

Managementul pancreatitei acute conform ghidurilor terapeutice actuale

G. Botoi¹, O. Andercou², A. Andercou², D. Marian³, A. Tamasan¹, M. Span¹

¹Spitalul Județean de Urgență, Baia Mare, România

²Clinica Chirurgie II, Cluj-Napoca, România

³Clinica Chirurgie II, Tg. Mureș, România

Rezumat

Pancreatita acută în formă severă este o stare critică a organismului care produce o mortalitate semnificativă în ciuda achizițiilor diagnostice și terapeutice. Deși în prezent au fost identificate mecanisme noi de producere și s-au cristalizat principiile de management, persistă încă o serie de controverse care așteaptă soluționarea în viitorul apropiat. Scopul lucrării îl constituie precizarea, pe baza experienței proprii și a datelor din literatură, a locului mijloacelor actuale de diagnostic și tratament în strânsă corelație cu evenimentele fiziopatologice din pancreatita acută.

Cuvinte cheie: pancreatita acută, necroză pancreatică

Abstract

The management of acute pancreatitis according to the modern guidelines

Severe acute pancreatitis is a critical illness as the organism that produces a significant mortality despite diagnostic and therapeutic acquisitions. While new mechanisms have been identified for production and were crystallized management principles, a number of controversies remain awaiting resolution in the near future. Aim is to establish, based on their experience and literature data, place the current means of diagnosis and treatment in close correlation with the pathophysiological events of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, pancreatic necrosis

Introducere

Pancreatită acută (PA) este o boală inflamatorie a pancreasului cu etiologie multifactorială, și evoluție potențial letală prin implicarea variabilă a țesuturilor regionale peripancreatice și a diverselor sisteme și organe. Ea constituie un obiectiv important al cercetării medicale actuale datorită incidenței în creștere, a cheltuielilor umane și materiale considerabile, a mortalității încă ridicate și nu în ultimul rând datorită incertitudinilor și controverselor existente referitoare la fiziopatologie, diagnostic și tratament.

Conferința de Consens de la Atlanta din 1992 a avut un rol important în direcționarea practicii clinice. Cu acest prilej, s-a realizat pentru prima oară un sistem de clasificare, în forme ușoare și forme severe, bazat pe criterii de apreciere anatomo-clinice obiective ale bolii, ceea ce a permis crearea premizelor optimizării tratamentului (1). Criteriile de gravitate includ complicațiile sistemice sau suferința organică (insuficiențe respiratorie, cardiocirculatorie, renală și hemoragia gastro-intestinală) și complicațiile locale (mai ales necroza pancreatică dar și abcesul și pseudochistul).

Un rol important în stabilirea managementului actual al pancreatitei acute îl au recomandările Conferințelor de Consens de la Atlanta din 1992 și Santorini din 1999, ale ghidurilor de practică în pancreatita acută ale Societății Britanice de Gastroenterologie din 1998 și 2005, ale Colegiului American de Gastroenterologie din 1997 și din 2006, ale Asociației Internaționale de Pancreatologie din 2002 precum și al Societății Japoneze de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică din 2006. (2-8).

Gradele de evidență care stau la baza recomandărilor ghidurilor de practică medicală sunt următoarele:

- Recomandare de grad A:
- Ia: evidențe obținute din metaanalize și trialuri controlate randomizate;
- Ib: evidențe obținute numai în urma unui trial controlat randomizat.

Correspondență: Dr. Grigore Botoi
Spitalul Județean de Urgență, Baia Mare, România
E-mail: grigbotoi@yahoo.com

- Recomandare de grad B:
 - IIa: evidențe obținute numai în urma unui studiu controlat nerandomizat;
 - IIb: evidențe obținute numai în urma unui altfel de studiu cvasiexperimental;
 - IIc: evidențe obținute numai în urma unui studiu descriptiv neexperimental, cum sunt studiile comparative, studiile de corelație sau studiile de caz.
- Recomandare de grad C:
 - IV: evidențe obținute pe baza rapoartelor sau opiniilor comitetelor de experți sau pe baza experienței autorităților respectate în domeniu.

Fiziopatologie

În ultimele două decade s-au făcut progrese însemnate în descifrarea mecanismelor fiziopatologice ale pancreatitei acute. Acest fapt a permis înțelegerea evoluției naturale a bolii și a permis eficientizarea diagnosticului și tratamentului.

Concepția actuală este integrativă, asociind teoria clasică a activării enzimatică cu teoria răspunsului inflamator, inițial localizat și ulterior generalizat, răspuns posibil datorită intervenției unui mare număr de mediatori ai inflamației.

Succesiunea etapelor fiziopatologice ale PA este considerată în prezent a fi următoarea (9)(Fig. 1):

1. activarea enzimatică și autodigestia glandulară;
2. răspunsul inflamator;
3. disfuncția multiorganică.

În prezent, este general acceptat că evenimentele inițiale din PA au loc în interiorul celulelor acinare pancreatice. Fără a se cunoaște încă aceste modificări, se consideră, atât în concepția clasică cât și în cea actuală, că activarea intraacinară, prematură, nefiziologică și într-un situs nepotrivit a enzimelor, între care tripsina are un rol crucial, reprezintă evenimentul critic inițial cu rol esențial în succesiunea fenomenelor ulterioare. Activarea sa prematură, în citoplasma celulelor acinare, reprezintă, datorită acțiunii proteolitice, debutul injuriei pancreatice. Aceasta va fi amplificată de enzimele activate direct de către tripsină (chemotripsina, fosfolipaza A2, elastaza, lipaza). Totodată, tripsina activează o serie de mediatori inflamatori "necitokinici" (histamină, serotonină, sistemul kininic, sistemul complement, sistemul coagulare-fibrinoliză) (Fig. 2). Aceștia, prin modificările sistemice induse (hipovolemie, hipotensiune arterială, hipoxie tisulară, acidoză metabolică), agravează tabloul lezional local, contribuind la producerea necrozei pancreatice și extinderea ei extrapancreatic.

O consecință importantă a fenomenelor lezionale produse prin autodigestia glandulară o constituie răspunsul inflamator al organismului. Acesta este inițial localizat la nivelul ariei lezate, existând posibilitatea generalizării lui ulterioare. Sub acțiunea tripsinei, bradikininei, și a metaboliților acidului arahidonic se produce stimularea receptorilor TRPV-1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) și PAR (Proteinase Activated Receptor), cu eliberare de peptide inflamatoare (neurokinina, etc.). Totodată, sunt activate celulele endoteliale, care exprimă pe suprafața lor molecule de adeziune, ceea ce are ca efect migrarea în focarul inflamator a granulocitelor neutrofile, a macrofagelor

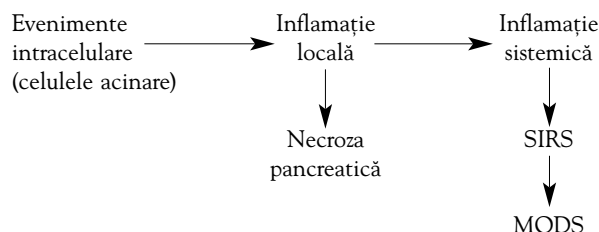


Figura 1. Etapele fiziopatologice ale pancreatitei acute

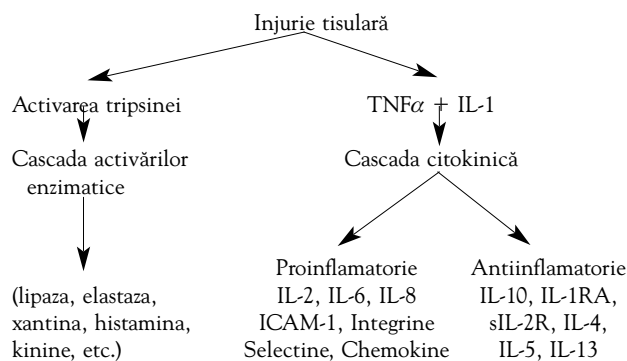


Figura 2. Activarea mediatorilor în pancreatita acută

Legendă: TNFα-Tumor Necrosis Factor alpha, IL-Interleukin, IL-1RA-Interleukin 1 Receptor Antagonist, sIL-2R-soluble Interleukin 2 Receptor, ICAM- InterCellular Adhesion Molecule)

și ulterior a limfocitelor. Consecința o constituie augmentarea răspunsului inflamator prin eliberarea de citokine, enzime (elastaza, catepsine, lizozim, lactoferină, mieloperoxidaza, defensine) și specii reactive de oxigen.

În prezent se consideră că cel mai important rol în producerea SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) și eventuala evoluție spre MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) îl au citokinele cu acțiune proinflamatoare. În urma distrucției tisulare pancreatice macrofagele din aria lezată produc TNF-α și IL-1. Prin acțiune citotoxică directă, TNF-α definitivează necroza pancreatică inițiată prin ischemie și continuată prin autodigestie glandulară. Aceste citokine amplifică răspunsul inflamator prin activarea celulelor participante la acest răspuns (celule endoteliale, leucocite, macrofage) și prin declanșarea cascadei citokinice (interleukinele 2, 6 și 8, ICAM-InterCellular Adhesion Molecule, PAF-Platelet Activating Factor, etc). Astfel, balanța dintre mediatorii proinflamatori și cei antiinflamatori (IL-4, IL-10, IL-1RA- Interleukin-1 Receptor Antagonist, SOCS - Suppressors Of Cytokine Signalling) se înclină în favoarea primilor, mai ales în prezența unui defect genetic congenital care scade efectul factorilor de protecție (10). Acțiunea lor este mediată de o serie de factori de transcripție sau de sisteme de semnalizare precum NFκB (Nuclear Factor kappa Beta), AP-1(Activating Protein-1), MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription), JAK (Janus kinase), etc. Toți acești mediatorii eliberați ca urmare a injuriei pancreatice trec în

circulația generală și ajung să fie produși și de alte organe (plămâni, ficat, rinichi, etc) a căror funcție devine deficitară (11). Insuficiența multiorganică poate evolua spre deces.

Diagnostic

A. Diagnosticul pozitiv

În prezent se acceptă că diagnosticul pozitiv de PA se stabilește pe baza a minim două din următoarele trei criterii: durere abdominală în context clinic semnificativ, creșterea, în sânge sau în urină, a concentrației amilazelor la valori de minim trei ori mai mari decât cele normale și semne specifice la examenul computertomograf (CT). Deși valoarea diagnostică a lipazei este considerată mai mare decât a amilazelor, tehnica laborioasă de dozare îi limitează utilizarea în condiții de urgență. Prin informațiile pe care le furnizează, examenul CT cu substanță de contrast constituie standardul imagistic actual de explorare în PA. În procesul de diagnostic se poate apela și la alte investigații: ultrasonografia transabdominală sau endoscopică, endoscopia digestivă superioară, RMN, ERCP, MRCP (Magnetic Resonance Colangio Pancreatography), etc.

- Diagnosticul corect de PA trebuie stabilit în maxim 24 ore de la internare (grad C).
- Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza dozării sanguine a amilazelor și unde este disponibilă și a lipazei (grad A).
- Ultrasonografia abdominală este o procedură diagnostică imagistică de primă intenție la pacienții suspecți de a avea pancreatită acută (grad A).
- În caz de dubii de diagnostic, sunt indicate explorările imagistice (grad C). Examinarea CT cu substanță de contrast este explorarea imagistică de elecție în pancreatita acută (grad B).

Examinarea prin rezonanță magnetică nucleară constituie o alternativă utilă (grad B).

Aceste examinări permit totodată și stabilirea diagnosticului etiologic și a celui de severitate.

B. Diagnosticul etiologic

PA este produsă de o mare varietate de cauze, etiologia biliară și alcoolică determinând aproximativ 80% dintre cazuri. Importanța depistării cauzei PA are la bază managementul total diferit al pancreatitei acute biliare (PAB) precum și necesitatea prevenirii recurenței bolii care poate avea consecințe imprevizibile. Celelalte forme etiologice de PA au un tratament similar.

- Diagnosticul etiologic trebuie precizat prompt și cu acuratețe în vederea alocării resurselor terapeutice. Este extrem de importantă identificarea etiologiei biliare, care beneficiază de un management diferit (grad A);
- Diagnosticul etiologic trebuie precizat în peste 80% dintre cazuri, încât diagnosticul de PA idiopatică să nu depășească 20% (grad B).

C. Diagnosticul gravității

Stabilirea precoce a gravității PA este esențială pentru că îmbunătățește prognosticul prin selectarea mijloacelor optime de tratament întrucât strategiile terapeutice actuale au capacitatea de a influența evoluția bolii cu condiția instituirii lor

precoce. Aceasta pentru că "fereastra terapeutică" în care tratamentul are eficacitate maximă are o durată de 48-72 ore de la debut, înainte de instalarea disfuncțiilor organice. Astfel se poate limita extinderea necrozei și rata complicațiilor locale precum și amploarea SIRS și insuficiențele pluriviscerale.

Criteriile clinice nu constituie un instrument fidel de apreciere precoce a gravității. Oricât de impresionant ar fi valorile amilazelor, dozarea lor, ca și a lipazei, este lipsită de valoare prognostică pentru că acestea nu participă la producerea procesului lezional. Scorurile prognostice multifactoriale, clinicobiologice și imagistice, reprezintă o achiziție valoroasă pentru practica medicală dar majoritatea au o valoare predictivă redusă și necesită eventual 48 ore pentru calculare, interval de timp prețios pentru evoluția ulterioară.

Pentru stabilirea precoce a gravității se au în vedere și diverși parametri biochimici. Markerii injuriei pancreatice (Tripsinogenul 2, TAP-trypsinogen activation peptide, Procarboxipeptidaza B, CAPAP-carboxy-peptidase B activation peptide) au avantajul că apar precoce în ser, ca urmare a injuriei pancreatice, dar concentrațiile scad rapid, încât după 3-4 zile sunt inutilizabili pentru monitorizarea evoluției. Unul din obiectivele principale ale cercetării actuale îl constituie evaluarea citokinelor, datorită rolului esențial jucat în generarea și amplificarea răspunsului inflamator și datorită posibilității ca acestea să devină ținte terapeutice pentru manipularea acestui răspuns al organismului. S-a constatat că nivelurile plasmatice ale unor citokine (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, PAF) se corelează cu formele severe, complicate și potențial letale de PA. Ele au o capacitate predictivă ridicată și oferă posibilitatea monitorizării evoluției dar sunt nespecifice procesului patologic pancreatic, au un preț prohibitiv și mai ales, deocamdată, au metode laborioase de dozare ceea ce le exclude utilizarea în condiții de urgență (12). În prezent, ghidurile practice recomandă, ca și posibilități de apreciere a severității PA, examenul CT cu scorul aferent și proteina C reactivă (CRP-C Reactive Protein) la o valoare plasmatică mai mare de 150 mg/L. Principala servitute a CRP o constituie latența diagnostică, fiind necesare 48 ore pentru o evaluare corectă. De remarcat că există și preocupări românești în evaluarea severității PA prin sisteme de scor (13). Recent s-a demonstrat că și interleukina 17 este un marker predictiv precoce valoros al formelor severe de pancreatită acută, având un rol important în producerea și amplificarea răspunsului inflamator (14).

- Aprecierea precoce a severității este necesară pentru alocarea resurselor terapeutice și pentru eventualul transfer în unități specializate (grad A).
- Severitatea va fi definită în conformitate cu criteriile de la Atlanta. Insuficiența organică prezentă din prima săptămână de evoluție dar care se remite în 48 ore nu va fi considerată indicator al gravității (grad B).
- Factorii prognostici predictivi ai gravității bolii sunt considerați scorurile Apache II > 8 și Glasgow > 3, CRP > 150 mg/l, obezitatea și persistența insuficienței organice mai mult de 48 ore (grad B).
- Concentrația serică a CRP este utilă pentru aprecierea severității dar numai după 48 ore de la debutul bolii (grad A).

- Prezența și extensia necrozei precum și modificările inflamatorii ample se corelează cu severitatea. Evaluarea precisă a necrozei se realizează prin examinare CT sau RM (grad A).
- Examinarea CT este indicată la pacienții cu insuficiență organică persistentă, cu semne de sepsis sau care prezintă deteriorarea stării clinice 6-10 zile de la internare (grad B). Uneori, substanța de contrast utilizată poate determina reacții adverse (grad A).

D. Diagnosticul infecției

Depistarea infecției necrozelor este dificilă în condițiile unui pacient suprasolicitat biologic, cu reactivitate diminuată. Cea mai valoroasă metodă este considerată puncția pancreatică aspirativă cu ac fin (FNAB-Fine Needle Aspiration for Bacteriology) ghidată imagistic (ecografic sau computer-tomografic) care este cotate cu o sensibilitate și o specificitate de peste 90%. Infecția poate fi diagnosticată și cu ajutorul examenului CT și prin determinarea concentrațiilor serice ale procalcitoninei. Cercetările recente au evidențiat valențe reale ale unor interleukine (IL-1, IL-8, IL-10) în evidențierea sepsisului abdominal și sistemic (15).

- Surprinderea infecției necrozelor în stadii incipiente este în măsură să îmbunătățească prognosticul. FNAB este considerată cea mai performantă metodă de diferențiere între necroza sterilă și cea infectată la pacienții cu sindrom septic (grad B). FNAB este indicată în cazul persistenței simptomatologiei, a prezenței necrozei >30% din volumul panceasului și a suspiciunii de sepsis, posibil la 7-14 zile de la debutul bolii (grad B).

Tratament

A. Tratamentul conservator

Managementul al PA este și în prezent prin excelență conservator, suportiv și în cazuri selecționate chirurgical. Tratamentul conservator în PAS trebuie să fie precoce și agresiv și are ca obiectiv principal prevenirea și combaterea disfuncțiilor multiorganice prin susținerea organelor și sistemelor. Resuscitarea lichidiană, terapia antialgică, profilaxia infecției și asigurarea suportului nutrițional constituie componente importante ale tratamentului conservator, măsuri care, de altfel, au contribuit substanțial la reducerea mortalității (16,17). Studiile clinice au demonstrat ineficiența unor medicamente consacrate în terapia PA: antienzimatice (Trasilol, Ga-bexat mesilat, Aprotinina), somatostatin sau octreotide, antioxidante, Lexipafant (blocant al TNF), etc.

- Toți pacienții cu PAS vor fi internați, monitorizați și tratați în unități de terapie intensivă (grad B).
- Tratamentul pe parcursul internării va fi efectuat de o singură echipă multidisciplinară (grad C) și va consta în măsuri de terapie intensivă, măsuri chirurgicale, endoscopice și de radiologie intervențională (grad B).
- Reechilibrarea volemică și analgezia sunt măsuri inițiale importante (grad A).
- Când se recurge la profilaxia antibiotică, durata acesteia nu va depăși 14 zile (grad B).

- Utilizarea profilaxiei cu antibiotice cu spectru larg și cu bună penetrabilitate tisulară reduce rata infecției necrozelor dar nu prelungește supraviețuirea (grad A). Datele din literatură sunt contradictorii și sunt necesare studii suplimentare care să stabilească eficacitatea, durata și indicațiile antibiopprofilaxiei (grad C).
- Deși evidențele nu sunt concludive în utilizarea nutriției enterale la toți pacienții cu PAS, aceasta va fi preferată atunci când este tolerată fiind superioară nutriției parenterale totale (grad A). Calea nazogastrică poate fi folosită, fiind benefică în 80% dintre cazuri (grad B).
- Purificarea sângelui prin hemodiafiltrare poate fi utilă prin prevenirea dezvoltării disfuncțiilor multiorganice (grad C).
- Perfuzia arterială regională continuă cu inhibitori de proteaze și antibiotice poate reduce mortalitatea și rata complicațiilor infecțioase în PA necrotică (grad C).

B. Tratamentul chirurgical

Modificările majore ale strategiei tratamentului chirurgical în PA în ultimele două decade constau în restrângerea indicațiilor și în temporizarea intervenției. Deși acesta a cedat în mare măsură locul terapiei conservatoare, continuă, însă, să suscite numeroase controverse în ceea ce privește indicațiile, momentul operator și tehnica utilizată. Criteriile principale de selecție ale pacienților pentru tratamentul chirurgical sunt forma clinică de boală, etiologia și factorul infecțios. Scopul acestui tratament constă în asigurarea controlului asupra necrozei pancreatice și extrapancreatice (18). Tratamentul chirurgical este inutil în formele ușoare de PA, caracterizate prin edem interstițial și disfuncție organică minimă, care au o evoluție favorabilă, autolimitantă și la care un tratament suportiv minim este suficient.

Este unanim acceptat în prezent că cea mai consistentă indicație de tratament chirurgical în PAS (pancreatita acută severă) este reprezentată de infecția documentată a necrozelor. Alte indicații acceptate ale tratamentului chirurgical sunt prezența abdomenului acut chirurgical asociat cu diagnostic incert de PA și a complicațiilor de resort chirurgical. Cele mai multe controverse sunt legate de aprecierea oportunității tratamentului chirurgical în prezența necrozei sterile asociate cu insuficiență pluriviscerală, cu deteriorarea stării clinice sau persistența insuficiențelor organice în condițiile unei terapii intensive corecte.

Există un consens în ceea ce privește momentul operator și operația standard. Astfel, operația de elecție este considerată a fi necrozectomia. Recomandarea actuală constă în temporizarea tratamentului chirurgical la pacienții care răspund pozitiv la terapia conservatoare până în săptămânile 3-4 de la debutul simptomatologiei. Motivația este reprezentată de influența negativă pe care o are un tratament chirurgical intempestiv asupra evoluției și prognosticului precum și faptul că din a 3-a săptămână leziunile sunt stabilizate și suficient de delimitate pentru a scade la minim riscul hemoragic, de fistulă sau insuficiență pancreatică postoperatorie prin sacrificiu de țesut viabil (19).

În schimb, managementul postnecrozectomie rămâne controversat. Pentru a se asigura un control eficient al complexului

lezional și pentru a maximiza eliminarea exudatului și a țesutului necrotic restant sau neformat s-au imaginat mai multe metode: lavajul postoperator continuu, relaparotomia planificată și abdomenul deschis sau semideschis (20). De asemenea, lavajul peritoneal precoce și prelungit prin abord laparoscopic poate constitui o alternativă terapeutică în pancreatita acută severă (21).

În ultimii ani s-au acumulat rapoarte care arată eficiența tratamentului miniinvaziv în pancreatita acută severă (chirurgie laparoscopică, tehnici endoscopice și drenaj percutan ghidat imagistic), dar aceste metode sunt în curs de evaluare (22).

- În caz de necroză sterilă (FNAB negativ) tratamentul va fi conservator și se va interveni chirurgical numai în cazuri selecționate cum ar fi deteriorarea severă a stării clinice în prezența unui tratament intensiv maximal (grad B).
- PAU (PA ușoară) nu are indicație de tratament chirurgical (grad B).
- Infecția necrozei pancreatice la pacienții cu sepsis prezent reprezintă o indicație de tratament chirurgical sau de drenaj radiologic (grad B).
- Chirurgia sau alte mijloace intervenționale trebuie să utilizeze debridarea și necrosectomia cu scopul preservării pancreasului iar managementul postoperator trebuie să asigure evacuarea la maxim a exudatului și a materialului necrotic. Necrosectomia este procedura chirurgicală optimă în necroza pancreatică infectată (grad B).
- Managementul postnecrosectomie depinde de factorii individuali și de condițiile locale (grad B). Este preferabil a se alege lavajul postoperator continuu cu abdomen închis sau procedeele de drenaj cu abdomen deschis (grad B).
- Tratamentul chirurgical precoce, la mai puțin de 14 zile de la debutul bolii, nu este recomandat în afara unor indicații specifice, reprezentate de complicațiile de resort chirurgical care pot surveni în această perioadă (grad B).
- Abcesul pancreatic beneficiază de drenaj radiologic sau chirurgical (grad B). Persistența simptomatologiei după drenajul radiologic obligă la utilizarea precoce a drenajului chirurgical (grad B).

Pancreatita acută biliară (PAB) constituie o formă etiologică cu tratament bine individualizat.

Orientarea terapeutică actuală este miniinvazivă, endoscopică și laparoscopică, atât în scop curativ cât și pentru profilaxia recidivei pancreatitei acute. Deși explorarea CBP și extragerea calculilor sunt posibile astăzi și pe cale laparoscopică în prezent se recomandă ES (endoscopic sphincterotomy), ceea ce reprezintă totodată singurul tratament etiologic și cu viză patogenică existent deocamdată în PA. Aceasta se va efectua în primele 48-72 ore în prezența icterului obstructiv și în maxim 24 ore de la internare dacă se supraadăugă sepsisul biliar (23).

PA recidivează în 30-65% dintre cazuri în prezența litiazei biliare nesancționate chirurgical. În prezent, prevenirea recidivei PAB se realizează funcție de forma clinică de boală, o caracteristică importantă fiind aceea că operația se va efectua preferabil în cursul aceleiași spitalizări.

În PAU se recomandă colecistectomia la 3-7 zile de la debutul afecțiunii. În formele severe de boală este recomandat ca

operația să se efectueze pe parcursul aceleiași internări, după remisiunea fenomenelor inflamatorii. Dacă din diverse motive este necesară laparotomia, colecistectomia se va efectua cu această ocazie, pentru că ulterior este dificil datorită perivisceritei (24).

Deși operația este posibilă pe cale deschisă, standardul actual este reprezentat de colecistectomia laparoscopică. O alternativă o constituie sfincterotomia endoscopică. Ea poate fi utilizată de prima intenție când colecistectomia este contraindicată din cauza comorbidităților sau în prezența sarcinii (25). Stentarea în această situație scade riscul de recurență al PA iar colecistectomia se poate efectua mai târziu, când este posibil. De asemenea, ES poate urma colecistectomia laparoscopică în același timp operator sau ulterior.

- Tratamentul definitiv al litiazei biliare se va realiza preferabil în cursul aceleiași internări (grad C), orientarea actuală fiind miniinvazivă.
- Examenul endoscopic de urgență este benefic când se suspicionează obstrucția coledociană sau în prezența colangitei (grad A). Acest examen include sfincterotomia endoscopică, dilatare papilară cu balon, drenaj nazobiliar sau stentare.
- În PAB cu dilatația căilor biliare, icter și colangită este preferabilă ERCP cu sfincterotomie endoscopică aplicată în primele 72 ore de la debut. Sfincterotomia se va efectua chiar în absența litiazei (grad C). În prezența litiazei, se va efectua sfincterotomie sau aplicarea de stent (grad A).
- Profilaxia PAB se realizează prin colecistectomie (grad B).
- În PAU colecistectomia se efectuează după refacerea stării clinice a pacienților, ideal în cursul aceleiași internări (grad B).
- În PAS colecistectomia se va efectua după rezoluția sindromului inflamator și după redresarea stării biologice a pacienților (grad B).
- Sfincterotomia endoscopică este o alternativă la colecistectomie în profilaxia PAB, deși există riscul teoretic al contaminării necrozelor sterile (grad B).

Terapii viitoare în pancreatita acută

Complexitatea fiziopatologiei face dificilă terapia PA, mai ales că rezultatele din modelele experimentale nu sunt, în general, superpozabile în practică clinică. Datorită rolului pe care îl are SIRS în progresia bolii, se preconizează ca să se amelioreze evoluția PAS prin manipularea mediatorilor implicați în răspunsul inflamator. Astfel, se are în vedere inhibarea activării zimogenilor intraacinar, a citokinelor care produc inflamația și necroza locală, pancreatică precum și a citokinelor care determină MODS și în particular injurie pulmonară. (26).

Factorul de transcripție NFκB are un rol central în generarea răspunsului inflamator. Administrarea de amobarbital în modele experimentale a inhibat activarea NFκB și supraexpresia TNFα, efect similar cu cel al Raxofelast-ului, un inhibitor al peroxidării lipidelor (27).

În PA umană există alte posibilități de blocare farmacologică a efectelor TNFα: Abciximab, utilizat în intervențiile coronariene percutane, Infliximab, utilizat în terapia bolii Crohn

și a artritei reumatoide și Etanercept. S-a demonstrat că Infliximab reduce necroza pancreatică și injuria pulmonară în PA experimentală. De asemenea, Etanercept ameliorează evoluția și îmbunătățește prognosticul PA experimentale într-o măsură comparabilă cu deleția genei responsabile de sinteza TNF α (28).

Pentru prevenirea SIRS prin blocarea cascadei citokinice în modele experimentale s-a reușit ameliorarea evoluției PAS prin blocarea farmacologică sau genică a ICE (interleukin 1 β - converting enzyme), care are un rol important în activarea citokinică (29). Un efect similar a fost obținut și prin administrarea de anticorpi monoclonali anti IL-8 (30). Pentru diminuarea răspunsului inflamator s-a acționat și prin stimularea citokinelor antiinflamatorii. Astfel stimularea genică a sintezei IL-10 a scăzut amploarea necrozei pancreatice, rata MODS și concentrația mediatorilor inflamației (31).

În concluzie, stabilirea diagnosticului pozitiv, etiologic și de gravitate este extrem de util pentru prognostic. Managementul pancreatitei acute este preponderent conservator, precoce și agresiv în formele severe de boală. Tratamentul chirurgical rămâne rezervat și individualizat unor cazuri selecționate, în prezența complicațiilor specifice. Locul și rolul tratamentului miniinvasiv rămâne a fi precizat în perioada următoare. Speranțele viitoare în tratamentul PA sunt legate de posibilitățile de manipulare ale răspunsului inflamator încă din primele ore de la internare, pentru a beneficia la maxim de "fereastra terapeutică" existentă în evoluția naturală a bolii.

Bibliografie

- Bradley E III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128:586-90.
- Dervenis C, Joinson C, Bassi C, Bradley E, Imrie C, McMahon M. Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. *Int J Pancreatol.* 1999;25:195-210.
- British Society of Gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 1998; 42(suppl 2):S1-13.
- British Society of Gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 2005; 54:1-9.
- Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:377-86.
- Banks P, Freeman M. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-2400.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay C, Lankisch P. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2002;2:566-73.
- Sekimoto M, Takada T, Kwarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:10-24.
- Bhatia M, Wong F, Cao Y, Lau H, Huang J, Puneet P. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2005;5:132-44.
- Matsuda N, Hattori Y. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): Molecular pathophysiology and gene therapy. *J Pharmacol Sci.* 2006;101:189-98.
- Madaria E, Martínez J, Sempere L, Lozano B, Sánchez-Payá J, Uceda F. Cytokine genotypes in acute pancreatitis: association with etiology, severity, and cytokine levels in blood. *Pancreas.* 2008;37(3):295-301.
- Matull W, Pereira S, O'Donohue J. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol.* 2006;59:340-44.
- Popa F, Gilorteanu H, Balalu C, Cuibac A. Propose of a new score prognostic and gravity in acute pancreatitis. *Chirurgia (Bucur).* 2003;98(2):127-33. [Article in Romanian]
- Botoi G, Andercou A. Interleukin 17 - prognostic marker of severe acute pancreatitis. *Chirurgia (Bucur).* 2009;104(4):431-8. [Article in Romanian]
- Banks P, Freeman M. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.
- Takeda K, Takada T, Kwarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:42-47.
- Meier R, Ockenga J, Perkiewicz M, Pap A, Milnic N, Macfie J. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr.* 2006;25(2):275-84. Epub 2006 May 6.
- Isaji S, Takada T, Kwarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13:48-55.
- Besselink M, Verwer T, Schoenmaeckers E, Buskens E, Ridwan B, Visser M. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2007;142(12):1194-1201.
- Kimura Y, Takada T, Kwarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:56-60.
- Botoi G, Andercou A. Precocious and prolonged peritoneal lavage and extended by laparoscopic approach in severe acute pancreatitis. *Chirurgia (Bucur).* 2009;104(1):49-53. [Article in Romanian]
- Babu B, Siriwardena A. Practical strategies for case selection in minimally invasive necrosectomy. *Pancreatol.* 2009;9(1):9-12.
- Sanjai P, Yeeting S, Whigham C, Judson H, Kulli C, Polignano F. Management guidelines for gallstone pancreatitis. Are the targets achievable? *JOP.* 2009;10(1):43-47.
- Sinha R. Early laparoscopic cholecystectomy in acute biliary pancreatitis: the optimal choice? *HPB* 2008;10(5):332-35.
- Welbourn C, Beckly D, Eyre-Brook I. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gallstone pancreatitis. *Gut.* 1995; 37(1):119-20.
- Pezzilli R, Ceciliato R, Barakat B, Corinaldesi R. Immune-manipulation of the inflammatory response in acute pancreatitis. What can be expected? *JOP.* 2004;5(3):115-21.
- Altavilla D, Famulari C, Passaniti M, Campo G, Macri A, Seminara P. Lipid peroxidation inhibition reduces NF-kappa β activation and attenuates cerulein-induced pancreatitis. *Free Radic Res.* 2003;37:425-35.
- Malleo G, Mazzon E, Genovese T, Di Paola R, Muia C, Centorrino C. Etanercept attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice: a comparison with TNF-alpha gene deletion. *Shock.* 2007;27:542-51.
- Paszkowski A, Rau B, Mayer J, Moller P, Beger H. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1 β -converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg.* 2002;235:68-76.
- Osman M, Kristensen J, Jacobsen N, Lausten S, Deleuran B, Deleuran M. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotizing pancreatitis in rabbits. *Gut* 1998;43:232-9.
- Zou W, Wang D, Lang M, Jin D, Xu D, Zheng Z. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. *J. Surg. Res.* 2002;103:121-6.