

Importanța momentului operator în pancreatita acută severă infectată

D. Cochior^{1,3}, S. Constantinoiu², D. Peța¹, R. Bîrlă², L. Pripîși¹, P. Hoară²

¹Clinica de Chirurgie, Spitalului Clinic CF 2, București

²Clinica Chirurgie Generală și Esofagiană, Spitalul Clinic "Sf. Maria", București
U.M.F. "Carol Davila", București

³Departamentul de Cercetare al Universității "Titu Maiorescu", București

Rezumat

Atitudinea terapeutică în pancreatita acută severă (PAS) a evoluat mult în ultimele două decenii. Consultarea literaturii de specialitate coroborată cu experiența deja acumulată au dus la configurarea studiului ce are la bază compararea atitudinii terapeutice în perioada 1994 – 1999 (abordare retrospectivă) și 2000-2007 (abordare prospectivă). Din cele 285 de cazuri de PAS internate în cele 2 clinici, 224 (78,6%) au fost supuse tratamentului chirurgical cu diferite indicații operatorii. Există o diferență evidentă între abordarea retrospectivă și cea prospectivă în privința indicației de tratament chirurgical, dar mai ales a alegerii momentului operator. Lotul retrospectiv/prospectiv a fost analizat pe forme etiologice, ca tactică terapeutică și tratament specifice, iar momentul operator a fost analizat în funcție de tratamentul specific formei etiologice și de intervalul de timp între internare și ziua în care pacientul a fost supus intervenției chirurgicale având ca reper ziua 21 conform recomandărilor Societății Internaționale de Pancreatologie. Au fost analizate: intervalul de timp de la debut și prima intervenție, caracteristicile pacienților la momentul operator, mortalitatea globală în funcție de momentul operator, evoluția tratamentului PAS în perioada de studiu și comparații cu datele din literatură. Datele înregistrate au fost prelucrate statistic folosind testul SPSS versiunea 17 pentru Windows.

Cuvinte cheie: moment operator, pancreatita acută severă, necroză infectată, abces pancreatic, necrosectomie

Abstract

The importance of the timing of surgery in infected severe acute pancreatitis

The management in severe acute pancreatitis evolved in the last two decades. Consulting the literature and the accumulated clinical experience manage to the release of this study based on the comparison of the treatment in PAS between two distinct periods: 1994-1999 (retrospective) and 2000-2007 (prospective). Among the 285 patients whit PAS admitted and treated in the two departments, 224 (78.6%) was submitted to the surgical intervention with various surgical indications. There is an obvious difference between the retrospective and prospective studies concerning the indication of surgery and mostly the timing for surgery. The lots were analyzed concerning the etiology, management of treatments and specific treatments, and the timing of the surgical intervention was analyzed based on the specific etiologic treatment and the period of time between the admission and the first surgical intervention, the mark being the 21 day according with the recommendations of the International Association of Pancreatology. There were analyzed: the period of time between the onset of the disease and the surgical intervention, the status of the patients at the surgical moment, the global mortality based on the timing of surgery, the evolution of the management of PAS along the period of the research, comparisons whit the literature. The registered data were statistically processed using the SPSS test version 17 for Windows.

Key words: surgical timing, severe acute pancreatitis, infected necrosis, pancreatic abscess, necrosectomy

Correspondență: Daniel Cochior
Clinica Chirurgie, Spitalul Clinic CF 2 București
Departamentul de Cercetare al Universității
"Titu Maiorescu", București
Bd. Mărăști 63, București
E-mail: daniel_cochior@yahoo.com

Introducere

După evaluarea și managementul complicațiilor sistemice evoluția pancreatitei acute este determinată de trei factori: extensia necrozelor pancreatice, extensia necrozelor extrapancreatice și contaminarea bacteriană a țesuturilor devitalizate. Intervenția chirurgicală își are locul după tratamentul conservator și are ca principal obiectiv contracararea efectelor complicațiilor septice locale. Persistă încă divergențe de opinii în privința tehnicilor chirurgicale ce trebuie adoptate în tratarea eficientă a infecțiilor pancreatice și peripancreatice.

Decizia abordării unei anumite tehnici chirurgicale după necrosectomie este individuală și ține de evoluția bolii, de momentul operator, de situația extensiei necrozelor pancreatice sau extrapancreatice și de experiența chirurgului. Considerăm că oricât de bună ar fi o tehnică chirurgicală, performanțele terapeutice obținute prin aplicarea acesteia cu minuțiozitate în pancreatita acută severă infectată depind în proporție ridicată de momentul operator ales. Momentul operator s-a schimbat substanțial începând cu anul 2000 în clinicile noastre, de la necrosectomia precoce fără a ține cont de statusul infecțios al necrozelor (studiul retrospectiv) la intervenții tardive în cazul necrozelor infectate cu certitudine sau cu înaltă suspiciune de infecție pancreatică (studiul prospectiv). Aceste intervenții amânate tardiv, electiv, asigură timpul necesar sistemului imunitar să „încapsuleze” țesutul necrotic facilitând necrosectomia și reducând mortalitatea (1). Beneficiile acestei strategii sunt evidente dacă se face comparația între intervențiile survenite în primele 72 de ore de la debutul bolii și cele practicate după 14 zile cel puțin (2), în ambele loturi de studiu retrospectiv și prospectiv (mortalitatea este redusă de la 39,4% la 18,9%). Un recent sondaj european arată că nu există un consens pe această temă, 43% din chirurghi preferă intervenția în primele 14 zile de evoluție și 29% preferă să aștepte pentru cel mult 21 de zile (3).

Rezultatele cele mai bune se obțin când intervenția chirurgicală cu indicație este efectuată după 3-4 săptămâni, așa cum reiese din studiul prospectiv. Ghidul recent publicat al Asociației Internaționale de Pancreatologie (IAP) stabilește că intervenția chirurgicală e preferabil de efectuat în intervalul 15-28 de zile (săptămânile 3-4) de la debutul maladiei (4). Acest studiu descrie îmbunătățirea experienței colectivelor noastre în chirurgia tardivă, electivă a PAS infectate. Am evaluat impactul pe care-l determină chirurgia tardivă asupra antibioterapiei, apariției infecțiilor fungice și a rezistenței la antibiotice. În cele din urmă, am efectuat o revizuire a literaturii de specialitate din care reiese potențiala asociere între momentul operator și rezultate.

Material și Metodă

Studiul cuprinde cazuistica din 2 clinici chirurgicale (Spital Clinic CF 2 și Spital Clinic “Sf. Maria” București), pe 14 ani, în perioada 1994-2007. Argumentul în favoarea colaborării îl constituie frecvența mică a cazurilor de pancreatită acută severă (în studiul nostru, în medie 8 cazuri operate/centru/an), astfel că un singur centru nu poate acumula o experiență

suficientă pentru a analiza și impune o anumită atitudine. Consultarea literaturii de specialitate coroborată cu experiența deja acumulată au dus la configurarea studiului ce are la bază compararea atitudinii terapeutice prin abordare retrospectivă perioada 01.01.1994 - 31.12.1999 și abordare prospectivă 01.01.2000-31.12.2007. Studiul prospectiv are la bază adoptarea unei strategii de diagnostic și management terapeutic. Pe perioada studiilor (1994-2007) din 947 de cazuri cu pancreatită acută 285 de cazuri au avut forme severe și au fost internate în cele 2 clinici (152 bărbați și 133 femei) cu o medie a vârstei de 53,2 de ani. Dintre acestea 224 (78,6%) cazuri au fost supuse intervenției chirurgicale și 61 (21,4%) de cazuri au fost tratate conservator. Există diferențe evidente ale abordării pancreatitei acute în perioadele diferite de timp ale studiilor în privința ierarhizării severității, a diagnosticului de infecție pancreatică, al momentului operator și al strategiei și tacticii chirurgicale intra-operatorie adoptată. În studiul prospectiv indicația chirurgicală de intervenție în urgență a scăzut dramatic intervenindu-se în principal când a existat persistență de MODS în pofida tratamentului conservator corect administrat, în documentare certă a infecției pancreatice (CT-FNA) sau când acest procedeu nu a fost disponibil tehnic, în cazul existenței unei suspiciuni ridicate de infecție pancreatică. În privința tehnicii chirurgicale s-a trecut de la intervenții agresive (rezeccii pancreatice) la adoptarea intervențiilor ce permit necrosectomii iterative cu prezervarea glandei pancreatice cât mai mult cu putință. La 98 de cazuri am adoptat tehnica laparostomiei de bursă omentală fără a forța aplicarea acesteia acolo unde nu-și avea indicația, în funcție de constatările intraoperatorii, mergând pe principiul “fă ceea ce trebuie nu ceea ce vrei să faci!”. Tehnica aplicată a fost cea clasică cu câteva variații. În primul rând, momentul operator a fost întârziat până la apariția necrozei infectate, bine delimitate. În al doilea rând, am limitat propagarea infecției în cavitatea peritoneală prin crearea acestei laparostome cu suturarea epiploonului la peretele abdominal realizând “marsupializarea” bursei omentale, prin sutura buzelor ligamentului gastrocolic incizat la peritoneul parietal anterior supraumbilical, în vecinătatea laparotomiei. Prin această manevră am protejat etajul submezocolic prin crearea unui “perete omental”. Pentru a compara studiile între ele precum și cu alte studii din literatura de specialitate am utilizat următoarele variabile: vârstă, sex, scor APACHE II în intervalul de 24 de ore de la internare, scor Glasgow sau Ranson în primele 48 de ore, comorbidități, etiologia pancreatitei, momentul operator, MODS (SOFA) la momentul operator, rezultatele testelor microbiologice la culturi bacteriene sau fungice, utilizarea antibioticelor cu spectru larg, durata de spitalizare în ATI, durata spitalizării globale, mortalitatea pe perioada internării. Pentru o mai bună diferențiere a cazurilor din baza de date am analizat momentul operator al primei intervenții chirurgicale împărțind lotul în 3 grupe: 0-14 zile, 15-28 de zile și peste 28 de zile, în concordanță cu ghidul IAP (4). Disfuncția de organ am definit-o în analiză conform definițiilor adoptate la Simpozionul de la Atlanta (5). Culturile efectuate intraoperator au fost efectuate la 139 de cazuri. Rezultatele au fost prelucrate în cele 2 centre microbiologice ale spitalelor implicate în

studiu. Toate microorganismele obținute în culturi din diferite surse de colectare (CT-FNA, secreții sau țesut recoltat intra-operator, revedridări, lichid de drenaj) au fost monitorizate. Pentru determinarea efectelor modificării strategiei terapeutice în timp am analizat datele studiului retrospectiv (1994-1999) cu cele ale studiului prospectiv (2000-2007). Am comparat următoarele variabile: prevalența pancreatitei acute, momentul operator, antibioterapia profilactică, culturile de germeni sau fungi antibiotic-rezistente, durata de spitalizare și mortalitatea. Căutarea studiilor publicate pentru analiză comparativă am limitat-o la studii apărute în ultimii 15 ani (1995-2009), publicate în limba engleză și care au conținut o cauzistică de cel puțin 25 de pacienți. Datele înregistrate au fost prelucrate statistic folosind testul SPSS versiunea 17 pentru Windows. Variabilele continue sunt comparate prin utilizarea testului t Student's sau a testului U Mann-Whitney pentru valori apropiate. Categoriile diferite de date sunt comparate prin intermediul testelor χ^2 sau Fisher. Rezultatele cu valoarea $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic. Parametrii găsiți diferiți între supraviețuitori și cei decedați cu valoare $p \leq 0,25$ au fost introduși pentru analiză într-un model de regresie logistică dependent de variabile pentru a identifica factorii asociați/neasociați mortalității la momentul operator.

Rezultate

Pe perioada studiilor (1994-2007) 285 pacienți cu forme severe de pancreatită acută au fost internați în cele 2 clinici (152 bărbați și 133 femei) cu o medie a vârstei de 53,2 de ani, din aceștia 224 (78,6%) fiind supuși intervenției chirurgicale și 61 (21,4%) tratați conservator.

Prima intervenție chirurgicală

Momentul operator s-a situat în medie la 15,8 zile (interval 1-37 de zile) pentru studiul retrospectiv și de 21,4 zile (interval 1-42 de zile) pentru studiul prospectiv (în medie 19 zile retros-

pectiv/prospectiv). 76 de pacienți au fost operați în intervalul 1-14 zile; 81 de pacienți în intervalul 15-28 de zile și 67 de pacienți după 28 de zile. Media scorului APACHE II la internare s-a situat în jurul valorii de 10 (între 6-19). Caracteristicile de bază, comorbiditățile nu au diferit foarte mult între cele 3 grupe de pacienți la care s-a intervenit chirurgical în momente diferite. (Tabelul 1)

Indicația chirurgicală

La momentul primei intervenții chirurgicale 192 pacienți (85,7%) au avut disfuncții de organe, 115 pacienți (59,9%) cu 1 singură disfuncție, 31 pacienți (16,1%) cu 2 disfuncții și 46 (24%) pacienți cu mai mult de 3 disfuncții. 192 cazuri (85,7%) cu PAS au fost internate în ATI în primele 72 de ore. Nu sunt diferențe semnificative în privința MODS ($p=0,3$) sau a intervalului de internare în ATI ($p=0,47$) în cele 3 grupe.

Tabelul 2 prezintă caracteristicile pacienților la momentul primei intervenții chirurgicale. 14 cazuri (6,25%) au fost supuse preoperator la CT-FNA. Culturile bacteriologice au fost pozitive la 139 cazuri (62%). Din cele 85 (38%) de cazuri la care culturile au fost negative sau nu s-au recoltat la prima intervenție chirurgicală au fost operate ulterior 62 de cazuri (72,9%) pentru infectarea secundară a necrozei pancreatice (în special cei cu PASB colecistectomizați în primele 14 zile și cei cu PASNB operați în urgență). Per global, infecția pancreatică a fost certificată în 139 cazuri din 224 (62%). Infecția pancreatică a fost certificată mai mult în grupul celor supuși intervenției chirurgicale tardive la peste 20 de zile sau mai mult ($p=0,3$) (Tabelul 2).

85 de cazuri (38%) au fost operate fără necroză infectată. 26 din aceștia (30,6%) au fost supuși intervențiilor în urgență pentru diverse suspiciuni de diagnostic, 14 cazuri (16,5%) pentru MODS persistentă sub tratament conservator iar 45 de cazuri (52,9%) pentru febră înaltă persistentă fără cauze extra-pancreatice.

Tabelul 1. Caracteristicile cauzisticii PAS la internare (studiu retrospectiv/prospectiv)

Caracteristici (n=224 cazuri operate)	Momentul operator			Valoare p
	Ziua 1-14 (n=76)	Ziua 15-28 (n=81)	Peste 28 de zile (n=67)	
Momentul operator	7 (1-13)	20 (15-28)	30 (29-42)	0,30
Sex masculin (n=126;56,3%)	57 (45,2%)	38 (30,2%)	31 (24,6%)	0,9
Vârsta	50 (22-69)	53 (26-73)	56 (29-88)	0,4
Glasgow	5 (2-8)	4 (2-7)	4 (2-6)	0,15
APACHE II	10 (3-20)	12 (6-20)	8 (2-14)	0,68
MODS (la internare n=192;85,7%)				
Cardiovascular	42 (18,75%)	27 (12%)	14 (6,25%)	0,25
Renal	62 (27,7%)	43 (19,2%)	27 (12%)	0,35
Pulmonar	69 (30,8%)	42 (18,75%)	23 (10,3%)	0,14
Tratate conservator n=61;21,4%				
Etiologie				
PASB (n=116;51,8%)	38 (32,8%)	42 (36,2%)	36 (31%)	0,65
PASNB (n=108;48,2%)	38 (35,2%)	39 (36,1%)	31 (28,7%)	0,7
ERCP	24 (96%)	1 (4%)	0	0,64

Antibioterapia

192 de pacienți (85,7%) au fost supuși antibioterapiei profilactice. Durata medie de administrare a antibioterapiei înaintea primei intervenții chirurgicale a fost în medie 14 zile (interval 7-20 de zile) utilizându-se cel mai frecvent asocierea a 2 antibiotice (imipenem și metronidazol sau ciprofloxacina cu metronidazol). Cei supuși intervențiilor tardive au primit antibioterapia pe o perioadă mai îndelungată (antibioterapie profilactică și curativă) ($p < 0,001$) în schimb numărul antibioticelor utilizate în profilaxie nu are o semnificație statistică ($p = 0,08$) (Tabelul 2). Pe întreaga perioadă de spitalizare media duratei tratamentului antibiotic a fost de 19-20 de zile (7-32) și de utilizare a antibioterapiei cu spectru larg de 22 de zile (5-32 de zile).

Numărul antibioticelor utilizate nu diferă între cele 3 grupe ($p = 0,3$) (Tabelul 3). Infecțiile primare și secundare cu Candida au fost izolate la 22 cazuri (9,8%). La 1 caz hemocultura a fost pozitivă după ce pacientul (PASB) a fost supus antibioterapiei îndelungate cu 4 antibiotice diferite (26 de zile); a decedat la 53 de zile de la debut prin disfuncții multiple de organe. Incidența infecțiilor fungice nu diferă mult între cele 3 grupe (Tabelul 3). Culturile cu germeni multi-

rezistenți la antibiotice au fost izolate în 39 cazuri (17,4%). La 15 cazuri (38,4%) s-a izolat o singură tulpină (Staphylococcus aureus methicillin rezistent) iar la 14 pacienți (35,8%) tulpini polimicrobiene. Aceste culturi ca și Candida au fost mai frecvente în cazul intervențiilor tardive (peste 21 de zile supuse unei antibioterapii prelungite) (Tabelul 3).

MODS și rezultatele terapeutice

Mortalitatea medie globală pe cele 2 studii a fost de 26,3% (75/285) iar cea calculată numai pentru pacienții operați a fost de 29,5% (66 de cazuri din 224 de cazuri operate).

Mortalitatea la cazurile fără MODS la momentul primei intervenții chirurgicale a fost de 9,4% (3 din 32 cazuri), 26% (20 din 77 cazuri) la cei cu 1 singură disfuncție de organ și 37,4% (43 din 115 cazuri) la cei cu mai mult de 2 disfuncții de organe ($p < 0,02$). Din cei supuși intervenției chirurgicale în primele 14 zile, cu asociere de MODS, mortalitatea a fost de 51,3%. Tabelul 4 compară cele 3 grupe ale momentului operator și din punctul de vedere al existenței MODS.

După cum se observă, rezultatele cele mai bune au fost obținute la grupele la care s-a intervenit tardiv ($p = 0,001$). Se observă și tendința de scădere a mortalității cu cât ne îndepărtăm de intervalul primelor 14 zile (4 din 67 [6%] vs.

Tabelul 2. Caracteristicile momentului operator al PAS

Caracteristici (n=224 cazuri operate)	Momentul operator			Valoare p
	Ziua 1-14 (n=76)	Ziua 15-28 (n=81)	Peste 28 de zile (n=67)	
Necroză infectată primară (62%)	9	63	67	0,02
1 disfuncție de organ preoperator (59,9%)	39	51	25	0,2
> 2 disfuncții de organ preoperator (40,1%)	37	23	17	0,4
Absența necrozei infectate primar (38%)	29	37	19	0,15
Perioada de spitalizare ATI (medie)	29	27	23	0,25
Antibioterapie > 30 de zile (18,3%)	9	11	21	0,04
Timp mediu de utilizare a antibioterapiei (zile)	7	12	25	0,001
Nr. mediu de antibiotice utilizate	1	2	2	0,3
Infecție cu Candida (n=22;9,8%)	5	8	9	0,5
Infecție cu germeni multi-rezistenți (n=39;17,4%)	7	6	26	0,28

Tabelul 3. Evoluția și rezultatele PAS

Caracteristici (n=224 cazuri operate)	Momentul operator			Valoare p
	Ziua 1-14 (n=76)	Ziua 15-28 (n=81)	Peste 28 de zile (n=67)	
1 antibiotic utilizat (n=54) (zile)	10 (7-14)	16 (10-21)	21 (10-28)	0,001
1 antibiotic cu spectru larg (n=73) (zile)	12 (7-14)	14 (10-21)	14 (7-21)	0,002
Mai multe antibiotice utilizate (n=138) (zile)	7 (5-10)	14 (10-18)	14 (7-21)	0,08
Infecție cu Candida în timpul spitalizării (n=20)	5 (25%)	8 (40%)	9 (35%)	0,5
Rezistență la antibioterapie în cursul spitalizării (n=39;17,4%)	7 (17,9%)	6 (15,4%)	26 (66,7%)	0,6
Reintervenții (n=75;33,5%) din grup	39 (10,5%)	27 (32,6%)	9 (56,9%)	0,2
Perioada totală de îngrijiri ATI (zile)	18 (7-47)	31 (13-89)	25 (10-101)	0,5
Durata de spitalizare (zile)	29 (11-63)	38 (24-91)	74 (61-171)	<0,001

39 din 76 [51,3%] $p=0,08$). Durata medie de spitalizare a fost în medie de 47 de zile (57 de zile pentru supraviețuitori și de 31 de zile pentru non-supraviețuitori).

Factori de risc

Pacienții cu MODS preoperator au o incidență crescută a mortalității (Tabelul 4). Nu există diferențe semnificative statistic care să ateste influență asupra mortalității în distribuția procentuală în cadrul grupelor dintre: necroza infectă și necroza sterilă ($p=0,3$), pacienți cu infecții fungice sau fără infecții fungice, pacienți ce dezvoltă/nu dezvoltă rezistență la antibiotice ($p=0,6$). Tabelul 3 oferă o vedere de ansamblu asupra evoluției clinice în relație cu momentul operator. Analiza statistică a datelor expuse evidențiază ca principali factori ce influențează mortalitatea: vârsta ($p < 0,005$), momentul operator tardiv ($p=0,001$) și prezența MODS ($p=0,003$) în ziua intervenției chirurgicale.

Tendința terapeutică

În fig. 1 este reprezentat faptul că în ultimii ani necrozectomia în cele 2 clinici este efectuată tardiv ($p=0,06$) și că acest fapt este acompaniat de scăderea mortalității ($p=0,6$) (Tabelul 5).

Acest fapt se datorează și mijloacelor de investigație ce

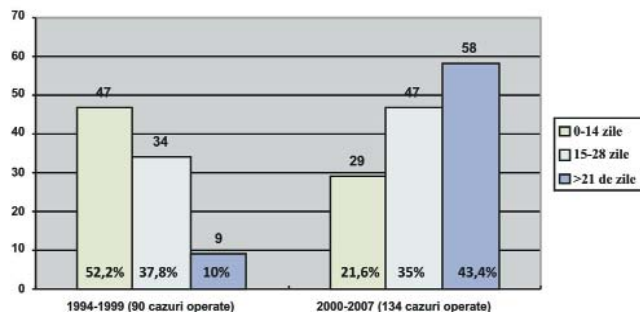


Figura 1. Momentul operator în PAS pe perioada studiului retrospectiv/prospectiv

permit diagnosticarea și ierarhizarea severității maladii în primele 72 de ore. Pentru toate cazurile de PAS tratate, inclusiv cele tratate numai conservator, există o ușoară tendință de scădere a duratei medii de spitalizare în ultimii 5 ani. Din mai multe studii publicate la care am avut acces, am descoperit în 11 date referitoare la momentul operator și rezultate terapeutice (Tabelul 6) (2,6-15).

În datele comparative am inclus și prezentul studiu retros-

Tabelul 4. Mortalitatea globală în funcție de prezența MODS și momentul operator

Mortalitate (n=66/224 cazuri operate; 29,5%)	Momentul operator			Valoare p
	Ziua 1-14 (n=76)	Ziua 15-28 (n=81)	Peste 28 de zile (n=67)	
Pacienți fără MODS (n=3/32;9,4%)	2/3 (66,7%)	0/7 (0%)	1/22 (4,5%)	0,045
Pacienți cu 1 disfuncție de organ (n=20/77;26%)	11/38 (28,9%)	8/51 (15,7%)	1/26 (3,9%)	< 0,001
Pacienți cu > 2 disfuncții de organ (n=43/115;37,4%)	26/35 (74,3%)	15/23 (65,2%)	2/19 (10,5%)	0,001
Total (n=66/224)	39/76 (51,3%)	23/81 (28,4%)	4/67 (6%)	< 0,001

Tabelul 5. Evoluția tratamentului PAS pe perioada studiilor (1994-2007)

Caracteristică	1994-1999	2000-2007	Valoare p
Nr. pacienți cu PAS internați	105	180	NS
Sex masculin (%)	48	104	0,02
Vârsta	52 (20-86)	51 (20-88)	0,35
Durata medie de spitalizare	47 (19-157)	47 (11-171)	0,4
Pacienți supuși necrozectomiei	83 (92%)	103 (76,9%)	0,8
Vârsta (ani)	50 (31-71)	48 (29-67)	0,9
Antibioterapie profilactică (85,7%)	93 (88,6%)	99 (55%)	0,8
MODS preoperatorie (86%)	67 (74,5%)	125 (93,3%)	>0,99
Necroză infectată primar (62%)	36 (40%)	103 (76,9%)	0,72
Moment operator			
1-14 zile	47 (52,2%)	29 (21,6%)	NS
15-28 zile	34 (37,8%)	47 (35%)	NS
≥ 29 zile	9 (10%)	58 (43,4%)	NS
Supraviețuitori	64 (60,96%)	146 (81,1%)	0,065
Mortalitate (26,3%)	39,04	18,9	0,06

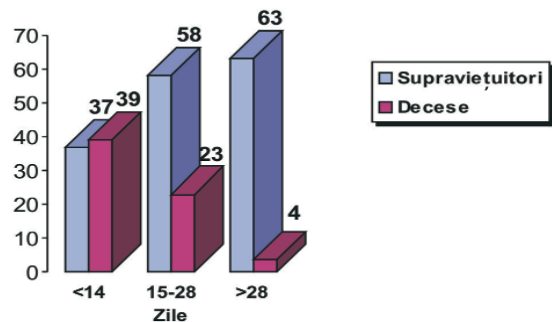
Tabelul 6. Comparație cu datele publicate în literatura de specialitate

Sursă	Model de studiu	Nr. de pacienți operați	Nr. pacienți operați pe an/centru	Pacienți cu necroză infectată (%)	Moment operator (medie/ zile)	Mortalitate (%)
Mier (2), 1997	Studiu randomizat	25	8.3	60	2	56
Fernandez-del Castillo (6), 1998	Retrospectiv	64	9.1	56	31	6
Branum (7), 1998	Retrospectiv	50	8.3	84	27	12
Farkas (8), 1998	Retrospectiv	203	11.3	100	20	15
Büchler[13], 2000	Prospectiv	28	5.6	96	22	21
Ashley (10), 2001	Retrospectiv	36	7.2	92	27	11
Beattie (11), 2002	Retrospectiv	54	6.8	68	26	43
Götzinger (12), 2003	Prospectiv	250	15.6	74	15	39
Connor (13), 2005	Prospectiv	88	14.7	77	31	28
Rau (14), 2005	Retrospectiv/prospectiv	285	15	49	13	25
Besselink (15), 2007	Retrospectiv	53	5.3	83	28	36
Total, medie		9.7	77	22	26,5	
Studiul prezent	Retrospectiv/prospectiv	224	8	62*	19*	26,3

*Momentul operator și procentul necrozei infectate în studiile retrospective/prospective sunt mai scăzute din cauza intervențiilor în urgență practicate (în special în studiile retrospective); valorile sunt comparabile cu cele din studiul Rau 2005

pectiv/prospectiv (1994-2007) ce include 285 cazuri cu PAS, 224 cazuri operate (78,6%), și valori medii ale următoarelor caracteristici: 8 cazuri operate/clinică/an, 139 de cazuri (62%) cu necroză infectată documentată prin culturi bacteriologice cu antibiogramă. Momentul operator s-a situat în medie la 19 zile și mortalitatea globală medie a fost de 26,3%. Asocierea evidentă este remarcată între momentul operator tardiv și scăderea mortalității ($p < 0,005$) (Fig. 2).

În aceste studii nu există corelație între numărul PAS operate/an și mortalitate ($p=0,93$) sau între necroza infectată (%) și mortalitate ($p=0,32$) ceea ce denotă eficacitatea debridărilor efectuate (controlul chirurgical al necrozei infectate) în diverse tehnici chirurgicale utilizate. Ghidurile actuale chirurgicale recomandă efectuarea necrosectomiei în necroza infectată pancreatică în intervalul 14-28 de zile de la debut (4). În studiul nostru mortalitatea cea mai scăzută am înregistrat-o când intervenția chirurgicală s-a situat în intervalul 21-30 de zile (3-4 săptămâni) pentru PASNB și după 28 de zile (4 săptămâni) pentru formele PASB, media pe ambele studii ale momentului operator situându-se în jurul valorii de 19 zile, din cauza intervențiilor în urgență (sub 14 zile) practicate în perioada 1996-1999. Pe de altă parte, întârzierea momentului operator în studiul prospectiv determină, uneori, prelungirea antibioterapiei ceea ce conduce la creșterea incidenței infecțiilor fungice sau a infecțiilor antibiotic-rezistente. În studiul prospectiv la cazurile la care a fost necesară antibioterapia prelungită am recurs la tratament concomitent antifungic profilactic. În datele din literatura de specialitate publicate se remarcă asocierea semnificativă între chirurgia tardivă și mortalitatea scăzută.

**Figura 2.** Corelația mortalitate - moment operator

Discuții

Rezultatele prezentului studiu confirmă tendința de scădere a mortalității la intervențiile practicate în săptămânile 3-4 după debut, comparativ cu intervențiile în urgență sau cele practicate în intervalul 1-14 zile.

Rezultate și mai bune par a fi obținute când intervenția este amânată și mai mult, după ziua 29, în formele PASB. În studiul randomizat publicat de Mier și colaboratorii (2) este demonstrat faptul că amânarea intervenției chirurgicale după 12 zile este benefică comparativ cu intervenția chirurgicală practică în primele 72 de ore. Aceste rezultate sunt reflectate în recomandările IAP ce statuează că intervențiile precoce, în intervalul de până la 14 zile de la debutul bolii, nu sunt recomandate la pacienții cu PAS (4). Deși scorul APACHE II la internare este similar, mortalitatea în acest studiu pare mare

comparativ cu 3 studii publicate în USA (Fernandez del Castillo 6%, Branum 12% și Ashley 11%) (6,7,10). Comparativ cu datele europene raportate, mortalitatea de 18,9% înregistrată în studiul prospectiv nu diferă foarte mult de media obținută în cele 6 studii europene (Farkas 15%, Büchler 21%, Beattie 43%, Götzinger 39%, Rau 25%, Connor 28%) (8,9,11-14).

Pe perioada studiului prospectiv tendința generală de amânare a momentului operator a influențat și managementul terapeutic pe care l-am aplicat în cele două clinici, strategia fiind adaptată progresiv la noile tendințe. Acest fapt se reflectă pregnant în studiul prospectiv. Cazuistica din cele două studii nu au diferențe semnificative în privința severității episoadelor acute de boală care să influențeze diferența de rezultat terapeutic.

Toți pacienții cu PAS au fost tratați intensiv în ATI, tratament intensiv ce nu diferă esențial pe perioada ultimilor 10 ani. De aceea este posibilă amânarea intervenției chirurgicale la acești bolnavi. Frapantă este și constatarea că mortalitate în rândul pacienților cu MODS operați după 28 de zile este foarte mică. Deoarece perioada de spitalizare în ATI este similară cu cea din celelalte 2 grupe este clar că în grupul celor operați după 28 de zile disfuncțiile de organe au apărut într-un stadiu mai evoluat al bolii. Pacienții cu MODS operați în intervalul 1-14 zile tind spre o mortalitate maximă, de aceea aceste intervenții trebuie omise. Îngrijirile în ATI fac posibilă scăderea mortalității în primele 2 săptămâni de evoluție a PAS ceea ce determină posibilitatea abținerii de la intervențiile chirurgicale practicate în acest interval (16). C. Fernandez del Castillo (6), într-o comunicare personală din februarie 2006 sugerează că intervențiile efectuate sub 27 de zile de evoluție a PAS au rezultate mai proaste comparativ cu cele practicate după 4 săptămâni, comunicând o mortalitate de 6,2%.

Unii autori recomandă temporizarea pacienților prin utilizarea drenajului percutanat sau endoscopic al colecțiilor pancreatice și peripancreatice (17). Noi nu avem experiența necesară în această abordare pentru a exprima un punct de vedere. Majoritatea studiilor recomandă amânarea intervențiilor chirurgicale în cazurile în care acest fapt este posibil, selecția pacienților având un rol important în aplicarea acestui principiu (cauze de eșec: evoluția severității, apariția complicațiilor ce necesită tratament de urgență, tratament conservator fără rezultat). În privința tehnicilor chirurgicale utilizate în aceste studii, datele sunt comparabile cu excepția raportării complicațiilor postoperatorii, în parte specifice fiecărei tehnici chirurgicale adoptate. În aceste studii tehnicile operatorii folosite și comparate ca rezultate postoperatorii sunt: abdomen deschis (celiostomie cu tehnica "fermoarului") (18), abdomen semi-deschis (open packing) (8,10,18,19,20,21), abdomen închis cu reintervenții planificate (5,8,10,20), abdomen închis cu lavaj post-operator continuu (8,10,14,20,22), abdomen închis cu lavaj închis al bursei omentale (6). Diferitele succese raportate referitoare la una din tehnici sunt dificil de comparat cu exactitate deoarece efectele "ascunse" determinate de selectarea pacienților, comorbiditățile cazuisticii, managementul preoperator (radiologic intervențional sau endoscopic) precum și indicația chirurgicală sunt

imposibil de cuantificat.

Prezentul studiu retrospectiv/prospectiv arată că necrosectomia pentru necroză infectată documentată sau înalt suspiciionată, amânată cât mai mult posibil (interval 21-30 de zile) este asociată cu o mortalitate scăzută. În cazul în care antibioterapia se prelungește este de așteptat să apară infecția fungică sau cea cu germeni multi-rezistenți. Din acest punct de vedere, recomandăm utilizarea parcimonioasă a antibioterapiei profilactice, numai la cazurile ce îndeplinesc criteriile de suspiciune înaltă a infecției pancreatice. Considerăm că studiul aduce argumente convingătoare în privința abținerii de la intervenția chirurgicală în primele 14 zile, frecvent în prezența MODS. Când este posibil, necrosectomia trebuie amânată spre intervalul 21-30 de zile. Intervenția chirurgicală are un rol foarte important prin controlul chirurgical asupra necrozelor evolutive pe care îl poate facilita. În prisma experienței acumulate considerăm că, mai ales la pacienții cu necroze infectate extensive extrapancreatice ce se dezvoltă preponderent la nivelul bursei omentale, necrosectomia cu o completă îndepărtare a țesutului necrotic infectat, cu lavaj și redevridări ulterioare este superioară ca intervenție lavajului abdominal închis, drenajului aspirativ sau intervențiilor planificate.

Bibliografie

1. Büchler M, Uhl W, Beger HG. Surgical strategies in acute pancreatitis. *Surgical strategies in acute pancreatitis. Hepatogastroenterology.* 1993;40(6):563-8.
2. Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1997;173(2):71-5. Comment in: *Am J Surg.* 1999; 177(6):528. *Am J Surg.* 1998;175(4):341.
3. King NK, Siriwardena AK. European survey of surgical strategies for the management of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):719-28. Comment in: *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):729-30.
4. Uhl W, Warsaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatol.* 2002;2(6):565-73.
5. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993;128(5):586-90. Comment in: *Arch Surg.* 2001;136(10):1210.
6. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warsaw AL. Débridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 1998;228(5):676-84. Comment in: *Ann Surg.* 1999;230(4):610-2.
7. Branum G, Galloway J, Hirchowicz W, Fendley M, Hunter J. Pancreatic necrosis: results of necrosectomy, packing, and ultimate closure over drains. *Ann Surg.* 1998;227(6):870-7. Comment in: *Ann Surg.* 1999;230(6):827-8.
8. Farkas G, Márton J, Mándi Y, Szederkényi E, Balogh A. Progress in the management and treatment of infected pancreatic necrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;

- 228:31-7.
9. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000; 232(5):619-26. Comment in: *Ann Surg.* 2000;232(5):627-9.
 10. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, Brooks DC, Moore FD Jr, Whang EE, et al. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg.* 2001;234(4): 572-9; discussion 579-80.
 11. Beattie GC, Mason J, Swan D, Madhavan KK, Siriwardena AK. Outcome of necrosectomy in acute pancreatitis: the case for continued vigilance. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(12): 1449-53.
 12. Götzinger P, Wamser P, Exner R, Schwanzer E, Jakesz R, Függer R, Sautner T. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival. *Surg Infect (Larchmt).* 2003;4(2):205-11.
 13. Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Sutton R, Neoptolemos JP. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery.* 2005;137(5):499-505.
 14. Rau B, Bothe A, Beger HG. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery.* 2005;138(1):28-39.
 15. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2007;142(12):1194-201.
 16. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88(7):975-9. Comment in: *Br J Surg.* 2002;89(4):491; author reply 491.
 17. Baril NB, Ralls PW, Wren SM, Selby RR, Radin R, Parekh D, et al. Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann Surg.* 2000;231(3):361-7.
 18. Tsiotos GG, Luque-de León E, Söreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, et al. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg.* 1998;175(2):91-8.
 19. Bosscha K, Hulstaert PF, Hennipman A, Visser MR, Gooszen HG, van Vroonhoven TJ, et al. Fulminant acute pancreatitis and infected necrosis: results of open management of the abdomen and "planned" reoperations. *J Am Coll Surg.* 1998; 187(3):255-62.
 20. Kasperk R, Riesener KP, Schumpelick V. Surgical therapy of severe acute pancreatitis: a flexible approach gives excellent results. *Hepatogastroenterology.* 1999;46(25):467-71.
 21. Bhansali SK, Shah SC, Desai SB, Sunawala JD. Infected necrosis complicating acute pancreatitis: experience with 131 cases. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22(1):7-10.
 22. Beger HG, Büchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 1988;75(3):207-12.