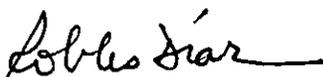


DR. LUIS USCANGA DOMINGUEZ

TUTOR



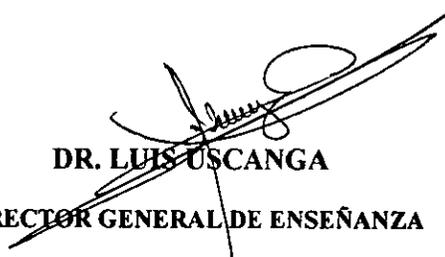
DR. GUILLERMO ROBLES DIAZ

DIRECTOR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN

GASTROENTEROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

"SALVADOR ZUBIRÁN"



DR. LUIS USCANGA

DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

"SALVADOR ZUBIRÁN"

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION

SALVADOR ZUBIRAN

SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA

México, D. F.

26409



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

Luego de culminar mi entrenamiento en gastroenterología-endoscopia y dar una mirada atrás, solo queda dar mi más sincero agradecimiento a las personas que iniciaron mi pasión por esta especialidad y aquellos que continuaron acrecentándola.

Al Dr. Luis Uscanga, con el que inicié mi entrenamiento en la Clínica de Páncreas y mi tutor de tesis, gracias por su apoyo y enseñanzas a lo largo de estos años.

Al Dr. Guillermo Robles, director del Curso de Gastroenterología, por transmitirme sus conocimientos y la confianza académica que siempre depositó en mí.

Al Dr. Miguel Angel Valdovinos quien ha sido uno de los pilares fundamentales de mi formación, le estoy eternamente agradecido por haberme permitido ser su alumno en el Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal.

Al Dr. Max Schmulson, gracias amigo por cultivarme académicamente y todas tus palabras de aliento.

Al Dr. David Kershenovich, que me dio la oportunidad de pertenecer a este destacado Instituto como parte del Departamento de Gastroenterología.

A los Dres. Juan Bobadilla, Javier Elizondo, Santiago Gallo y Miguel Angel Morán por sus enseñanzas en el campo de la endoscopia digestiva.

A todos los miembros del Departamento de Gastroenterología y Endoscopia mil gracias, llevaré en alto el nombre del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

DEDICATORIA

Mi vida esta llena de satisfacciones desde que decidi estudiar medicina y muchos de mis logros se los debo de alguna u otra forma a mis maestros, sin embargo esto no hubiera sido posible sin el apoyo y comprensión del amor de mi vida Mary Carmen, mi esposa, mujer brillante e incansable con la cual me siento realizado de compartir mis sueños.

A mis padres Paz y Manuel, que siempre me han apoyado en todas las decisiones que he tomado en la vida y por preocuparse por darme el mejor legado, la educación y formación personal.

A Mary y José Luis, que estuvieron siempre presentes a lo largo de estos años, mil gracias por su apoyo y cariño.

INDICE GENERAL

	Pág.
Anexo de figuras	
Fig.1.Cristales de colesterol _____	43
Fig.2.Gránulos de bilirrubinato de calcio _____	44
 Indice de Tablas	
Tabla 1 _____	28
Tabla 2 _____	29
Tabla 3 _____	30
Tabla 4 _____	31
 1. Introducción _____	7
1.1.Causas de pancreatitis aguda _____	7
1.2.Pancreatitis aguda idiopática _____	8
1.2.1. Lodo biliar _____	9
1.3.Obtención de la bilis _____	11
1.4.Teorías de la pancreatitis aguda biliar _____	12
1.4.1. Teoría del canal común y reflujo biliar _____	12
1.4.2. Teoría del reflujo duodenal _____	13
1.4.3. Teoría de la obstrucción _____	13
1.5.Otras causas de pancreatitis aguda idiopática _____	14
1.5.1. Disfunción del esfínter de Oddi _____	14
1.5.2. Pancreatitis crónica _____	15
1.6.Ultrasonido endoscópico _____	16

1.7. Análisis biliar	17
2.0. Objetivo	18
3.0. Material y métodos	19
3.1. Diseño del estudio	19
3.2. Pacientes	19
3.3. Obstrucción de la bilis	20
3.3.1. Técnica del análisis biliar	21
3.4. Variables del estudio	22
3.4.1. Variables no modificables	22
3.4.2. Variables dependientes	22
4.0. Análisis estadísticos	23
5.0. Resultados	23
5.1. Demografía	23
5.2. Estudios de laboratorio y antecedentes personales	24
5.3. Estudios de imagen	24
5.4. Resultados del análisis biliar	25
5.5. Estudios de patología biliar	26
5.6. Seguimiento de pacientes	27
6.0.-Discusión	32
7.0.-Bibliografía	38

1.-INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria del páncreas que clínicamente se caracteriza por dolor abdominal y elevación de enzimas pancreáticas en sangre y orina.¹ Las lesiones que predominan son el edema con o sin esteatonecrosis y en los casos graves la necrosis pancreática y peripancreática. Aunque cursa con cierto grado de disfunción pancreática, suele observarse restitución anatómica y funcional una vez que la causa que ha originado a la PA o sus complicaciones locales son tratadas.¹⁻³

1.1.-Causas de pancreatitis aguda

Las causas que ocasionan una pancreatitis son múltiples y en la mayoría de los casos es posible identificarla luego de una historia clínica y exámenes simples de laboratorio e imagen.¹⁻³ Las más frecuentes son la enfermedad litiasica de la vesícula y conductos biliares y el consumo crónico de alcohol, siendo su prevalencia variable en diferentes partes y poblaciones del mundo.¹⁻³ Otras causas son las enfermedades metabólicas como la hipertrigliceridemia e hipercalcemia, el uso de fármacos, los traumatismos, después de intervenciones quirúrgicas o colangiopancreatografía endoscópica y algunas infecciones virales o parasitarias.¹⁻³

1.2.-Pancreatitis aguda idiopática

Después de estudios exhaustivos, el 10-30 % de los pacientes no se les identifica una causa que explique el episodio de PA y quedan clasificados como idiopáticos.¹⁻⁶

Estos enfermos representan un reto para el médico y en la actualidad se considera que solo se debe clasificar como idiopático si no hay historia de alcoholismo, alteraciones metabólicas (valores de triglicéridos mayores a 1000 mg/dL antes del cuadro de PA o hipercalcemia), ultrasonido de vesícula que descarte litiasis biliar y que no exista historia familiar de pancreatitis o el consumo de medicamentos asociados a PA.⁷

Con respecto a las alteraciones metabólicas, los médicos se conforman con obtener valores normales de calcio o triglicéridos durante el episodio agudo de pancreatitis, donde el ayuno prolongado y el estado hipercatabólico pueden producir una disminución importante de los valores, por esto se recomienda repetir los exámenes cuando se encuentre el paciente con una dieta normal.^{8,9}

La litiasis biliar debe intencionalmente descartarse, por su frecuencia y sobre todo en el sujeto que presentó elevaciones de las aminotransferasas durante el evento de PA.¹⁰ El ultrasonido abdominal y la colecistografía oral pueden fallar en identificar enfermedad litiásica hasta en el 30 % de los pacientes, esto se debe a la excesiva cantidad de gas secundario al ileo, por lo que se recomienda repetir un ultrasonido 4-6 semanas después del episodio agudo.¹¹

1.2.1.-Lodo biliar

Otro problema en el diagnóstico de patología biliar lo plantea el lodo biliar, entidad descrita a partir de 1970 con el advenimiento del ultrasonido y cuyo papel etiológico en la PA es objeto de debate.¹²

El concepto de lodo biliar no es aceptado por todos los investigadores y esto ha generado que se utilicen términos diversos para una misma alteración como son enfermedad microcristalina, microlitiasis y pseudolitiasis.¹³⁻¹⁵

Desde el punto de vista ultrasonográfico el lodo biliar se describe como ecos de baja intensidad incapaces de proyectar sombra acústica en la porción dependiente de la vesícula y que cambian de posición al mover al paciente. Este patrón ultrasonográfico esta dado por gránulos de bilirrubinato de calcio, cristales de monohidrato de colesterol que miden de 0.5-1.0 mm y moco.¹⁶ La sensibilidad del ultrasonido abdominal no es mayor del 55 % para detectar esta entidad, no puede establecer la composición química desde el punto de vista imagenológico y no es capaz de diferenciar si lo que vemos es sangre, detritus celulares o pus.¹⁵

La diferencia entre lodo biliar y cálculos pequeños se ha establecido en base al tamaño de la partícula. Los cálculos son partículas de más de 2 mm de diámetro que no pueden ser fragmentadas por compresión digital y el lodo biliar o microlitiasis son partículas menores a 2 mm y en muchas ocasiones solo detectadas al microscopio.^{15,17}

En cuanto a la historia familiar, esta puede ser negativa para antecedentes de PA y tratarse de pacientes con pancreatitis crónica idiopática (no hereditaria) que se presentan clínicamente con episodios de PA recurrente idiopática. En estos pacientes en particular

las manifestaciones de insuficiencia pancreática exócrina y endócrina, así como las calcificaciones pancreáticas pueden ser tardías en el curso de la enfermedad, lo que dificulta más el diagnóstico.^{18,19}

Los medicamentos que tienen una relación causal con PA están divididos en grupos de acuerdo al grado de asociación y de éstos el más importante son las drogas que tienen una asociación sustentada por estudios o informes de casos documentados por exclusión y el desarrollo de pancreatitis al reintroducir el medicamento.

Entre éstas se encuentra a las sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, tiazidas, ácido valpróico, alcaloides de la vinca, pentamidina, furosemda, DDI, estrógeno, calcio, azatioprina y L-asparaginasa.²⁰

Si todas las investigaciones fueron hechas y el paciente sigue sin una etiología, se considera entonces el episodio de PA como idiopático y la siguiente decisión es cuando indicar un estudio de imagen invasivo, como la colangiopancreatografía endoscópica con aspirado de bilis, en búsqueda de causas de PA idiopática como microcristales, páncreas divisum, disfunción del esfínter de Oddi, neoplasias pancreatobiliares o quistes de colédoco.

Un estudio publicado en el Reino Unido donde se siguieron 31 pacientes con PA idiopática por un período de 36 meses, solo uno desarrolló un nuevo episodio de PA. Esto ha justificado el hacer estudios más invasivos solo en pacientes que presenten 2 o más episodios de pancreatitis.²¹

Muchos trabajos han avalado la utilidad clínica de la colangiopancreatografía endoscópica en el estudio de pacientes con PA idiopática recurrente (PAIR). Se ha establecido que éste puede identificar la causa entre el 30-88 % de los pacientes, siendo

las principales microlitiasis, disfunción del esfínter de Oddi, el páncreas divisum y la pancreatitis crónica.²²⁻²⁴

Cuatro grandes series de enfermos con PAIR en quienes se obtuvo bilis por aspirado duodenal o canulación directa demostraron alteraciones microscópicas entre el 54-73%.^{5,23,25,26}

1.3.-Obtención de la bilis

Hay diversas formas de obtener la bilis para el análisis de cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio. Una de ellas es por medio de la colocación de una sonda duodenal por fluoroscopia y realizar el aspirado del contenido duodenal o realizar un aspirado biliar directamente del conducto biliar al canular selectivamente el colédoco, en ambos casos previa estimulación con colecistocinina (CCC) para favorecer la contracción vesicular y obtener una bilis más concentrada.²⁷⁻³¹

El inconveniente de las muestras obtenidas del duodeno es que pueden estar diluidas por el fluido duodenal o presentar cristales difíciles de interpretar. A diferencia de la anterior, la bilis obtenida durante la colangiopancreatografía endoscópica parece ser mejor para el análisis, pero con el inconveniente de que técnicamente es más demandante.^{29,32}

Se cree que el análisis de la bilis valora en menor grado la magnitud de la microlitiasis y actualmente se considera un estudio específico pero poco sensible (65-70%).^{25,28,29,33}

Lo importante del análisis biliar, es que la presencia de estos hallazgos microscópicos predice la presencia de enfermedad litiasica de la vesícula biliar y el tratamiento de la misma con colecistectomía, esfínterotomía endoscópica o ácido ursodeoxicólico en caso

de cristales de colesterol puros reduce de manera importante la frecuencia de los ataques de PA.

Basado en la evidencia presentada se ha postulado que los pacientes con PA idiopática son con frecuencia pancreatitis biliares.^{5,22,25} Las teorías que potencialmente pueden explicar como los cálculos o la microlitiasis pueden desencadenar PA son varias.³⁴

1.4.- Teorías de la pancreatitis aguda biliar

La presencia de cálculos pequeños o de enfermedad microlitiásica de la vésicula es considerada en la actualidad un claro factor predisponente a PA. La relación entre enfermedad litiásica del árbol biliar y pancreatitis se sugirió en reportes que datan del año 1800, casi un siglo después se produjeron diferentes teorías con el fin de explicar la fisiopatología de la PA biliar.

1.4.1.- Teoría del canal común y reflujo biliar

En 1899 Lancereaux propuso que el reflujo de bilis dentro del conducto pancreático podía causar PA. Opie en 1901 informó dos pacientes que murieron de PA con cálculos en el canal pancreatobiliar. Sugirió, que un cálculo impactado debajo del punto de unión del conducto biliar y pancreático favorecía el reflujo de bilis al conducto pancreático y la posterior activación de las enzimas pancreáticas.³⁴

Sin embargo hay algunas evidencias en contra de esta teoría, pues solo el 60% de los pacientes con PA biliar tienen un canal común y éste es muy corto en gran parte de los

pacientes lo que dificulta se produzca reflujo bilio-pancreático, además la presión basal del conducto pancreático es superior a la presión del conducto biliar, aunque a largo plazo en una obstrucción puedan invertirse y por último el reflujo de bilis no infectada en el conducto pancreático no produce activación de las enzimas pancreáticas. En modelos animales el reflujo biliar al páncreas no es necesario para producir pancreatitis aguda grave y ésta se produce teniendo obstruidos ambos conductos.³⁴

1.4.2.- La teoría del reflujo duodenal

Esta teoría se sustenta en que el pasaje inicial de cálculos produce incompetencia del esfínter de Oddi con el subsecuente reflujo duodenal en el conducto pancreático, activando enzimas pancreáticas por medio de proenzimas y enteroquinasa. Sin embargo clínicamente es difícil de probar esta teoría en base a que pacientes con esfínterotomía endoscópica o quirúrgica rara vez desarrollan pancreatitis.³⁴

1.4.3.- La teoría de la obstrucción

Esta teoría es la más aceptada y se basa en que un cálculo o la inflamación y edema secundario al paso del mismo produce obstrucción transitoria del conducto biliar y pancreático a nivel del ampulla de Vater. En este caso el cálculo o la inflamación pueden comprimir el conducto pancreático adyacente sin necesidad de que exista un canal común o reflujo bilio-pancreático.³⁴

1.5.-Otras causas de pancreatitis aguda idiopática

1.5.1.-Disfunción del esfínter de Oddi

La disfunción del esfínter de Oddi es otro de los factores involucrados en la PA idiopática desde que Archibald en 1919 publicó esta asociación.²

En 1979 Bar-Meir reportó por primera vez la utilización de manometría del esfínter de Oddi en pacientes con PA idiopática.³⁵ Desde entonces se han publicado múltiples estudios demostrando una prevalencia del 15-63 % de esta anomalía en pacientes con PA idiopática, definiendo la entidad en base a una presión basal del esfínter de Oddi mayor de 40 mmHg y algunos criterios asociados como las contracciones fásicas del esfínter de más de 220 mmHg de amplitud, con más de 8 segundos de duración y de una frecuencia mayor a 10 por minuto.³⁶

Otros de los hallazgos encontrados en 3 estudios es la coexistencia de cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio en la bilis y disfunción del esfínter de Oddi en pacientes con PA idiopática y no se conoce cual es el factor más importante como causal de la PA o si una condición puede predisponer al desarrollo de la otra.^{26,37}

Hay que tener presente que el diagnóstico definitivo de esta entidad se establece con el uso de manometría del esfínter de Oddi, no disponible en ningún centro en México. Es importante mencionar que el estudio no está libre de problemas y que en general hay concordancia entre las presiones del esfínter biliar y pancreático, sin embargo un 15-20 % de los pacientes pueden tener una presión del esfínter biliar normal con presiones del esfínter pancreático anormal, por lo que se deben hacer mediciones de ambos esfínteres,

prolongando el procedimiento y elevando el riesgo de pancreatitis post-procedimiento. Se han desarrollado nuevos cateteres, utilizando uno de los tres puertos de infusión como puerto de aspiración, disminuyendo la incidencia de pancreatitis posterior al estudio a valores similares a los de una colangiopancreatografía endoscópica y sin alterar la calidad de la medición.^{36,38,39}

Un problema importante es el riesgo de pancreatitis post-esfínterotomía en pacientes con disfunción del Oddi (19.1%) comparado al riesgo para otras indicaciones (3.6%)^{36,40} y aunque algunos investigadores creen que este tratamiento reduce la frecuencia de episodios de PA en estos pacientes no hay estudios controlados que lo sustenten o donde se evalúe la historia natural de esta patología en pacientes que no se les realiza esfínterotomía endoscópica.^{7,23}

1.5.2.-Pancreatitis crónica

La historia natural de muchos pacientes con PA idiopática se desconoce y en ocasiones no podemos saber si se trata de una PA idiopática o una pancreatitis crónica idiopática, si son dos entidades distintas o una misma enfermedad en diferentes puntos de su evolución. Algunos descubrimientos recientes han reportado mutaciones en el CFTR (gen del tripsinógeno catiónico) en pacientes con PA recurrente, pancreatitis crónica y PA en pacientes con páncreas divisum.^{18,41} Estas mutaciones son del 0-5 % en pacientes con PA biliar y pancreatitis crónica por alcohol, no mayores que en el grupo control.^{18,41}

Los pacientes con esta probabilidad diagnóstica representan un problema diagnóstico por la falta de disponibilidad de estudios de genética molecular y adicionalmente los estudios

de función pancreática como pancreolauril, bentiromida y enzimas pancreáticas pueden estar normales en las fases iniciales. La colangiopancreatografía endoscópica puede ser de utilidad, excepto si hay solo afección de pequeños conductos pues el estudio puede ser normal.

La prueba considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de pancreatitis crónica es la estimulación con secretina y aspiración intraductal del jugo pancreático para medir el volumen, concentración de bicarbonato máximo y el bicarbonato total. Este estudio no está disponible en muchos centros y no es tolerado por todos los pacientes.⁴²

1.6.-Ultrasonido endoscópico

El informe inicial de Lees sobre la utilidad del ultrasonido endoscópico originó la investigación de este método de imagen en enfermedades pancreáticas.⁴³ Se ha descrito la imagen ultrasonográfica del páncreas normal y posterior a esto se describieron de 7 a 9 hallazgos considerados anormales y sugerentes de pancreatitis crónica. El problema del ultrasonido endoscópico radica en que se necesitan de 3-4 criterios para el diagnóstico de pancreatitis crónica, pero el 30 % de las personas sanas pueden tener hasta 2 criterios. Otra dificultad es el tiempo de realización, pues no se ha definido con exactitud cuanto tiempo después del episodio de PA se debe hacer y si los cambios ultrasonográficos pueden ser reversibles.^{44,45}

1.7.- Análisis biliar

El mejor método para el análisis de cristales de colesterol y gránulos de bilirrubinato de calcio no se ha establecido y se proponen diferentes técnicas. Una de estas es centrifugar la bilis a 2000 rpm por diez minutos y el sedimento resultante se analiza en un microscopio de luz polarizada, otra técnica consiste en analizar la bilis sin centrifugación. En la actualidad se presentan interrogantes como cuantos cristales o gránulos por campo son necesarios para dar como positivo el estudio, que tipo de partículas son importantes desde el punto de vista etiológico, si la lectura debe ser en las primeras 2 horas de la obtención de la muestra o debe incubarse a 37 grados centígrados por 24 horas antes de la lectura.^{5,25}

2.OBJETIVO

2.1.-Describir los hallazgos microscópicos de la bilis de personas con PA idiopática.

3.-MATERIAL Y METODOS

3.1.-Diseño del estudio

Abierto, descriptivo, prospectivo

3.2.-Pacientes

Se estudiaron todos los enfermos con PA idiopática (grupo I) atendidos en el INNSZ del 1 de abril de 1996 al 30 de septiembre de 1999. El diagnóstico de PA se estableció al menos con dos de las siguientes características:

1. Dolor abdominal típico con niveles de amilasa total 5 veces por arriba del valor de referencia.
2. Hiperamilasemia pancreática o elevación de lipasa.
3. Imagen sugerente en ultrasonido o tomografía axial computada.

Se consideró como PA idiopática cuando se obtuvieron los siguientes datos:

1. Dos ultrasonidos de vía biliar normales.
2. Alcoholismo negado.
3. Dos determinaciones de lípidos dentro de límites normales.
4. Calcio y fósforo normales.

5. Sin ingesta de medicamentos.
6. Colangiopancreatografía endoscópica

Se excluyeron los pacientes que eran referidos de otros sitios para la realización de colangiopancreatografía endoscópica.

3.3.-Obtención de la bilis

En los enfermos del grupo I y II la bilis se obtuvo durante la colangiopancreatografía endoscópica que era realizada como parte de la evaluación diagnóstica. En los pacientes con colelitiasis sin PA (grupo III) se obtuvo por punción vesicular durante la colecistectomía.

Los pacientes tenían al menos 8 horas de ayuno antes de la realización del estudio y se monitorizaba la frecuencia cardíaca, tensión arterial y saturación de oxígeno arterial de manera constante. Fueron sedados con midazolam y propofol (dosis por peso y según requerimiento).

Se utilizaron videoduodenoscopios Olympus de tipo diagnóstico o terapéutico. Los estudios fueron hechos por un endoscopista experimentado. Con el fin de estimular la contracción vesicular se aplicaron, frente a la papila de Vater 20-30 cc de una solución de aminoácidos al 8.5 %.

Se esperaban 10 minutos y se procedía a realizar canulación de la papila de Vater con cánulas ERCP-I clásica o ERCP-I-BT punta metálica de 5.5 French de diámetro y 200

cm de longitud (Wilson-Cook Medical Inc). Luego de canular profunda y selectivamente la vía biliar se aspiraban, cuando menos 2 cc de bilis con una jeringilla de 10 cc.

3.3.1.-Técnica del análisis biliar

La muestra de bilis era transportada al laboratorio de gastroenterología y analizada en un plazo menor a 1 hora. Se procedía a tomar una alícuota de bilis con una pipeta y era colocada sobre un portaobjeto, estas muestras eran hechas por duplicado y leídas por dos observadores de manera consecutiva.

Para la lectura se utilizó un microscopio de luz convencional (B&L) y se hizo el conteo de partículas con un aumento de 400 (40X). Los cristales de monohidrato de colesterol se identificaron como placas cristalinas rectangulares o romboideas, generalmente fragmentadas en la esquina ya fueran aisladas o en acúmulos (Fig.1) y los gránulos de bilirrubinato de calcio como grupos de gránulos de color amarillo-ocré o verde-chocolate (Fig.2).⁵ Para homogeneizar los resultados del análisis biliar hemos seguido la clasificación de Juniper y Burson⁴⁶:

Grado I: < 10 cristales o gránulos por laminilla.

Grado II: 10-25 cristales o gránulos por laminilla.

Grado III: > 25 cristales o gránulos por laminilla pero < 1 por campo de alto poder.

Grado IV: > 1 cristal o gránulo por campo de alto poder.

Una muestra fue considerada positiva cuando se clasificó como grado III ó IV.

3.4.-Variables de estudio

En cada caso se evaluaron al momento de la toma de bilis.

3.4.1.-No modificables e inherentes a los sujetos de estudio; evaluadas al momento de la toma de bilis.

- a) Edad.
- b) Género.
- c) Índice de Masa Corporal (kilogramos de peso dividido entre la talla al cuadrado en metros).
- d) Gravedad del episodio de PA: leve-moderada menos de 3 criterios y grave más de 3 criterios expresada en base a los criterios de Ranson Modificados.
- e) Amilasa: determinada durante el episodio de PA.
- f) Lipasa: determinada durante el episodio de PA.

3.4.2.- Variables dependientes

- a) Cristales de monohidrato de colesterol: identificados y cuantificados durante el análisis de la bilis.
- b) Gránulos de bilirrubinato de calcio: identificados y cuantificados durante el análisis biliar.

4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron en mediana y rangos. Se comparó la distribución por género y edad entre los grupos. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes.

5.-RESULTADOS

5.1.-Demografía

Se estudiaron 12 pacientes con PA idiopática (grupo I), 9 de los cuales tenían 2 o más episodios (75%). Los episodios de PA se presentaron con una mediana de 10 meses (1-52 meses). Se evaluaron 5 pacientes con PA biliar (grupo II) y 9 con colelitiasis (grupo III).

La relación hombre:mujer varió entre los grupos y fue de 1.7 a 1 en el I, 1 a 4 en el II y 1 a 3.5 en el III, observándose en los pacientes con PA idiopática un predominio en el número de hombres.

La edad fue de 31.5 años para los pacientes del grupo I, 40.5 y 37 años para los pacientes del grupo II y III respectivamente.

La mediana del índice de masa corporal era de 23.5 kg/m² para el grupo I (18.3-29 kg/m²), 23.4 kg/m² (19.5-28.3 kg/m²) y 27.6 kg/m² (19.5-33.7 kg/m²) el grupo II y III respectivamente (Tabla 1).

4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron en mediana y rangos. Se comparó la distribución por género y edad entre los grupos. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes.

5.-RESULTADOS

5.1.-Demografía

Se estudiaron 12 pacientes con PA idiopática (grupo I), 9 de los cuales tenían 2 o más episodios (75%). Los episodios de PA se presentaron con una mediana de 10 meses (1-52 meses). Se evaluaron 5 pacientes con PA biliar (grupo II) y 9 con colelitiasis (grupo III).

La relación hombre:mujer varió entre los grupos y fue de 1.7 a 1 en el I, 1 a 4 en el II y 1 a 3.5 en el III, observándose en los pacientes con PA idiopática un predominio en el número de hombres.

La edad fue de 31.5 años para los pacientes del grupo I, 40.5 y 37 años para los pacientes del grupo II y III respectivamente.

La mediana del índice de masa corporal era de 23.5 kg/m² para el grupo I (18.3-29 kg/m²), 23.4 kg/m² (19.5-28.3 kg/m²) y 27.6 kg/m² (19.5-33.7 kg/m²) el grupo II y III respectivamente (Tabla 1).

5.2.- Estudios de laboratorio y Antecedentes Personales Relevantes

Los niveles de amilasa durante los episodios de PA fueron de 1900 U/L para el grupo I y de 2915 U/L para el grupo II.

Los pacientes del grupo I no tenían alteración alguna en los niveles séricos de calcio (9.6 mg/dl) y triglicéridos (160 mg/dl).

Solo un paciente del grupo I ingería un medicamento potencialmente asociado al desarrollo de pancreatitis aguda (ácido valproico), sin embargo no se consideró como la causa, ya que se retiró el medicamento luego del primer episodio y la paciente presentó nuevos eventos de PA.

Las enfermedades concomitantes que presentaban los pacientes del grupo I y que potencialmente pudieran explicar los episodios de PA eran hipertrigliceridemia en un paciente, aunque nunca presentó niveles de mayores a 240 mg/dl y epilepsia en otro paciente, tratado con ácido valproico.

Ninguno de los pacientes del grupo I tenían antecedentes de trauma abdominal cerrado antiguo o reciente y la historia familiar hasta 2 generaciones previas no mostraba casos compatibles con pancreatitis.

5.3.-Estudios de Imágen

Todos los pacientes del grupo I tenían al menos 2 ultrasonidos abdominales sin evidencia de litiasis y a dos de los pacientes se les realizó ultrasonido endoscópico (Olympus UM3) que fue reportado como normal.

Se realizaron tomografías computadas en 3 pacientes del grupo I posterior al evento de PA y fueron reportadas como normales.

Los pacientes del grupo I fueron llevados todos a colangiopancreatografía endoscópica la cual fue reportada como normal, incluyendo tiempos de vaciamiento de la vía biliar en 11 pacientes. En 1 paciente se reportó un divertículo periampular y en otro no se pudo obtener la muestra de bilis para el análisis.

Los pacientes del grupo II tenían diagnóstico de colelitiasis en todos los casos por ultrasonido abdominal y 2 presentaban hallazgos de coledocolitiasis adicionalmente. En 4 de los 5 pacientes se realizó colangiopancreatografía endoscópica la cual reportó coledocolitiasis en 2 pacientes.

En el grupo III el diagnóstico de colelitiasis fue establecido por ultrasonido abdominal o colecistografía oral.

5.4.-Resultados del análisis biliar

En todos los pacientes del grupo I (PA idiopática) en los que se obtuvo bilis, mostraron hallazgos compatibles con cristales de colesterol y gránulos de bilirrubinato de calcio en la laminilla. Un paciente tenía grado I, 8 pacientes presentaron grado III y 2 grado IV de cristales de colesterol. Los gránulos de bilirrubinato de calcio se detectaron en 2 pacientes como grado I y grado III en 9 pacientes (Tabla 2).

Una paciente de 16 años en la cual no se pudo obtener bilis durante el procedimiento desarrolló 2 años después calcificaciones pancreáticas compatibles con pancreatitis crónica.

En cuatro los pacientes del grupo II se realizó colangiopancreatografía endoscópica. Todos tuvieron cristales de colesterol, en uno fue leído como grado II y tres como grado III. La presencia de gránulos de bilirrubinato de calcio se demostró en el 50 % de los pacientes como grado I, el 25 % como grado III y el 25 % como grado IV. En este grupo en particular obtuvimos la bilis durante la colecistectomía para compararla con los hallazgos en la bilis colectada durante colangiopancreatografía endoscópica. Se mostró en los casos comparados (3 de 5 pacientes) una correlación excelente (Tabla 3).

Los pacientes del grupo III (coledocolitiasis sin PA) mostraron hallazgos microscópicos en la bilis muy similares a los dos grupos previos, excepto un paciente que presentó grado I de cristales de colesterol y bilirrubinato a pesar de tener evidencia ultrasonográfica y quirúrgica de litiasis.

5.5.-Estudios Patológicos de la Vesícula Biliar

En 10 de los 11 pacientes del grupo I se realizó colecistectomía laparoscópica o abierta de acuerdo al criterio del cirujano. Durante el acto quirúrgico se encontraron en dos pacientes cálculos de 2 mm de diámetro (lodo biliar) y en los demás no se identificaron litos.

El estudio histopatológico fue de colecistitis crónica en todos los casos y uno de estos pacientes presentaba colesterosis como hallazgo adicional.

5.6.-Seguimiento a Largo plazo

Los pacientes fueron seguidos desde el momento de la colecistectomía (10 pacientes) o desde el análisis biliar en un paciente que no fue operado. El seguimiento fue de una mediana de 14 meses (4-38 meses) sin evidencia de un nuevo episodio de PA excepto en un paciente, que presentó cuatro meses posterior a la colecistectomía dolor en hipocondrio derecho, ictericia, coluria, elevación de aminotransferasas con amilasa y lipasa normal, se le realizó colangiopancreatografía endoscópica que fue normal y se catalogó como una disfunción del esfínter de Oddi y se trató con esfínterotomía endoscópica, hasta el momento esta asintomático.

El paciente que no se operó, era su primer episodio de PA y en la actualidad tiene 13 meses de seguimiento sin presentar un nuevo cuadro.

Tabla 1FACTORES DEMOGRAFICOS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO

	<u>GRUPOS</u>		
	I	II	III
n	(11)	(5)	(9)
Género (m:f)	1.7:1	1:4	1:3.5
Edad (años)*	31	40	37
IMC (kg/m2)*	23.4	23	27.6

*medianas

Tabla 2

**HALLAZGOS MICROSCOPICOS EN LA BILIS DE PACIENTES CON
PANCREATITIS AGUDA IDIOPATICA (GRUPO I)**

Grados*

Cristales de colesterol Gránulos de bilirrubinato de calcio

Pacientes

1	III	III
2	III	III
3	III	III
4	I	III
5	III	I
6	III	III
7	III	I
8	IV	III
9	IV	III
10	III	III
11	III	III

* Según la Clasificación de Juniper y Burson.⁴⁶

Tabla 3

**HALLAZGOS MICROSCOPICOS EN LA BILIS DE PACIENTES CON
PANCREATITIS AGUDA BILIAR (GRUPO II)**

Grados***Cristales de colesterol/ Gránulos de bilirrubinato de calcio**

<u>Pacientes</u>	CPE CIRUGÍA		CPE CIRUGÍA	
	1	III	III	I
2	III	III	I	I
3	II	III	IV	IV
4	III		III	No
5	No	III	No	I

* Según la Clasificación de Juniper y Burson.⁴⁶

Tabla 4
HALLAZGOS MICROSCOPICOS EN LA BILIS DE PACIENTES CON
COLELITIASIS (GRUPO III)

Grados*

Cristales de colesterol-Gránulos de bilirrubinato de calcio

Pacientes

1	III	III
2	IV	III
3	III	III
4	IV	II
5	I	I
6	I	III
7	IV	III
8	III	III
9	IV	III

* Según la Clasificación de Juniper y Burson.⁴⁶

6.- DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman observaciones previas al demostrar que la mayoría de los enfermos con PA idiopática recidivante tienen patología litiásica de las vías biliares. El manejo de los pacientes con PA idiopática es controversial, debido a la falta de estudios controlados con un número suficiente de pacientes. El porcentaje de pacientes que se catalogan como idiopáticos es menor hoy en día, por el refinamiento de los métodos de imagen. Entre el 70-90 % de las PA son causadas por litiasis biliar y alcohol, aunque hay variaciones importantes en la frecuencia según la población analizada, por ejemplo: 19 % de los casos de PA en Italia son de origen biliar, comparado al 50 % en Inglaterra y 80% en España.¹⁻³

A pesar de esto, el 10-30 % de los pacientes se les considera como idiopáticos al no poder identificar una causa clara que explique la pancreatitis. La importancia clínica y pronóstica del factor causal desencadenante en la PA ha motivado que aquellas pancreatitis sin etiología conocida, llamadas idiopáticas sean de especial interés, pues al identificar la causa se puede aplicar una terapéutica adecuada.⁴⁻⁶

Diversos estudios han propuesto a la microlitiasis biliar como el factor desencadenante de gran parte de las PA idiopáticas y en este sentido se ha demostrado que el riesgo de PA es inversamente proporcional al tamaño de los cálculos, lo que se traduce que los pacientes con microcálculos o cristales de colesterol y gránulos de bilirrubinato de calcio tienen un riesgo mayor.^{5,23,25,26}

En la actualidad hay criterios bien establecidos para definir un episodio de PA idiopática, como son: no historia de alcoholismo crónico, ausencia de alteraciones metabólicas como

hipercalcemia o hipertrigliceridemia, no ingesta de drogas con claro riesgo de PA, la ausencia de historia familiar de PA y estudio ultrasonográfico de vesícula normal.⁷

Nosotros decidimos estudiar la bilis de los enfermos que cumplieran los criterios de PA idiopática, tomada durante la colangiopancreatografía endoscópica, pues este método sirve para evaluar de manera detallada el sistema ductal bilio-pancreático en búsqueda de anomalías anatómicas que pudieran explicar los episodios de pancreatitis y al mismo tiempo tomar una muestra de bilis para análisis de cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio. También fue útil el estudio para evaluar criterios que fueran compatibles con disfunción del esfínter de Oddi tanto biliar como pancreático, como son la dilatación del colédoco mayor de 12 mm, retardo en el vaciamiento del conducto biliar mayor a 45 minutos, dilatación del conducto pancreático mayor a 5mm en la cabeza y 4 mm en el cuerpo y retardo del vaciamiento del pancreático mayor a 9 minutos.³⁶

El estudiar enfermos con PA idiopática mediante análisis biliar es un método reconocido en la actualidad como de gran utilidad, sin embargo el mismo no está estandarizado. En nuestro estudio decidimos obtener la bilis mediante el estudio endoscópico, pues esta forma parte de la evaluación integral de estos pacientes.

La CCC es una hormona que controla el tono basal y la contracción post-prandial de la vesícula biliar, por lo que su administración intravenosa previa al análisis biliar garantiza la recolección de bilis vesicular, que parece ser más adecuada para el análisis biliar.²⁹

Nosotros con el fin de utilizar el análisis biliar en estos pacientes, revisamos que productos podían ser utilizados como reemplazo de la CCC y basados en que los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, triptofano, tirosina) y alifáticos (glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina) están entre los más potentes estimulantes de CCC, decidimos

utilizar un producto comercial de aminoácidos al 8.5 %.⁴⁷ Este producto es frecuentemente utilizado en nuestro Instituto en nutrición parenteral y parte del producto se desecha al hacer los esquemas de alimentación. Los aminoácidos se absorben rápidamente en el intestino delgado y garantiza que esta preparación estimule rápidamente la secreción de CCC y la contracción vesicular secundaria.

La cantidad utilizada de aminoácidos y el tiempo de espera antes de iniciar el aspirado biliar fue difícil de definir. Basados en observaciones previas decidimos utilizar 20-30 cc de la preparación y esperar un tiempo de 10 minutos antes de iniciar la canulación con aspirado biliar.

En el estudio encontramos que en todos los pacientes con PA idiopática los hallazgos del análisis biliar fueron positivos para cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio. Solo en una paciente no se pudo obtener bilis y posteriormente desarrolló evidencia clínica y radiológica de pancreatitis crónica.

Los estudios de colangiopancreatografías endoscópicas fueron reportados como normales en los 11 pacientes con PA idiopática, sin presentarse hallazgos como páncreas divisum u otras alteraciones anatómicas que pudieran explicar los cuadros de PA. Nos llama la atención, pues en estos pacientes se ha reportado que el páncreas divisum puede ser un hallazgo frecuente y se ha asociado por algunos investigadores a los episodios de PA. Aunque los mecanismos propuestos para el desarrollo de PA en pacientes con páncreas divisum y ultrasonido de vesícula negativos (para litiasis) son dos: episodios de pancreatitis recurrente secundaria a pancreatitis crónica obstructiva a nivel de la papila menor que afectan la yema dorsal o episodios de PA recurrente por microcristales de

colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio que afectan a la yema ventral del páncreas sin que evolucione a pancreatitis crónica.

En 10 de los 11 pacientes con PA idiopática se encontraron microcristales de colesterol en grados \geq III y solo 1 paciente tuvo grado I, sin embargo este paciente tenía grado III de gránulos de bilirrubinato de calcio. En 9 de los 11 pacientes con PA idiopática hallamos gránulos de bilirrubinato de calcio en grado III y solo 2 pacientes tenían grado I, aunque estos 2 pacientes presentaron grado III de microcristales de colesterol.

La importancia clínica de cuales hallazgos son responsables de los cuadros de PA, ya sean cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio se desconoce en la actualidad, sin embargo en nuestros pacientes el número de estas partículas encontradas de uno u otro tipo pudiera sugerir que ambas pueden ser responsables.

Nuestro método simplificado de obtención biliar donde reemplazamos el uso de CCC intravenosa por aminoácidos infundidos en el duodeno, obviamos la centrifugación de la muestra y utilizamos el microscopio de luz convencional parece ser adecuado en la investigación clínica, pues los estudios microscópicos fueron francamente positivos.

Los pacientes del grupo II (PA biliar) y III (colecistitis) fueron usados como controles del análisis biliar, es decir eran enfermos con enfermedad litiásica conocida. En el grupo II encontramos cristales de colesterol y bilirrubinato de calcio en número importante y en 3 pacientes se pudieron comparar los hallazgos del análisis de la bilis obtenido por colangiopancreatografía endoscópica con la bilis durante la colecistectomía y en la correlación fue adecuada, lo que nos sugiere que el análisis de bilis por el método endoscópico es útil para detectar enfermedad litiásica microscópica de la vía biliar.

En el grupo III se analizó la bilis vesicular proporcionada durante la cirugía y esta mostró cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio \geq grado III en 8 de los 9 pacientes. Solo uno de los pacientes presentó grado I de cristales y gránulos, lo que refuerza el concepto que el solo hecho de encontrar estas partículas, independientemente del número, debe ser considerado como un hallazgo positivo de enfermedad litiasica.

En el grupo I predominaron los pacientes del género masculino a diferencia del grupo II y III donde como era esperado, el género femenino fue el más frecuente. No se conoce la explicación del predominio de hombres grupo I.

La mayor frecuencia de mujeres en el grupo II y III pudiera explicarse por varios factores, pero los trastornos de motilidad vesicular parecen ser los más importantes. En este sentido las hormonas sexuales femeninas tienen un papel importante, pues durante el tercer trimestre de embarazo y durante el uso de anticonceptivos orales, los volúmenes vesiculares incrementan por un trastorno en la contracción de dicho órgano. Estos hallazgos se han confirmado en animales de experimentación donde se ha demostrado que la respuesta contractil vesicular a la CCC esta en relación inversa al número de receptores de progesterona en la vesícula y la administración previa de progesterona disminuye la respuesta vesicular a la CCC.

La edad en el grupo I fue menor que en el grupo II y III, esto sugiere que al haber encontrado hallazgos microscópicos muy similares en todos los grupos, la enfermedad por cristales o gránulos sea un precursor de los cálculos.

En cuanto al IMC llama la atención que en pacientes del grupo I y II la obesidad no fue un factor frecuente para el desarrollo de enfermedad litiasica micro y macroscópica vesicular, aunque en los pacientes con colelitiasis es decir el grupo III el IMC fue mayor.

Quizás la obesidad favorezca la formación de enfermedad microscópica y su evolución sea más rápida a cálculos de mayor tamaño que no migran fácilmente al colédoco o si migran se manifiestan más frecuentemente como coledocolitiasis sin pancreatitis.

Los niveles de amilasa en los pacientes con PA idiopática al igual que los pacientes con PA biliar fueron mayores a 5 veces el valor normal, lo que sugiere un comportamiento enzimático similar. Aunque los valores de amilasa no pueden ser usados para el diagnóstico etiológico valores tan elevados son sugestivos de un origen biliar.³⁴

Otro elemento a considerar es que no realizamos análisis biliar en pacientes con pancreatitis crónica conocida. Creemos que las indicaciones de realizar colangiopancreatografía son claras y someter a este riesgo a los pacientes a menos que este indicado no se puede sustentar. Estudios previos demuestran una frecuencia de hallazgos microscópicos menores al 2-3 %.²⁸

Los hallazgos trans-operatorios nos demuestran la capacidad de predecir enfermedad microscópica vesicular en los pacientes positivos, pues en dos pacientes se encontraron cálculos de 2 mm de diámetro no detectados por estudios de imagen. El análisis histopatológico fue positivo para colecistitis crónica en todos los pacientes del grupo I, lo que refuerza la idea que estos pacientes tenían vesículas crónicamente enfermas.

Creemos que la positividad del análisis biliar, la ausencia de otras causas de PA y la evolución de los pacientes operados, es sugerente que la enfermedad por cristales o gránulos de bilirrubinato de calcio es responsable de los episodios de PA en gran parte de nuestros pacientes, sin embargo deben tomarse con reserva debido al escaso número de casos recolectados, que no permiten la obtención de conclusiones categóricas.

7.-BIBLIOGRAFÍA

1. Uscanga L. Pancreatitis aguda. En Villalobos JJ, editor. Gastroenterología. 4ta ed. México: Mendez editores; 1993: 1166-97.
2. Tamasky PR, Hawes RH. Endoscopic diagnosis and therapy of unexplained (idiopathic) acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;5:13-37.
3. Gorelick FS: Acute Pancreatitis. En: Tadataka Yamada. Textbook of Gastroenterology. 2^{da} ed. JB Lippincott Company; 1995: 2064-91.
4. Thomson SR, Hendry WS, Mc Farlane GA y cols. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987; 74: 398-404.
5. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 589-93.
6. Ranson JM. Etiological and prognostic factor in human acute pancreatitis: A review. *Am J Gastroenterol* 1983; 77: 633-63.
7. Steinberg WM. Idiopathic acute pancreatitis: Finding and eliminating the cause. *AGA Postgraduate Course* 1998: 45-51.
8. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hiperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-40.
9. Grendell JH. Idiopathic acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 843-48.
10. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis using laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1863-66.

11. Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF y cols. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984; 71: 230-33.
12. Conrad MR, Janes JO, Dietchy J. Significance of low level echoes within the gallbladder. *AJR* 1979; 132: 967-72.
13. Lee SP. Pathogenesis of biliary sludge. *Hepatology* 1990; 12: 200-3.
14. Achord JL. Does biliary sludge have the same significance as gallstones in acute pancreatitis?. *Gastroenterology* 1992; 103: 1104-5.
15. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge: Review. *Ann Intern Med* 1999; 130: 301-11.
16. Filly RA, Allen B, Minton MJ, Bernhoft R, Way L. In vitro investigation of the origin of echoes with biliary sludge. *J Clin Ultrasound* 1980; 8: 193-200.
17. Lee SP. Biliary sludge: curiosity or culprit?. *Hepatology* 1994; 20: 523-5.
18. Sharer N, Schwarz M, Malone G. y cols. Mutations of cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.
19. Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández del Castillo C. Chronic pancreatitis in México city. *Pancreas* 1990; 5: 479-83.
20. Runzi M, Layer P. Drug associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13: 100-6.
21. Ballinger AB, Barnes E, Alstead EM. y cols. Is intervention necessary after a first episode of acute pancreatitis?. *Gut* 1996; 38: 293-5.
22. Venu RP, Geenen JE. Idiopathic recurrent pancreatitis : an approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 56-60.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

23. Sherman S, Jamidar P, Reber H. Idiopathic acute pancreatitis: endoscopic approach to diagnosis and treatment. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1541-9.
24. Coyle W, Tarnasky PR, Giovanni P. y cols. Evaluation of unexplained acute pancreatitis using ercp, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endoscopy* 1996; 43: 378-85.
25. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-9.
26. Kaw M, Verma R, Borodmerkel G. y cols. ERCP, biliary analysis, sphincter of Oddi manometry in idiopathic acute pancreatitis in response to endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1935-41.
27. Sussann PW, Sheppard F, Baloga A. Detection of occult gallbladder disease by duodenal drainage collected endoscopically. *American Surgeon* 1985; 51: 162-5.
28. Neoptolemos JP, Davidson BR, Winder AF, Vallance D. Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of idiopathic pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75:450-3.
29. Strasberg SM, Harvey RC, Hofmann AF. Bile sampling, processing and analysis in clinical studies. *Hepatology* 1990; 12: 176-82.
30. Buscail L, Escourrou J, Delvaux M. y cols. Microscopic examination of bile directly collected during endoscopic cannulation of the papilla. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 116-20.
31. Herrera-Ballester A, Canelles GP, Orti-Ortín E, Ortega-González E, Soler-Ros S, Benages-Martínez A. El sondaje biliar en el diagnóstico de las pancreatitis agudas idiopáticas. *Rev Esp Enf Digestivas* 1994; 86: 813-7.

32. Portincasa P, Van-Erpecum K, Jansen A, Renooij W, Gadellaa M, Van Berge H. Behavior of various cholesterol crystals in bile from patients with gallstones. *Hepatology* 1996; 23: 738-47.
33. Marks JW; Bonorris G. Intermittency of cholesterol crystals in duodenal bile from gallstone patients. *Gastroenterology* 1984; 87: 622-7.
34. Frakes JT. Biliary pancreatitis: a review. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 97-109.
35. Bar-Meirs S, Geenen JE, Hogan WJ y cols. Biliary and pancreatic duct pressures measured by ercp manometry in patients with suspected papillary stenosis. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 209-16.
36. Guelrud M. Results of sphincter of Oddi manometry studies in healthy humans. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1993; 3: 93-106.
37. Pasricha PJ, Lipsett PA, Kalloo AN. Idiopathic pancreatitis: definition by endoscopic manometric and biliary analysis. *Gastroenterology* 1994; 106: A313.
38. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, Lehman GA. Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 462-6.
39. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, Lehman GA. Does continuous aspiration from an end and side port in a sphincter of Oddi manometry catheter alter recorded pressures?. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 500-3.
40. Freeman M, Nelson DB, Sherman S y cols. Complications of endoscopic biliary manometry. *N Engl J Med* 1996; 335:909-18.

41. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-8.
42. Geenen JE, Meyerson SM. The intraductal secretin test. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 1998; mayo: 1-5.
43. Lees WR. Endoscopic ultrasonography of chronic pancreatitis and pancreatic pseudocysts. *Scand J Gastroenterology* 1986; 123: 123-9.
44. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA y cols. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25: 555-64.
45. Sahai Av, Zimmerman M, Aabakken L y cols. A prospective assessment of endoscopic ultrasound accuracy for diagnosing Cambridge class > 2 o > 3 chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: A178.
46. Juniper K, Burson N. Biliary tract studies. The significance of biliary crystals. *Gastroenterology* 1957; 32: 175-211.
47. Liddle R, Goldfine I, Williams J y cols. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985; 75: 1144-50.

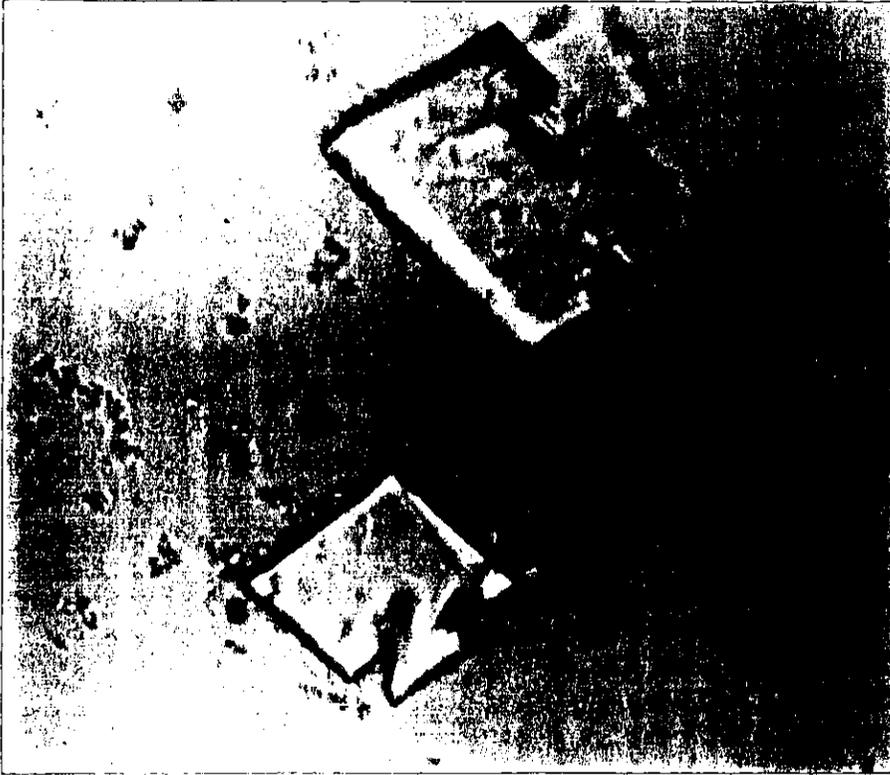


Figura 1. Cristales de colesterol



Figura 2. Gránulos de bilirrubinato de calcio.