuarea ușoară a hipotensiunii fără a crește rata de vasopresor (87.0%) a fost întâlnită frecvent la pacienții cu analgezie KP, necesitând bolus fluide, sau modificarea ratei analgeziei continue pe injectomat.

Analgezia cu KP a fost asociată cu scăderea incidenței IFN. Din analiza de regresie logistică binară privind apariția complicației locale necroză nedelimitată în funcție de utilizarea cateter peridural, se observă o șansă mai redusă de apariție a IFN, în cazul celor cu cateter peridural ($B=-0.89$; $\exp(B)=0.41$; $1/\exp(B)=2.44$).

48% dintre pacienții cu analgezie KP nu au avut complicații, 16 % au avut jenă locală, 4% bloc motor, 16 % dislocare KP, 4% .

KP constituie analgezia optimă în PAS și trebuie implementat prompt, de ori de câte ori este posibil pentru a evita opioidele și complicațiile acestora.

Terapia de substituție renală continuă cu filtru de citokine se corelează cu scăderea acidozei și a suportului cardio-circulator în șocul din PAS.

Din analiza de regresie logistică binară privind acidoza la admisie, în funcție de utilizarea CRTT cu filtru de citokine, se observă diferențierea semnificativă statistic ($Wald=6.44$; $p=0.011$) și o șansă mai redusă de agravare a acidozei în cazul celor cu CRRT cu filtru de citokine, dar și o stagnare a necesarului vasopresor pentru a susține tensiunea medie ($B=-1.61$; $\exp(B)=0.20$; $1/\exp(B)=5.00$). Privind acidoza și trendul acesteia în funcție de utilizarea CRRT, se observă diferențierea semnificativă statistic ($Wald=18.62$; $p=0.001$) și o șansă mai mare de ameliorare a acidozei în cazul celor cu CRRT și filtru de citokine ($B=-2.42$; $\exp(B)=0.09$; $1/\exp(B)=11.10$).

Nu s-a identificat o diferență semnificativă statistică între zilele de VM, în funcție de utilizarea CRRT cu filtru de citokine sau a ratei de deces în studiul nostru.

Plasmafereza epurează trigliceridele din sânge, fiind asociată cu o supraviețuire mult mai bună. În cazul plasmaferezei, prezența acesteia are rol protector semnificativ statistic ($Wald=8.00$ și $p<0.01$), șansa de a nu prezenta deces este de 6.25 de ori mai mică ($B=-1.83$; $1/\exp(B)=1/0.16$) decât în cazul celor fără plasmafereză, în pancreatita hipertigliceridemică.

Astfel obiectivele de cercetare pe care mi le-am propus pentru a fi rezolvare în teză, au fost realizate.

Am identificat factorii de risc pentru pacienții cu PAS și am descris relevanța prognostică a scorurilor de severitate și a markerilor inflamatorii existenți.

Am expus corelația dintre IFN și procalcitonină. Am evidențiat importanța repleției volemică, nutriției, relevanța prognosticului evoluției și a complicațiilor acesteia în funcție de tip și durată.

Am descris importanța analgeziei KP, prevenirea IFN odată cu utilizarea acestuia, a scăderii complicațiilor bacteriene și externarea mai rapidă din TI și din spital.

Am stabilit relevanța prognosticului, a utilizării plasmaferezei în cazul trigliceridelor mai mari de 999 mg/dl, și a epurării extracorporeale cu filtru de citokine la pacienții cu AKI, instabilitate și acidoză severă, corelându-se cu scăderea acestora și un prognostic mai bun.

Bibliografie:

1. Joseph E. Parrillo MD FCCM (Author), R Phillippe Dellinger (Author), *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult* 4th Edition, 2013 Elsevier pag 1353-1355

2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J HepatobiliaryPancreat Surg* 2006; 13: 10–24.

3. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown T, Samuel DG, The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe, *Pancreatology* (2017), doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005.

4. Mariana B. Zilio, Tatiana F. Eyff, André L.F. Azeredo-Da-Silva, Vivian P. Bersch & Alessandro B. Osvaldt A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis

5. Van GeenenEJ, van SantvoortHC, BesselinkMG, et al.Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review. *Pancreas*2013;42:774

6. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine 8 th edition 2018, edited by Richard S. Irwin , Craig M. Lilly MD, Paul H. Mayo , James M. Rippe MD; pg 2055 -2059

7. Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int.* 2018 Jul 26;2018:4721357. doi: 10.1155/2018/4721357. PMID: 30148167; PMCID: PMC6083537.

8. Tarján D, Szalai E, Lipp M, Verbói M, Kói T, Erőss B, Teutsch B, Faluhelyi N, Hegyi P, Mikó A. Persistently High Procalcitonin and C-Reactive Protein Are Good Predictors of Infection in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 20;25(2):1273. doi: 10.3390/ijms25021273. PMID: 38279274; PMCID: PMC10816999.

9. Shu W, Wan J, Chen J, He W, Zhu Y, Lu N, Xia L. Elevated arterial lactate level as an independent risk factor for pancreatic infection in moderately severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2019 Jul;19(5):653-657. doi: 10.1016/j.pan.2019.06.001. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31196807.

10. Yaowmaneerat T, Sirinawasatien A. Update on the strategy for intravenous fluid treatment in acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2023 May 5;14(3):22-32. doi: 10.4292/wjgpt.v14.i3.22. PMID: 37179816; PMCID: PMC10167805.

11. Ma Y, Yan T, Xu F, Ding J, Yang B, Ma Q, Wu Z, Lyu J, Wang Z. Infusion of Human Albumin on Acute Pancreatitis Therapy: New Tricks for Old Dog? *Front Pharmacol.* 2022 Jun 1;13:842108. doi: 10.3389/fphar.2022.842108. PMID: 35721190; PMCID: PMC9198420.

12. Hui L., Zang K., Wang M., Shang F., Zhang G. Comparison of the Preference of Nutritional Support for Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol. Nurs.* 2019;42:411–416. doi: 10.1097/SGA.0000000000000331

13. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631–8

14. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49–64.

15. Bulyez S, Pereira B, on behalf of the EPIPAN study group and the AzuRea network, et al Epidural analgesia in critically ill patients with acute pancreatitis: the multicentre randomised controlled EPIPAN study protocol *BMJ Open* 2017;7:e015280. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015280

16. Jabaudon, M, et al. Thoracic epidural analgesia in intensive care unit patients with acute pancreatitis: the EPIPAN multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* 27, 213 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04502-w>

17. Rasch S, Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. *Artif Organs.* 2022 Jun;46(6):1019-1026. doi: 10.1111/aor.14195. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182395.

18. **Trotea**, A.M., Grigorescu, R.R., Serban, D., Palade, R.Ş., Balasescu, S.A., Branescu, C.M., Radu, D., Tudor, C., & Trotea, T. (2023). Impact of risk factors on the evolution of severe acute pancreatitis. *Journal of Mind and Medical Sciences.* <https://scholar.valpo.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1374&context=jmms>

19. **Tonceanu** Andra Maria^{1,2}, R. Palade², RR Grigorescu², T Trotea², Therapeutic plasmapheresis in primary presentation of diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis, hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. <https://journalofsurgicalsciences.com/index.php/jss/article/download/231/207/>

20. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984.

21. Søren Schou Olesen, Abdulkarim Harakow, Klaus Krogh, Asbjørn Mohr Drewes, Aase Handberg a, d, Peter Astrup Christensen. Hypertriglyceridemia is often under recognized as an aetiologic risk factor for acute pancreatitis: A population-based cohort study. *Pancreatology* 21(2021)334-341.

22. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2007 Jun;11(6):733-42. doi: 10.1007/s11605-007-0164-5. PMID: 17417710.

23. Long, Yi; Jiang, Zhengying; Wu, Guixin. Pain and its Management in Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Translational Critical Care Medicine* 4(1):p 9, December 2022. | DOI: 10.4103/JTCCM-D-21-00026

24. Jafari H, Courtois I, Van den Bergh O, Vlaeyen JWS, Van Diest I. Pain and respiration: a systematic review. *Pain.* 2017 Jun;158(6):995-1006. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000865. PMID: 28240995.

25. Sadowski SM, Andres A, Morel P, Schiffer E, Frossard JL, Platon A, Poletti PA, Bühler L. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 21;21(43):12448-56. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12448. PMID: 26604652; PMCID: PMC4649128