

**PATOLOGÍA DE LA UNIÓN PANCREATOBILIAR Y SU RELACIÓN CON LA
DILATACIÓN QUÍSTICA DE LA VÍA BILIAR. REVISIÓN DESDE LA
PERSPECTIVA DEL CIRUJANO PEDIÁTRICO.**

**SERGIO DAVID CASTAÑEDA ESPINOSA
CODIGO. 05598706**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR AL TÍTULO COMO
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA.**

**DIRIGIDO POR
DR. MIZRAHINN MENDEZ MANCHOLA.
DR. FERNANDO FIERRO ÁVILA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
UNIDAD DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA
BOGOTA. 2015**

RESUMEN EN ESPAÑOL.

La mal unión pancreatobiliar (MUPB) es una anomalía congénita definida como la localización anormal en la unión de los conductos pancreáticos y biliares fuera de la pared duodenal y formando una canal común largo. Las malformaciones a nivel de la región pancreatobiliar han sido descritas como un factor promotor de los episodios de PAR al inducir la obstrucción temporal o permanente del conducto pancreático y favorecer el reflujo de bilis desde el duodeno hacia el conducto pancreático con el subsecuente incremento en la presión intraductal. Este trabajo se basa en el estudio de la patología Pancreatobiliar en una población de pacientes pediátricos. Se revisan las conductas médicas y quirúrgicas que se han usado durante estos años en la Unidad de Cirugía Pediátrica de La Fundación HOMI y dado que existen dificultades en nuestro medio para el diagnóstico y el tratamiento debido a los diferentes criterios entre los distintos grupos de manejo se busca establecer las características para desarrollar un protocolo para el manejo de estos pacientes

ABSTRACT

The pancreaticobiliary maljunction (MUPB) is a congenital anomaly defined as the abnormal location at the junction of the pancreatic and bile ducts outside the duodenal wall forming a long common channel. Malformations at the pancreaticobiliary region have been described as a promoter of episodes of PAR due to induce temporary or permanent obstruction of the pancreatic duct and promote bile reflux from the duodenum into the pancreatic duct with subsequent increase in pressure intraductal. This work is based on the study of the biliary and pancreatic disease in a population of pediatric patients. Medical and surgical behaviors that have been used over the years in the HOMI Foundation are reviewed due to the difficulties in our environment for diagnosis and treatment owing to the different criteria between different groups looking to establish the characteristics to develop a protocol for the management of these patients

PALABRAS CLAVES

Mal union pancreatobiliar. Dilatación quística de la vía biliar. Reflujo biliopancreático. Reflujo pancretatobiliar. Canal común

KEYWORDS

Pancreaticobiliary maljunction. Congenital biliary dilatation. Biliopancreatic reflux. Pancreatobiliary reflux. Common channel

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	8
1. DESCRIPCIÓN DE PACIENTES.....	10
1.1 Pacientes con pancreatitis aguda.....	11
1.2 Pacientes con Colelitiasis	13
1.3 Pacientes con MUPB	15
1.4 Pacientes con Dilatación congénita de la vía biliar	16
2. EMBRIOLOGÍA ^{5,6,7}	18
2.1 Embriología de los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar	18
2.2 Embriología del páncreas (figura 7)	19
2.3 Eventos críticos en el desarrollo de la región pancreatobiliar	20
2.4 Señalización celular en el desarrollo biliar.	21
3. ANATOMÍA BILIOPANCREÁTICA ^{7,8}	22
3.1 Anatomía biliar extrahepática (figura 8– 9)	22
3.2 Anatomía de la Vesícula biliar. (Figura 10)	24
3.3 Anatomía ampular	24
3.4 Anatomía pancreática (Figura 11).....	25
4. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN HEPATOBILIAR – PANCREÁTICA ⁽⁹⁻¹¹⁾	28
4.1 Estudio de la función hepática.....	28
4.2 Estudio de la función pancreática	31
5. MAL UNIÓN PANCREATOBILIAR ^{2-5,7,12-59}	33
5.1 Definición	33
5.2. Fisiopatología ⁽⁵⁷⁾	36
5.3 Diagnóstico.....	36
5.4 Clínica ⁽⁵⁹⁾	41
5.5 Riesgo de carcinogénesis ^(25,34,42,51)	43

5.6 Tratamiento y pronóstico	45
5.7 Complicaciones	48
6. CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	52

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Descripción General	11
Tabla 2. Grupo Pancreatitis Aguda	12
Tabla 3. Grupo MUPB	16
Tabla 4. Marcadores Bioquímicos Hepáticos	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagen de CPRE en paciente con diagnóstico de Pancreatitis Crónica. Unión biliopancreática normal. Se observa dilatación del conducto pancreático y defectos de llenamiento.	13
Figura 2. Imagen de ColangiIRM en paciente con diagnóstico de PA severa. Dilatación de la vía biliar sin evidencia de MUPB	14
Figura 3. Colangiografía Intraoperatoria a través de tubo en T en paciente con perforación espontánea de la vía biliar. Se evidencia MUPB	15
Figura 4. Imagen de ColangiIRM en paciente con MUPB y Dilatación Congénita de la vía Biliar (Quiste de Colédoco tipo IV)	17
Figura 5. Quiste de Colédoco Tipo II	17
Figura 6. Obliteración del Colédoco. Semana 4	19
Figura 7. Etapas sucesivas en el desarrollo pancreático. Semana 4 a 6	20
Figura 8. Anatomía de la región biliopancreática	22
Figura 9. Anatomía de la región biliopancreática	23
Figura 10. Anatomía de la vesícula biliar	25
Figura 11. Anatomía pancreática	26
Figura 12. Fisiopatología y configuración de la MUPB.	33
Figura 13. Clasificación de Komi de la MUPB.	35
Figura 14. Estudio de Colangioresonancia donde se observa la vía biliar y la unión pancreatobiliar con una configuración anómala dada por un canal común largo	40
Figura 15. Utilidad de la CPRE en el diagnóstico y tratamiento de la MUPB asociada con dilatación congénita de la vía biliar	41
Figura 16. Distribución de la litiasis en MUPB con dilatación de la vía biliar y sin dilatación	42
Figura 17. Exploración intraoperatoria de la vía biliar en paciente con MUPB y dilatación congénita asociada. Presencia de tapones de proteína en la vía biliar.	46
Figura 18. CIO en pacientes con MUPB y evidencia de Tapones de proteína	48

PATOLOGÍA DE LA UNIÓN PANCREATOBILIAR Y SU RELACIÓN CON LA DILATACIÓN QUIÍSTICA DE LA VÍA BILIAR. REVISIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DEL CIRUJANO PEDIÁTRICO.

La mal unión pancreatobiliar (MUPB) es una anomalía congénita definida como la localización anormal en la unión de los conductos pancreáticos y biliares fuera de la pared duodenal y formando una canal común largo; usualmente mayor a 15mm. Clásicamente se divide en MUPB con dilatación de la vía biliar (Quiste del Colédoco) y MUPB sin dilatación de la vía biliar. El diámetro de los conductos biliares mayor a 10mm, medido por Colangiografía, es el parámetro más usado para la definición y diferenciación de los 2 tipos. En este tipo de pacientes la localización de la unión fuera de la pared duodenal impide que el esfínter de Oddi cumpla adecuadamente su función, lo que permite reflujo recíproco de jugo pancreático y bilis llevando a diversas condiciones patológicas en el tracto biliar y el páncreas. Dado que la presión dentro del sistema de conductos pancreáticos es mayor que en los conductos biliares, es más frecuente el reflujo de fluidos pancreáticos hacia el árbol biliar lo que conlleva una alta incidencia de carcinomas en el tracto biliar. Las malformaciones a nivel de la región pancreatobiliar han sido descritas como un factor promotor de los episodios de PAR al inducir la obstrucción temporal o permanente del conducto pancreático y favorecer el reflujo de bilis desde el duodeno hacia el conducto pancreático con el subsecuente incremento en la presión intraductal. La mayoría de los casos de MUPB detectados en la edad pediátrica están asociados con dilatación congénita de la vía biliar, pero hasta un tercio de los casos detectados en la población adulta no están asociados con dilatación. ⁽¹⁻⁵⁾

La pancreatitis en pacientes pediátricos es un trastorno cada vez más reconocido. Aunque existen criterios establecidos para el diagnóstico, su complejidad merece especial atención, especialmente en nuestro grupo de pacientes. Investigaciones en las últimas décadas han demostrado diferencias entre la pancreatitis en pacientes pediátricos y la población adulta, particularmente en la presentación, la etiología, el pronóstico y la naturaleza de la Pancreatitis Aguda Recurrente (PAR), la cual ha sido reportada en hasta el 31% de los pacientes con episodios de Pancreatitis Aguda (PA), y se define como 2 o más episodios separados bien documentados de PA con necesidad de tratamiento hospitalario, con más de tres meses de diferencia entre los ataques. La etiología de la PAR puede ser determinada en el 70 – 80% de los casos con estudios rutinarios como la US o la TAC, y el desarrollo de nuevas tecnologías como la Resonancia Magnética, la

Ultrasonografía y la Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE) han permitido aumentar este porcentaje en el diagnóstico de pacientes considerados como idiopáticos al identificar anomalías pancreáticas sutiles y microlitiasis biliar. ^(1,2)

Este trabajo se basa en el estudio de la patología Pancreatobiliar en una población de pacientes pediátricos. El diseño del estudio es una revisión retrospectiva de los casos recolectados durante los años 2010 a 2013. Se revisan las conductas médicas y quirúrgicas que se han usado durante estos años en la Unidad de Cirugía Pediátrica de La Fundación HOMI y dado que existen dificultades en nuestro medio para el diagnóstico y el tratamiento debido a los diferentes criterios entre los distintos grupos de manejo se busca establecer las características para desarrollar un protocolo para el manejo de estos pacientes.

La revisión de la literatura, realizada a través de PUBMED con los términos biliopancreatic reflux, pancreatobiliary reflux, common channel, y pancreaticobiliary maljunction así como fuentes adicionales relevantes identificadas en la bibliografía de los artículos originales y la búsqueda de los consensos japonés sobre MUPB, se centra en la Mal Unión Pancreatobiliar la cual es considerada una de las causas de PAR y la Dilatación quística de la Vía Biliar con un pronóstico e implicaciones diferentes. Además de esto se tratan algunos aspectos fundamentales sobre la pancreatitis aguda los cuales son objetos de controversia y requieren definiciones exactas para lograr el objetivo de desarrollar un protocolo completo para el manejo y estudio de estos pacientes dado el pronóstico de la enfermedad.

1. DESCRIPCIÓN DE PACIENTES

El grupo de pacientes con patología pancreatobiliar en nuestra unidad está conformado por un grupo heterogéneo lo cual hace difícil realizar una descripción epidemiológica exacta y tampoco corresponde a la visión estadística o demográfica del problema. La principal característica de la heterogeneidad de nuestro grupo, como en todos los aspectos donde se incluya población pediátrica, es la variable de la edad dado que la evaluación y la etiología del cuadro puede no ser igual en pacientes en edad preescolar comparados con paciente adolescentes los cuales presentan una asociación epidemiológica más cercana a la población adulta.

El grupo de pacientes recolectados durante los meses de Enero de 2010 a Diciembre de 2013 está compuesto por 38 pacientes entre los 2 meses y los 17 años, con un promedio de edad de 11,35 años. Contamos con diversos diagnósticos de trabajo entre ellos Dilatación Congénita de la vía biliar (Quiste del Colédoco), Pancreatitis Aguda, Colecistitis – Colelitiasis – Coledocolitiasis y un grupo con diagnóstico de Mal Unión Pancreatobiliar (MUPB) el cual se presenta de manera transversal en todos los otros grupos. (Tabla 1)

En la evaluación de estos pacientes, desde el punto de vista retrospectivo, es difícil realizar un análisis completo y detallado por la falta de protocolo. No existe un acuerdo claro respecto a los criterios diagnósticos, el uso de paraclínicos, tanto para el diagnóstico como para evaluar severidad, el uso de estudios imagenológicos; respecto al tipo de estudio o el momento de su realización; la forma y/o la necesidad de realizar seguimiento con criterios de laboratorio, el momento del abordaje quirúrgico; en caso de ser necesario; y otras medidas de soporte como el uso de antibiótico o el tipo de soporte nutricional.

Del grupo general de pacientes, 38 casos, no contamos con ningún examen que se haya realizado de forma consistente en todos, que tenga real valor en su análisis o factor pronóstico para la patología, como es el uso de la Amilasa o la Lipasa, el llamado perfil hepático o lipídico, situación que se repite en el uso de imágenes diagnósticas donde tampoco contamos con un estudio realizado en todos los pacientes. El uso de la Ecografía Abdominal Total; o la Ecografía hepatobiliar; se dio en 33 (86%) de los pacientes. La Colangiografía fue utilizada en 30 (78%) de los pacientes y la Tomografía Abdominal Total en 14 (36%) de ellos.

1.1 Pacientes con pancreatitis aguda

El grupo de pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda está compuesto por un total de 18 pacientes. El rango de edad está entre 4 y 16 años con un promedio de 11,4 años. 5 de los 18 pacientes (27%) tienen historia de consulta en más de una ocasión con diagnóstico de Pancreatitis Aguda por lo que son descritos como Pancreatitis Aguda Recurrente. De estos 5 pacientes en 2 se diagnosticó; por medio de la Colangiorensonancia y la Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE); MUPB. 2 de los pacientes de este grupo fueron manejados con diagnóstico de Pancreatitis Aguda Severa. Este grupo de pacientes es el que presenta mayor número de variables a evaluar. (Tabla 2).

Pacientes		38	
Género	Hombres	11	
	Mujeres	27	
Edad		11.35	0.2 - 17
Diagnóstico	Pancreatitis	18	
	Colelitiasis	11	
	Quiste del Colédoco	7	
	MUPB	7	
Reconsulta	Si	12	
	No	26	
Imágenes Diagnósticas	Eco	33	
	IRM	30	
	TAC	30	
CPRE	Si	13	
	No	25	
Cirugía	Si	27	
	Colecistectomía	21	
	Derivación cistoentérica	6	
	Laparotomía	3	
	No	11	
Muerte	1		

Inicialmente el diagnóstico de la enfermedad, fue realizado en los 18 pacientes con el uso de la Amilasa Sérica, tomando como referencia 3 veces el punto de corte del laboratorio de referencia. El rango está entre 215 y 2882. A pesar de tener este valor con el criterio para diagnóstico de la enfermedad en 8 de los 18 pacientes (44%) se utilizó la Lipasa Pancreática como laboratorio de confirmación. Con respecto al uso de imágenes diagnósticas la Ecografía Abdominal fue utilizada en 16 de los 18 pacientes (88%) y en el 50% de los casos se presentaron hallazgos anormales a nivel de la región hepatobiliar (Colelitiasis / Dilatación de los Conductos Biliares / Colecistitis). La Colangiorensonancia se utilizó en 15 de los

18 pacientes (83%) y demostró hallazgos patológicos en 6 pacientes, 2 de ellos con variables anatómicas como son la unión baja de los conductos hepáticos con desembocadura del cístico en el conducto hepático derecho y en otro paciente el hallazgo de un conducto pancreático accesorio. En 2 pacientes se documentó MUPB con dilatación del conducto pancreático y biliar. En otro paciente el hallazgo de dilatación de la vía biliar sin evidencia de mal unión y el último hallazgo en este grupo es un paciente con pancreatitis crónica y unión biliopancreática normal. (Figura 1). La Tomografía Abdominal fue usada en 12 de los 18 pacientes (66%) y en todos es usada como evaluación posterior al diagnóstico de pancreatitis aguda. El momento de la toma es entre el día del ingreso (día 0) y el día 5.

Tabla 2. Grupo Pancreatitis Aguda		
Pacientes		18
Género	Masculino	6
	Femenino	12
Edad		11.4 (4 - 15)
Amilasa	Si	18
	No	0
Lipasa	Si	8
	No	10
Reconsulta	Si	5
	No	13
MUBP	Si	2
	No	16
Imágenes Diagnósticas	Eco	16
	IRM	15
	TAC	14
CPRE	Si	4
	No	14
Cirugía	Si	8
	No	10

Al hablar de los estudios de extensión y Estadificación de la severidad no existe un acuerdo uniforme o un protocolo para su realización. Los más utilizados son el perfil hepático (Fosfatasa Alcalina / Bilirrubinas) y la Proteína C Reactiva (PCR). Los Triglicéridos y el Calcio son utilizados como parte del estudio diagnóstico, en los pacientes en los cuales inicialmente la etiología no fue considerada biliar, y en el caso del Calcio también como parte de la estadificación de severidad dada las diferentes escalas. Como parte de los estudios de extensión en diagnóstico y tratamiento 4 de los 18 pacientes (22%) fueron llevados a CPRE. 3 de ellos con

diagnóstico de Pancreatitis Aguda a Repetición (PAR) y en uno de estos se identifico una alteración anatómica; *Páncreas Divisum*; la cual predisponía a los cuadros de PAR.



Figura 1. Imagen de CPRE en paciente con diagnóstico de Pancreatitis Crónica. Unión biliopancreática normal. Se observa dilatación del conducto pancreático y defectos de llenamiento. (flecha)

La siguiente variable en este grupo de pacientes es la necesidad de manejo quirúrgico, el cual fue necesario en 8 de los 18 pacientes (44%) y consistió en Colectomía Laparoscópica en aquellos pacientes con etiología biliar. En este grupo no se presentó ningún episodio de mortalidad y sólo 2 de los pacientes (11%) fueron catalogados como Pancreatitis Aguda Severa con necesidad de manejo en UCIP. (Figura 2)

1.2 Pacientes con Colelitiasis

El grupo de pacientes con diagnóstico de Colelitiasis está conformado por 11 pacientes. El rango de edad está entre 10 y 17 años con un promedio de 14,3 años. En ninguno de estos pacientes se documentó con los estudios de extensión la presencia de MUPB. Uno de los pacientes de este grupo tiene como patología de base Esferocitosis Hereditaria lo cual predispone a la presencia de litiasis vesicular. El diagnóstico de la enfermedad, fue realizado en los 11 pacientes con el uso de la Ecografía Abdominal total. En 6 de los 11 (55%) se utilizó la

Colangiorensonancia sin presencia de alteraciones anatómicas a nivel de la unión pancreatobiliar. La TAC Abdominal no se utilizó como herramienta diagnóstica.

En 4 de los 11 pacientes (36%) adicional al diagnóstico de Colelitiasis se sospechó Coledocolitiasis por la alteración en el perfil hepático dado por la elevación en las transaminasas (TGO: 64 – 634 UI/L, TGP: 93 – 762 UI/L), la Fosfatasa Alcalina (95 – 255 UI/L) y en patrón de las bilirrubinas (Total: 2,25 – 7,5, Directa: 1,72 – 4,9) y los hallazgos Ecográficos (Dilatación Vía Biliar – Cálculos en Colédoco distal) y en 1 de ellos se confirmó el diagnóstico por medio de la Colangiorensonancia. Los 4 pacientes requirieron realización de Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE) con extracción de Cálculos en 3 de ellos. No hay datos de complicaciones posteriores al procedimiento.

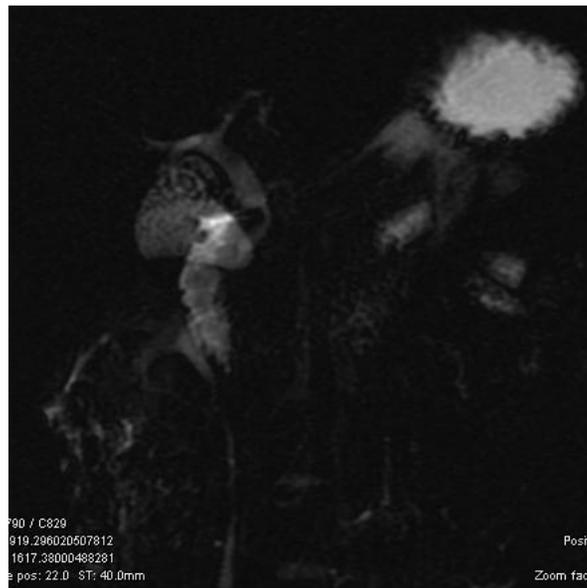


Figura 2. Imagen de ColangiIRM en paciente con diagnóstico de PA severa. Dilatación de la vía biliar sin evidencia de MUPB

Los 11 pacientes fueron llevados posteriormente a Colecistectomía Laparoscópica sin necesidad de procedimientos adicionales en 10 de ellos, únicamente en el paciente con antecedente de Esferocitosis Hereditaria quien fue llevado a Esplenectomía en el mismo tiempo quirúrgico. 2 de los pacientes requirieron reintervención, 1 por Fuga a nivel del muñón del Cístico y el otro por hematoma a nivel del lecho quirúrgico.

1.3 Pacientes con MUPB

El grupo de pacientes con diagnóstico de MUPB está conformado por 7 pacientes, entre 5 meses y 13 años, con un promedio de edad de 5,9 años. De estos 7 pacientes 5 tienen diagnóstico de Quiste del Colédoco (2 con Quiste del Colédoco Tipo I de la Clasificación de Todani y 3 con tipo IV). 2 pacientes con el antecedente de la Perforación espontánea de la vía biliar (figura 3); uno de ellos posteriormente clasificado con Quiste del Colédoco tipo I y el otro como tipo IV; y 2 con episodios de Pancreatitis Aguda a Repetición. (Tabla 3)



Figura 3. Colangiografía Intraoperatoria a través de tubo en T en paciente con perforación espontánea de la vía biliar. Se evidencia MUPB (flecha).

El diagnóstico en 1 de ellos fue realizado de forma intraoperatoria por un cuadro de abdomen agudo con hallazgo de Perforación espontánea de la vía biliar. En los otros 6 pacientes del grupo el diagnóstico se realizó por medio de la Colangiografía Resonancia. (Figura 4). 5 de los pacientes fueron llevados a realización de CPRE como medio diagnóstico y en 2 de ellos como manejo terapéutico inicial para aliviar la presión en la vía biliar. Los 7 pacientes del grupo han recibido manejo quirúrgico. En los 5 pacientes con diagnóstico asociado de Dilatación Quística de la Vía Biliar (Quistes del Colédoco) 3 recibieron manejo quirúrgico con derivación cistoentérica por laparoscopia, 2 Hepaticoyeyunostomías y 1 Hepaticoduodenostomia.

En los pacientes con perforación espontánea de la vía biliar 1 de ellos fue manejado con derivación temporal de la vía biliar con el uso de tubo en T y en un segundo tiempo fue llevado a Hepaticoyeyunostomía abierta. El segundo paciente se llevo a laparotomía por el cuadro de abdomen agudo y en el mismo tiempo se

realizó la derivación cistoentérica. Los dos pacientes con diagnóstico de PAR fueron llevados inicialmente a CPRE con Papilotomía y posteriormente a Colectomía Laparoscópica con mejoría sintomática.

Pacientes		7
Género	Hombres	3
	Mujeres	4
Edad		5.9 (0,42 - 13)
Reconsulta	Si	6
	No	1
Diagnóstico	Dilatación Quística Vía Biliar	4
	PAR	2
	Perforación espontánea Vía Biliar	2
CPRE	Si	5
	No	2
Cirugía	Colecistomía	2
	Derivación cistoentérica	5

En este grupo de pacientes se han presentado dos complicaciones en el seguimiento a largo plazo. Uno de los pacientes con Dilatación Quística de la vía biliar asociado a MUPB fue manejado inicialmente con CPRE – Papilotomía y posterior Colelap con evolución favorable durante 3 años de seguimiento posterior a lo cual presentó un episodio de Coledocolitiasis que requirió nueva CPRE con extracción de Cálculos y fue llevada a la corrección definitiva con Hepaticoduodenostomía Laparoscópica. La segunda complicación presentada corresponde a un paciente con diagnóstico de Dilatación Quística de la vía biliar IVA asociado a MUPB quien ha reconsultado en múltiples ocasiones por cuadros de colangitis con buena respuesta al manejo médico.

1.4 Pacientes con Dilatación congénita de la vía biliar

El grupo de pacientes con diagnóstico de Quiste del Colédoco está compuesto por 7 pacientes, 4 de ellos con diagnóstico asociado de Mal Unión Pancreatobiliar, pero el análisis de esta patología está fuera del alcance de la revisión y su diagnóstico y descripción se realizará a fondo en el tema de la MUPB donde cobra gran importancia. (Figura 5). En este grupo de pacientes se presentó el único caso de mortalidad reportado en un paciente en periodo post-operatorio para corrección del quiste.

El ultimo paciente del grupo tiene diagnóstico de Pancreatitis Post-traumatica secundaria a trauma abdominal cerrado con evidencia intraoperatoria de sección del cuerpo del páncreas sin lesión del conducto pancreático principal.

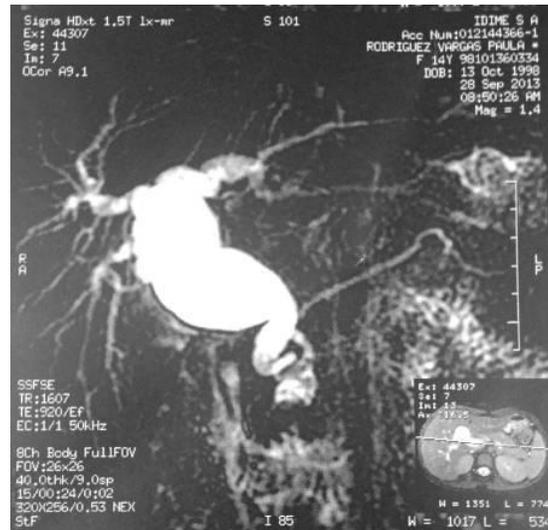


Figura 4. Imagen de Colangiogram en paciente con MUPB y Dilatación Congénita de la vía Biliar (Quiste de Colédoco tipo IV)



Figura 5. Quiste de Colédoco Tipo II (flecha)

2. EMBRIOLOGÍA^{5,6,7}

2.1 Embriología de los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar

El sistema de conductos extrahepáticos, la vesícula biliar y el primordio ventral del páncreas se derivan del divertículo hepático, la porción distal del divertículo da origen al sistema de conductos biliares intrahepáticos.

Al final de la cuarta semana (estadio de 23 somitas) el primordio de la vesícula biliar y del conducto cístico son visibles como un brote en el divertículo. Al inicio de la quinta semana la vesícula biliar, el conducto cístico, los conductos hepáticos, el colédoco y el conducto pancreático ya se encuentran bien delimitados. Durante la quinta semana, la porción proximal del divertículo hepático se elonga pero no incrementa en su diámetro, lo cual contrasta con el gran crecimiento que se presenta en el extremo distal donde se forman los cordones hepáticos dentro del septum transversum. Durante el estadio de elongación, el futuro sistema de conductos se convierte en un cordón sólido de células. Esta parte de la embriología del sistema de conductos extrahepáticos permanece aún sin una teoría establecida. Inicialmente se planteó la teoría en la que los conductos pasaban por una fase en la cual estos eran obliterados por la proliferación de células epiteliales pero esto ha sido refutado en varios estudios en embriones humanos donde se demuestra que la luz de los conductos nunca se oblitera durante la maduración.

Hacia el final de la semana cinco, el crecimiento del duodeno inicia con el desplazamiento de la base del divertículo hepático junto con el primordio ventral del páncreas hacia su posición eventual en el lado dorsal justo debajo del origen del divertículo pancreático dorsal. En la séptima semana la torsión del duodeno enfrenta a los dos primordios pancreáticos y el primordio ventral, más pequeño, se fusiona con la parte proximal del primordio dorsal.

El restablecimiento de la luz de los conductos inicia en la sexta semana en el Colédoco y progresa lentamente hacia distal. La formación de la luz se extiende hacia el conducto cístico en la semana seis, pero la vesícula biliar permanece sólida hasta la semana doce. La recanalización de los conductos frecuentemente resulta en la aparición temporal de dos o tres lúmenes los cuales finalmente coalescen. (Figura 6).

En la octava semana la porción proximal del divertículo es absorbida por la pared intestinal lo cual significa que el Colédoco y el conducto pancreático entran el duodeno juntos. En este momento la unión de los conductos se aleja hasta el nivel

de la submucosa en el canal común con alargamiento de la Ampolla de Vater y con engrosamiento de la pared duodenal a ese nivel, estas fibras del esfínter de Oddi derivan del mesénquima que rodea el colédoco durante la undécima semana.

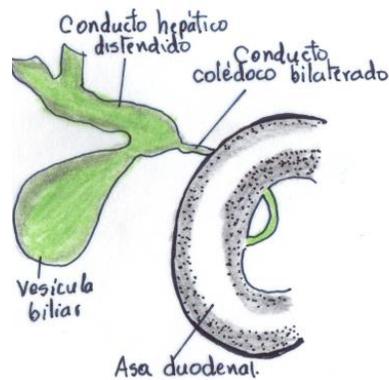


Figura 6. Obliteración del Colédoco. Semana 4.⁽⁷⁾

2.2 Embriología del páncreas (figura 7)

El divertículo hepático crece desde el lado ventral del intestino anterior caudal a la dilatación del estómago durante la cuarta semana de gestación. En la siguiente semana dos divertículos más aparecen. Uno surge directamente del lado dorsal del duodeno opuesto al primordio hepático y el otro surge en la base del divertículo hepático. Estos 2 divertículos son el primordio dorsal y ventral del páncreas y se fusionan para formar el páncreas. El primordio ventral es el más variable de los dos.

En la sexta semana, el primordio dorsal, que es más grande y crece más rápido, desarrolla acinos y se extiende hacia el mesenterio dorsal. Durante el mismo periodo, el primordio ventral, es llevado lejos del duodeno por la elongación de la parte proximal del divertículo hepático del cual surge. El pedículo proximal puede llamarse el Canal común y su orificio, el cual es originalmente ventral, es rotado hacia la posición dorsal por el crecimiento duodenal el cual es limitado a la mitad izquierda de la circunferencia. El resultado de estos movimientos es el desplazamiento de la apertura del canal común al mismo lado y debajo de la apertura del primordio dorsal del páncreas. Durante la séptima semana, el primordio ventral más pequeño se fusiona con la parte proximal del páncreas dorsal. El primordio ventral forma el proceso uncinado y parte de la cabeza, y el primordio dorsal, más grande, forma el resto del órgano.

Después de la fusión de los dos primordios el sistema de conductos se anastomosa. El conducto del primordio ventral usualmente persiste, junto con la porción distal del conducto del primordio dorsal para formar el conducto pancreático principal. La porción proximal del conducto dorsal puede desaparecer o persistir como un conducto pancreático accesorio.

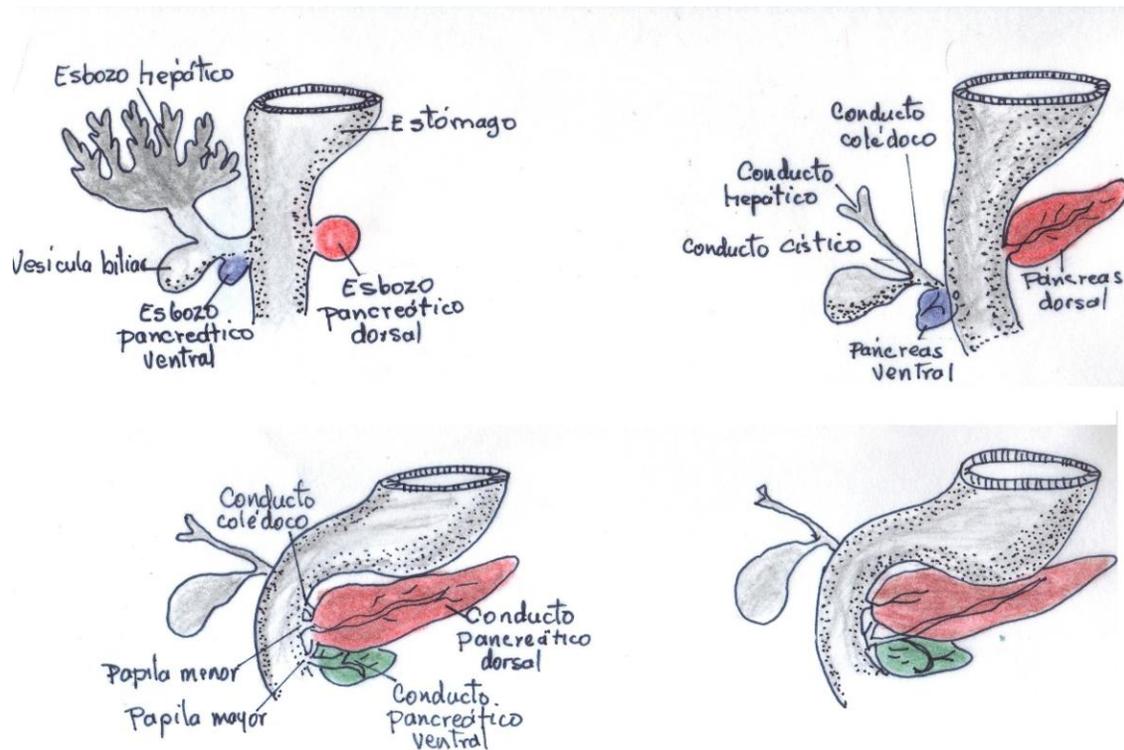


Figura 7. Etapas sucesivas en el desarrollo pancreático. Semana 4 a 6 ⁽⁷⁾

En resumen, en el curso normal del desarrollo, el conducto pancreático principal (Conducto de Wirsung) se une con el colédoco para formar un canal común (Ampolla de Vater), y este canal común se mueve hacia la capa muscular propia del duodeno después de la duodécima semana de gestación.

2.3 Eventos críticos en el desarrollo de la región pancreatobiliar

La falla en el desarrollo del hígado o del páncreas desde el sistema de divertículos endodérmicos es muy poco frecuente. La principal fuente de anomalías a ese nivel es la falla en el desarrollo de las conexiones embrionarias entre el hígado y el intestino para desarrollar conductos permeables.

El tracto biliar es, probablemente, una estructura innecesaria en el periodo prenatal pero su ausencia en el periodo post-natal puede ser fatal. La mayoría de estas anomalías ocurren entre la cuarta y la sexta semana de desarrollo.

La rotación y la fusión de los primordios pancreáticos son los únicos puntos críticos en el desarrollo pancreático. La mala rotación del primordio ventral en la quinta semana puede resultar en la formación del Páncreas Anular. Variaciones en la fusión del sistema de conductos se originan en la séptima semana.

2.4 Señalización celular en el desarrollo biliar.

El desarrollo del hígado y los conductos biliares está dirigido por un gran número de vías de señalización celular. Estas vías incluyen el Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β), la vía de la proteína Notch, WNT y *Sonic Hedgehog*. La literatura actual sugiere que el desarrollo de los conductos biliares extrahepáticos tiene mayor relación con el desarrollo del duodeno y el páncreas. Evidencia de esto incluye la expresión de la proteína Pdx1 en las células progenitoras biliares y pancreáticas pero no en las células progenitoras hepáticas. Factores de gran importancia son los Factores de Transcripción Nuclear Hepática (HNF) 1 β , 6, Sox17 y Hes1, en ausencia de los cuales se predispone a la malformación de la vía biliar extrahepática y agenesia de la vesícula biliar.

En resumen en el curso del desarrollo normal, el conducto pancreático principal (Wirsung) se une con el Conducto Biliar Común (Colédoco) y forman un “canal común” (Ampolla de Vater). El canal común se mueve dentro de la pared muscular del duodeno después de la semana doce de desarrollo. La unión colecodopancreática está fuera de la luz del duodeno antes de la semana ocho de gestación y se mueve hacia adentro y hacia la luz duodenal. En embriones con mal unión pancreatobiliar, la detención de la migración ocurre alrededor de la semana ocho.

3. ANATOMÍA BILIOPANCREÁTICA^{7,8}

3.1 Anatomía biliar extrahepática (figura 8– 9)

La característica principal en la anatomía biliar es la inconsistencia y las variaciones que presenta. Los conductos hepáticos derecho e izquierdo salen del hígado y se unen para formar el conducto hepático común (CHC). La trayectoria del conducto hepático es desde la base de la fisura umbilical a lo largo del borde inferior del segmento IV en el lóbulo hepático izquierdo antes de unirse con el conducto hepático derecho, mucho más corto, inmediatamente debajo del infundíbulo de la vesícula biliar. El conducto cístico presenta longitud variable y típicamente se une al CHC para formar el Conducto Biliar Común (Conducto Colédoco - CBC).

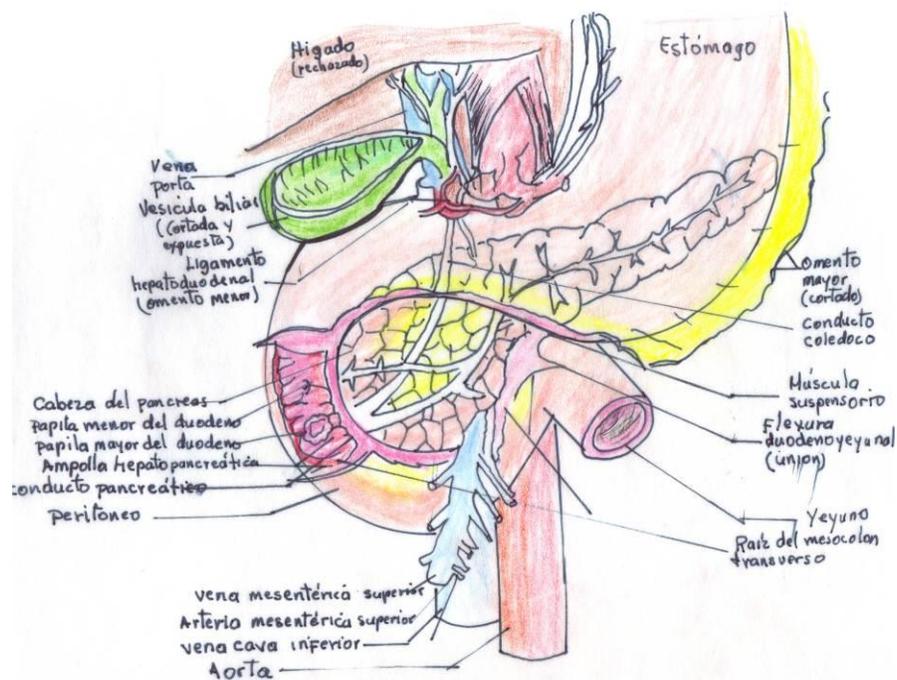


Figura 8. Anatomía de la región biliopancreática. ⁽⁸⁾

La trayectoria del Colédoco es a lo largo del ligamento hepatoduodenal anterior a la vena porta y lateral a la arteria hepática. Posterior a esto continúa con una trayectoria inferior posterior a la primera porción del duodeno, después posterior al páncreas, frecuentemente cubierto por una capa delgada de parénquima, y finalmente entra a la segunda porción del duodeno sólo o después de unirse al conducto pancreático. La longitud del colédoco varía entre 7 y 11cms con un diámetro interno de hasta 8mm bajo condiciones de presión normal. El

revestimiento de la luz es por células columnares epiteliales y contiene células productoras de moco. La irrigación del CBC viaja a lo largo de la pared lateral y medial y se origina de la arteria gastroduodenal y de la arteria hepática derecha.

La arteria hepática, que se encuentra en íntima relación con el árbol biliar, se sitúa medial al CBC en el ligamento hepatoduodenal. El tronco celiaco se divide en la arteria gástrica izquierda, la arteria esplénica y la arteria hepática común. La arteria hepática común da origen a la arteria gastroduodenal y la gástrica derecha antes de convertirse en la hepática propia la cual asciende a través del ligamento hepatoduodenal. La arteria hepática propia se bifurca en las arterias hepáticas derecha e izquierda antes de entrar al hígado. La arteria hepática izquierda continúa a lo largo del aspecto medial del ligamento hepatoduodenal para entrar en el hígado izquierdo a través de la fisura umbilical. La arteria hepática derecha viaja de medial a lateral en el ligamento hepatoduodenal, típicamente pasando detrás del conducto hepático común, antes de entrar al hígado derecho. La irrigación de la vesícula está dada por la arteria cística la cual usualmente es rama de la arteria hepática derecha.

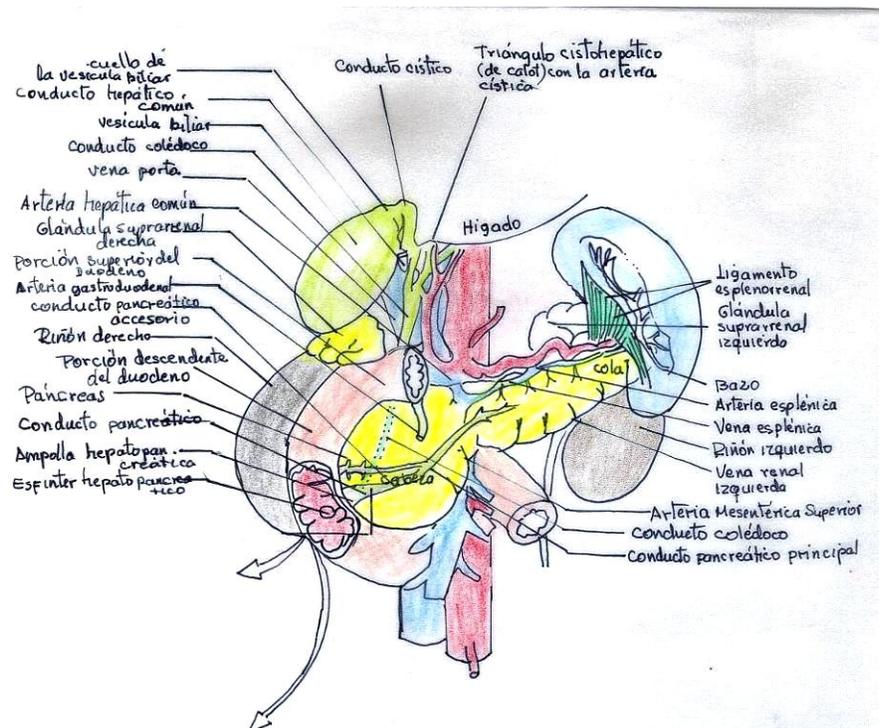


Figura 9. Anatomía de la región biliopancreática. (8)

La vena porta se sitúa posterior al CBC y a la arteria hepática en la porta hepatis. La porta está formada por la confluencia de la vena mesentérica superior y la vena esplénica, la cual recibe la vena mesentérica inferior. La vena gástrica izquierda (coronaria) drena la curvatura menor y desemboca en la vena porta cerca a su origen. La vena porta extrahepática es la estructura portal con la menor cantidad de variaciones siendo la principal de estas el origen separado de las ramas portales anterior y posterior derecha. Muy pocas variaciones son vistas en la vena porta izquierda antes de entrar al hígado.

3.2 Anatomía de la Vesícula biliar. (Figura 10)

La vesícula biliar es un saco muscular localizado debajo del hígado. El tono en reposo del esfínter de Oddi previene el flujo de bilis hacia el duodeno y permite llenar los conductos con bilis con el posterior llenado retrogrado del conducto cístico y la vesícula biliar. La bilis es concentrada por el epitelio de la vesícula biliar el cual contiene conductos que transportan Cloruro de Sodio de forma activa. La capacidad típica de la vesícula es de 30ml. La pared está compuesta por el peritoneo visceral (en las áreas que no están en contacto directo con el hígado), subserosa, muscular, lámina propia y el epitelio columnar. Las partes de la vesícula son el fondo, cuerpo, infundíbulo (Bolsa de Hartman) y el cuello.

La luz del conducto cístico está caracterizada por la presencia de pliegues mucosos llamadas válvulas de Heister. El cístico puede tener una longitud variable drenando en el conducto hepático derecho o puede discurrir a lo largo del CHC y drenar a nivel del páncreas.

La irrigación de la vesícula es por la arteria cística, la cual usualmente es rama de la arteria hepática derecha, sin embargo existe una gran variación en el curso de ésta. La arteria cística puede ser rama de la arteria hepática izquierda, de la arteria hepática propia o de la arteria hepática derecha aberrante rama de la arteria mesentérica superior. El drenaje venoso de la vesícula biliar incluye venas que siguen el curso del conducto cístico y los conductos hepáticos para drenar en el hígado a través del sistema venoso portal y las venas que drenan directamente al hígado desde la vesícula.

3.3 Anatomía ampular

Al igual que el resto del tracto biliar, la ampolla de Vater también presenta anatomía variable. Clásicamente el CBC transcurre a lo largo del surco pancreático y atraviesa la pared duodenal de forma oblicua. El CBC se une al conducto pancreático para formar un canal común corto que drena al duodeno a nivel de la papila mayor. Esta anatomía se presenta en cerca del 60% de los

pacientes. El CBC y el conducto pancreático también pueden entrar al duodeno de forma separada o presentar un canal común de longitud variable situado por fuera de la pared duodenal. El esfínter de Oddi, que está compuesto por el esfínter coledociano, el esfínter pancreático y el esfínter ampular, se localiza en el extremo distal del conducto pancreático y biliar y regula el flujo de bilis y jugo pancreático.

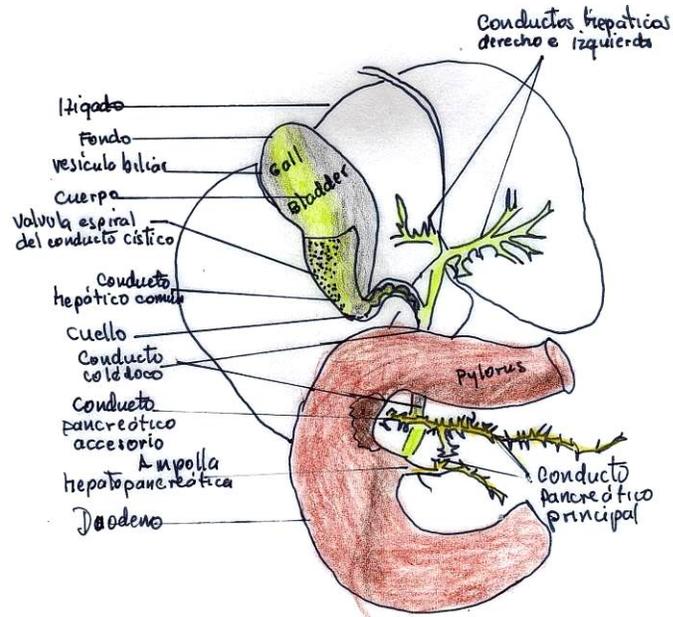


Figura 10. Anatomía de la vesícula biliar ⁽⁸⁾

3.4 Anatomía pancreática (Figura 11)

El páncreas se localiza en la región retroperitoneal y cruza transversalmente la pared posterior del abdomen, detrás del estómago, entre el duodeno, a la derecha, y el bazo, a la izquierda. Se divide anatómicamente en 4 zonas: cabeza, cuello, cuerpo y cola.

La cabeza está abrazada por la curva en C del duodeno, situado a la derecha de los vasos mesentéricos superiores. Se inserta de manera firme en la cara medial de las porciones descendente y horizontal del duodeno. El proceso uncinado, una proyección de la parte inferior de la cabeza, se extiende medialmente a la izquierda, posterior a la arteria mesentérica superior. La cabeza reposa posteriormente sobre la vena cava inferior, vasos renales derecho y la vena renal izquierda. El conducto biliar se ubica en un surco de la cara posterosuperior de la cabeza.

El cuello es corto, 1,5 – 2cms, y oculta los vasos mesentérico superiores, que forman un surco en su cara posterior. La cara anterior del cuello está adyacente al píloro. La vena mesentérica superior se une a la esplénica detrás del cuello para formar la vena porta. El cuerpo del páncreas continúa el cuello y se sitúa a la izquierda de los vasos mesentéricos superiores, cruza la aorta y la vértebra L2. La cara posterior del cuerpo está en contacto con la aorta, la arteria mesentérica superior, la glándula suprarrenal izquierda y el riñón izquierdo y los vasos renales. La cola del páncreas está situada anterior al riñón izquierdo en estrecho contacto con el hilio esplénico y el ángulo esplénico del colon. Es bastante móvil y se ubica entre las capas del ligamento esplenorrenal junto con los vasos esplénicos.

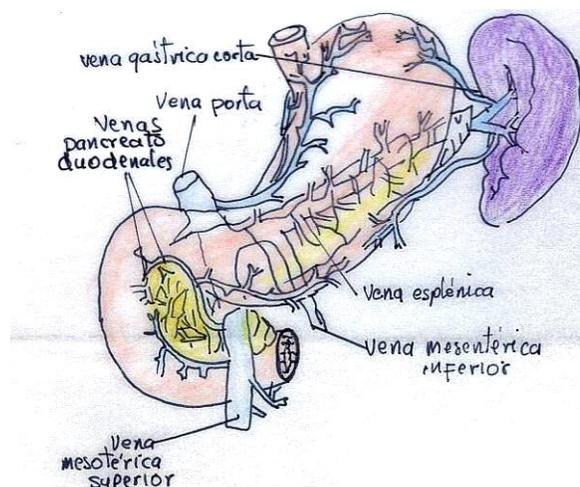


Figura 11. Anatomía pancreática ⁽⁸⁾

El conducto pancreático principal comienza en la cola del páncreas y sigue por el parénquima glandular hasta la cabeza, donde se ubica en estrecho contacto con el conducto biliar y se unen formando la ampolla hepatopancreática que se abre en la porción descendente del duodeno a nivel de la papila mayor. El esfínter del conducto pancreático, el esfínter del conducto biliar y el esfínter hepatopancreático (Esfínter de Oddi) están compuestos de músculo liso y controlan el flujo de secreciones biliopancreáticas hacia el duodeno. El conducto pancreático accesorio drena el proceso uncinado y la parte inferior de la cabeza del páncreas y desemboca en la papila menor. En el 60% de los casos este se comunica con el conducto pancreático principal.

Las arterias pancreáticas son ramas de la arteria esplénica y forman varias arcadas con las ramas pancreáticas de las arterias gastroduodenal y mesentérica superior. Hasta 10 ramas de la arteria esplénica irrigan el cuerpo y la cola del páncreas. Las arterias pancreatoduodenales superiores e inferiores, ramas de la

arteria gastroduodenal y de la mesentérica superior respectivamente, irrigan la cabeza. Las venas pancreáticas son afluentes de las divisiones esplénica y mesentérica superior de la vena porta, sin embargo la mayor parte de ellas drena en la vena esplénica.

4. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN HEPATOBILIAR – PANCREÁTICA ⁽⁹⁻¹¹⁾

4.1 Estudio de la función hepática

Los exámenes utilizados para medir las enzimas hepáticas son comúnmente referidos como estudio de función hepática pero estos reflejan la integridad del hepatocito, la presencia de colestasis y el estudio de la masa hepática funcional. (Tabla 4).

Tabla 4. Marcadores Bioquímicos Hepáticos			
	Marcador	Origen	Función
Integridad Hepatocelular	Aspartato Aminotransferasa (AST)	Hígado. Corazón. Riñón. Cerebro. Glóbulo rojo	Catabolizan aminoácidos.
	Alanino Aminotransferasa (ALT)	Hígado.	Entrada de AA al ciclo del ácido cítrico
Colestasis	Fosfatasa Alcalina (FA)	Hueso. Intestino. Hígado. Placenta	Catalizan transferencia del grupo γ de algunos péptidos a aminoácidos
	γ - Glutamil Transpeptidasa (γ GT)	Niveles correlacionados con FA indican origen hepatobiliar	Producto de degradación de hemólisis tomados por células hepáticas.
	Bilirrubinas	Elevación indicación desorden intra o extrahepático	Conjugados para excreción
Función masa hepática	Albúmina sérica	Dieta. Hígado	Sintetizada por el hígado
	Tiempo de protombina (TP)	El hígado sintetiza factores de coagulación dependientes de vitamina K	Sales biliares se sintetizan en el hígado. Necesarias para absorción de vitamina K

Las alteraciones más comunes en el estudio de la función hepática pueden dividirse en 2 subgrupos, el predominio hepatocelular y el predominio colestásico. El análisis de las anormalidades hepáticas debe incluir la evaluación cuidadosa de varios puntos como son el patrón predominante en la alteración hepática

(hepatocelular vs colestásico), magnitud en la alteración de las enzimas hepáticas, la tasa o la velocidad de cambio y el curso natural de la alteración.

Predominio hepatocelular.

Las lesiones hepáticas, agudas o crónicas, eventualmente terminan en la elevación de las aminotransferasas. La aspartato aminotransferasa (AST) y la alanino aminotransferasa (ALT) se encargan de catalizar la transferencia del grupo α -amino desde la aspartato y la alanina al grupo α -ceto del ácido cetoglutarico para generar ácido oxaloacético y pirúvico, respectivamente, los cuales son grandes contribuyentes en el ciclo del ácido cítrico. Las dos aminotransferasas presentan altas concentraciones en el hígado. AST también está presente de forma difusa en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro y glóbulos rojos. La ALT está en bajas concentraciones en músculo esquelético y riñón. En el hígado la ALT se localiza de forma exclusiva en el citoplasma celular, mientras que la AST tiene actividad citoplasmática (20%) y mitocondrial (80%). El aclaramiento se da por las células sinusoidales hepáticas. La vida media en la circulación es de 47 horas para la ALT y cerca de 17 horas para la AST.

La magnitud en la alteración de los niveles de las aminotransferasas puede clasificarse, de forma arbitraria, en leve (menos de 5 veces el valor de referencia), moderada (5 – 10 veces) y marcada (> 10 veces). Los pacientes con elevación marcada son aquellos con lesión hepática aguda, sin embargo existen áreas de solapamiento entre las diferentes patologías y el grado de elevación varia durante el curso de la lesión por lo que la magnitud y la tasa de cambio en la alteración pueden brindar únicamente apoyo para el diagnóstico inicial. La elevación muy marcada (> 75 veces) indica isquemia o lesión tóxica en más del 90% de los casos pero es importante enfatizar que la disminución en los niveles de aminotransferasas después del incremento marcado no tiene significado pronóstico porque la resolución y la necrosis hepática masiva llevan a la misma característica bioquímica. Hasta el 25% de los pacientes con elevación de la AST mayor a 10 veces pueden tener obstrucción del tracto biliar extrahepático.

La elevación leve o moderada en el nivel de las aminotransferasas es la alteración más frecuente. Siempre deben descartarse causas extrahepáticas y todos los pacientes deben ser estudiados para hepatopatías crónicas (Hepatitis B o C) y debe tenerse claro que el grado de elevación no es un marcador útil como guía para evaluar la severidad de la enfermedad. Este patrón bioquímico es poco específico dadas las múltiples formas de presentación por ejemplo en pacientes femeninas con historia de enfermedades autoinmunes donde es sugestiva de

Hepatitis Autoinmune, también deben descartarse causas farmacológicas, enfermedad de Wilson, déficit de α -1-antitripsina y causas muy poco comunes en la edad pediátrica como es la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Patrón colestásico.

Este tipo de patrón es encontrado de forma menos frecuente que el patrón hepatocelular. Rutinariamente su evaluación se realiza con la Fosfatasa Alcalina (FA) y las bilirrubinas.

La FA es la enzima encargada del transporte de metabolitos a través de las membranas. La enfermedad hepática y ósea son las causas más frecuentes de elevación patológica. Sin embargo existen otras causas de elevación no patológicas como son el embarazo, por su origen placentario, y los adolescentes, por el origen óseo. La colestasis aumenta la síntesis y liberación de FA y la acumulación de las sales biliares incrementa la liberación desde la superficie celular. La vida media en la circulación de la FA es de 1 semana. La γ -Glutamyl Transpeptidasa se utiliza como ayuda diagnóstica adicional en situaciones donde existe duda diagnóstica sobre la fuente de elevación.

La γ -Glutamyl Transpeptidasa (GGT) está presente en los hepatocitos y en las células del epitelio biliar, túbulos renales, páncreas e intestino. La elevación de la GGT puede observarse en una gran variedad de enfermedades extrahepáticas como son la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y la falla renal. Es poco específica para el estudio de la enfermedad hepática pero tiene alta sensibilidad, por lo cual es útil, junto con otros marcadores bioquímicos para el estudio de la enfermedad hepática.

Las bilirrubinas son el producto de la degradación de la hemoglobina dentro del sistema retículoendotelial. La ruptura del grupo –Heme determina la formación de bilirrubina no conjugada la cual es transportada al hígado donde es conjugada, por medio de la enzima glucoroniltransferasa, para ser excretada por la bilis. La bilirrubina no conjugada puede elevarse por aumento en la producción o por disminución en la captación hepática. Las causas más frecuentes son la hemólisis y el síndrome de Gilbert. En individuos sanos la bilirrubina conjugada es virtualmente ausente en el suero por el rápido proceso de secreción biliar. La presencia de bilirrubina conjugada es usualmente un signo de enfermedad hepática. La severidad en la alteración depende del grado de lesión – obstrucción, la duración de la obstrucción y a reserva funcional hepática.

4.2 Estudio de la función pancreática

El páncreas es un órgano complejo con compuesto de elementos endocrinos y exocrinos los cuales están bajo un estricto control neurohormonal. El páncreas exocrino consiste de $10^5 - 10^6$ islotes de Langerhans los cuales constituyen cerca del 2% del tejido pancreático. El páncreas exocrino incluye las células acinares, que constituyen el 75 al 90% de la masa pancreática, y las células de los conductos, que constituyen el 5% del tejido.

El páncreas exocrino está compuesto por el árbol ductal y por la masa de acinos pancreáticos. Sintetiza y secreta más proteínas que cualquier otro tejido y cerca del 90% de estas son enzimas digestivas. En condiciones normales el páncreas secreta 6 a 20 gr de enzimas digestivas.

Amilasa Total y Pancreática

La amilasa es una hidrolasa primaria producida en el páncreas y en las glándulas salivales. La α -amilasa es la única isoenzima presente en humanos, la principal función es la digestión de almidones, glicógeno y poli- y oligosacáridos por la hidrólisis de las uniones α -1,4-glicosídicas.

Después de la presentación de la pancreatitis aguda, la amilasa sérica incrementa rápidamente (3 a 6 horas), la vida media es de 10 – 12 horas, persiste elevada por 3 a 5 días y finalmente se excreta por los riñones. Los intervalos de referencia varían según la edad y el género pero típicamente se sitúa entre 20 – 300 U/L.

La hiperamilasemia puede encontrarse en varias condiciones diferentes a la pancreatitis aguda como son enfermedades pancreáticas (complicaciones tardías de pancreatitis aguda, obstrucción del conducto pancreático, fibrosis quística), patologías neoplásicas (Tumores pancreáticos, Colon, Pulmón y Ovario. Feocromocitoma. Timomas), trauma, quemaduras, enfermedades gastrointestinales (Úlceras, Isquemia intestinal, Apendicitis), hepatitis, desordenes ginecológicos (Embarazo ectópico, salpingitis, quistes ováricos, Enfermedad Pélvica Inflamatoria), Colecistitis, entre otras. La macroamilasemia es una condición clínica rara, su prevalencia se sitúa entre 0,1 y 0,2%. Se caracteriza por un modesto incremento en la actividad de la amilasa sérica asociado a la reducción en la excreción urinaria.

Lipasa

La lipasa humana se sintetiza de forma primaria en el páncreas y se libera en el tracto digestivo donde ejerce su función principal para la digestión de grasas. Su

concentración se incrementa después de 3 – 6 horas en la presentación de la pancreatitis aguda, el pico se da en las primeras 24 horas, pero puede persistir elevada por 1 a 2 semanas. Es reabsorbida por los túbulos renales y permanece en la sangre mayor tiempo que la amilasa. Incremento en el valor de la Lipasa puede encontrarse en otras situaciones diferentes a la pancreatitis aguda como son otras enfermedades del tracto gastrointestinal (CPRE, Cirugía, Trauma, Colecistitis, Apendicitis, Cetoacidosis diabética), Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Isquemia Intestinal, Obstrucción Intestinal, Tumores (Tumores de Duodeno, Esófago, Unión gastroesofágica, Hígado, Intestino delgado, Estómago, Lengua) y Embolismo graso entre otras.

5. MAL UNIÓN PANCREATOBILIAR ^{2-5,7,12-59}

5.1 Definición

La Mal Unión Pancreatobiliar (MUPB), también conocida como Unión pancreatobiliar anómala o Síndrome del canal común pancreatobiliar, fue reportada inicialmente en 1916 por Kozumi, y muchos años después su importancia fue revalidada por Babbitt en 1969 quien reportó la mala configuración de la unión pancreatobiliar como principal sospecha de la etiología en la Dilatación Congénita de la Vía Biliar y en 1976 el trabajo de Komi introdujo el concepto en Japón como una entidad ampliamente reconocida. En 1983 se estableció el *Grupo Japonés de estudio de la Malunión pancreatobiliar (JSPBM)* y en 1990 se establecieron los criterios diagnósticos.

MUPB está definida como una anomalía congénita en la cual la unión de los conductos pancreáticos y biliares se detecta, ya sea radiológicamente o anatómicamente, fuera de la pared duodenal. Normalmente, a nivel de la papila, el esfínter duodenal (Esfínter de Oddi) rodea la unión biliopancreática y regula el flujo de bilis y previene el reflujo de contenido pancreático. En la MUPB el canal común es más largo de lo normal permitiendo el reflujo de jugo pancreático y bilis. La característica clínica más importante en este grupo de pacientes es la asociación frecuente con tumores en la vía biliar. (Figura 12)

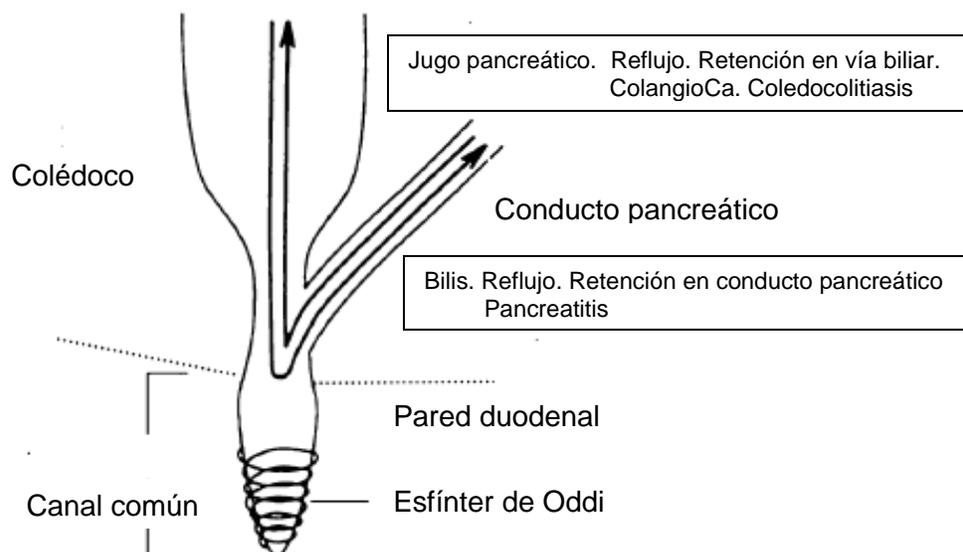


Figura 12. Fisiopatología y configuración de la MUPB. ⁽¹³⁾

De acuerdo a la definición actual, sin importar la longitud del canal, los pacientes no pueden ser diagnosticados como MUPB si el esfínter puede ejercer algún tipo

de influencia sobre la unión biliopancreática. La longitud del canal común varía entre 1 a 12mm con una longitud promedio de 4.4mm por lo cual se ha acuñado el término Confluencia Alta del conducto pancreatobiliar el cual se refiere como la medida del canal \geq a 6mm en la cual la comunicación se corta cuando se da la contracción del esfínter y este grupo representa una variable intermedia en el espectro de la MUPB. Algunos autores reportan canales menores de 6mm como canales comunes cortos, canales entre 6 y 15mm como canales comunes largos y aquellos mayores de 15mm, donde se presume que la unión se da fuera de la pared duodenal, como pacientes con verdadera mal unión pancreatobiliar. ⁽²⁶⁾

El desarrollo de la malformación se debe a la detención en la migración de la unión coledocopancreática hacia la pared duodenal antes de la semana ocho de gestación y como resultado la formación de un canal común largo.

Varias clasificaciones han sido utilizadas para describir la MUPB. Una de estas está basada en la presencia o no de dilatación de los conductos biliares. Se divide en el tipo asociado con dilatación (MUPB con dilatación congénita de la vía biliar) y donde no hay dilatación (MUPB sin dilatación de la vía biliar). En población adulta la dilatación del Colédoco mayor a 10mm permite realizar la distinción entre las dos categorías, sin embargo el diámetro máximo del conducto biliar se correlaciona con la edad, por lo que obtener valores estándar para el diámetro máximo en cada grupo de edad debe ser lo apropiado para la evaluación adecuada de la dilatación de la vía biliar.

La clasificación inicial de la MUPB fue la realizada por Kimura quien dividió la malformación en 2 grandes categorías. El tipo P-C en la cual el conducto pancreático principal entra al colédoco en ángulo recto y el tipo C-P donde el colédoco entra al conducto pancreático en ángulo agudo. Además de esta clasificación existe la clasificación de Komi la cual está basada en imágenes tomando en cuenta el ángulo de unión de los conductos, se divide en 3 tipos. La tipo I es similar a la tipo P-C, y la tipo II semeja la tipo C-P de Kimura. Basado en la presencia o ausencia de dilatación del canal común, cada tipo se subdivide en a o b. En la MUPB tipo III siempre se documenta un conducto pancreático accesorio y la unión no puede clasificarse en ninguno de los tipos anteriores. (Figura 13)

De acuerdo a la clasificación de Todani en la dilatación congénita de la vía biliar (Quiste del Colédoco) el colédoco está dilatado en los tipos IA y IC, y en el tipo IVA los conductos intra y extrahepáticos están dilatados, siendo estos los más comunes, y casi siempre están asociados con MUPB. En cerca del 100% de los casos de Dilatación Quística tipo I es posible encontrar MUPB por lo que se cree

que el flujo de jugo pancreático hacia los conductos biliares es el responsable de la dilatación. El caso contrario se ve en los tipos IB (dilatación segmentaria), tipo II (divertículo supraduodenal), tipo III (coledococele), tipo IVB (múltiples dilataciones quísticas) y tipo V (dilataciones quísticas intrahepáticas), las cuales son poco frecuentes, las cuales normalmente no se asocian con MUPB. Existe otra teoría en la cual la dilatación de la vía biliar es una patología congénita, dado que sólo entre el 50 y 80% de los pacientes con dilatación tienen asociado MUPB, y la sobreproducción embriológica de las células epiteliales resulta en la dilatación durante el periodo de recanalización, y plantea que la obstrucción distal en la vía biliar, secundaria a alteración de los filetes nerviosos como en la Enfermedad de Hirschsprung, lleva a la dilatación quística, y la dilatación fusiforme es considerada como una patología adquirida secundaria a la MUPB ^(30,36).

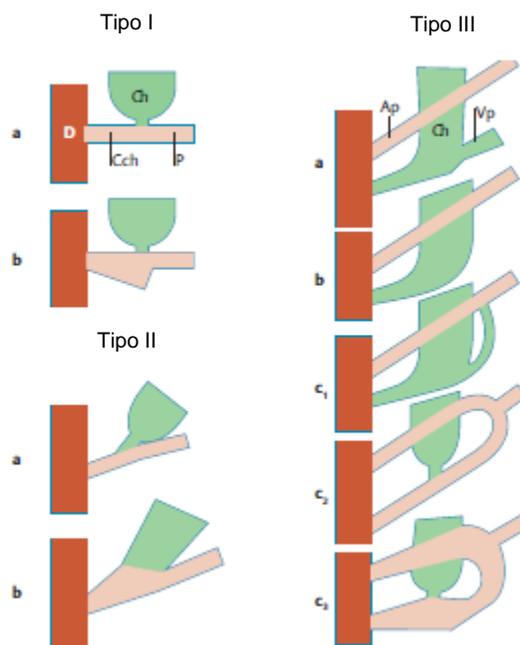


Figura 13. Clasificación de Komi de la MUPB. ^(13,20,25)

La incidencia exacta de la MUPB es desconocida. Según estudios realizados por el *Grupo Japonés de estudio de la Malunión pancreatobiliar (JSPBM)* las mujeres son afectadas en mayor proporción que los hombres con una relación 3:1 y según las conclusiones de sus trabajos mujeres menores de 30 años dan cuenta de la mayoría de casos. La prevalencia reportada de dilatación congénita de la vía biliar en población oriental es de 1 en cada 1000 personas con una incidencia de dilatación asociada a MUPB de 0.3 a 4.1%. En población occidental la prevalencia

es de 1 en cada 50000 – 150000 personas. Un tercio de los casos reportados en la actualidad son reportados en población Japonesa.

En pacientes con MUPB la morfología del árbol biliar extrahepático es variable y esto incluye la posición variable del conducto cístico y la entrada de este al conducto hepático común. La incidencia de anomalías del conducto cístico es del 13,2% siendo la más común la implantación baja en el conducto hepático común. En pacientes con MUPB la baja confluencia del cístico ha demostrado que favorece los episodios de pancreatitis dada la proximidad del conducto pancreático y el cístico aumentando los episodios de reflujo⁽³⁵⁾.

5.2. Fisiopatología ⁽⁵⁷⁾

En condiciones normales la unión del conducto pancreático principal y el colédoco está dentro de la pared duodenal. En pacientes con MUPB, debido a la longitud del canal común, el efecto del esfínter papilar no afecta la unión pancreatobiliar permitiendo el reflujo de jugo pancreático y bilis. En este grupo de pacientes el canal común está distal a la unión del conducto pancreático y biliar el cual está rodeado por la mayor parte del esfínter y como resultado de esto el reflujo de jugo pancreático ocurre con la contracción del esfínter.

La presión máxima en el conducto pancreático es de 30 a 50 cms de H₂O, mientras que la presión máxima en los conductos biliares es hasta 30 cms de H₂O, por lo que esta diferencia de presión, si no existe un esfínter que lo prevenga, puede permitir el flujo de jugo pancreático hacia los conductos biliares.

En pacientes con MUPB la unión del conducto biliar y pancreático está por fuera del área de influencia del esfínter lo que favorece el reflujo. En condiciones normales la presión intraductal del conducto pancreático es mayor que en el conducto biliar. El reflujo de jugo pancreático estimula e induce la inflamación de la mucosa del tracto biliar, lo cual lleva a la erosión y regeneración del epitelio. El ciclo celular está aumentado debido a la inflamación persistente y la regeneración continua, causando displasia y elevando el riesgo de neoplasias.

5.3 Diagnóstico

La JSPBM en su consenso publicado en 2012 definió los criterios diagnósticos para la MUPB los cuales se reúnen en tres puntos

1. Canal común anormalmente largo y/o la unión anormal entre los conductos pancreáticos y biliar los cuales deben ser evidentes por Colangiografía

directa (CPRE, Colangiografía percutánea transparietohepática) o por Colangiografía intraoperatoria

2. La unión anatómica entre el conducto pancreático y biliar se localiza fuera de la pared duodenal
3. Niveles elevados anormalmente de enzimas pancreáticas en la bilis y/o la vesícula biliar son útiles para el diagnóstico

Adicional a estos criterios las guías de la JSPBM son enfáticas en que es necesario confirmar que la influencia del esfínter papilar no se extiende a la unión pancreatobiliar. Existen otros estudios diagnósticos para demostrar la longitud anormal del canal como son la TAC, Colangiografía resonancia y en la actualidad la Ultrasonografía endoscópica (EUS) han demostrado ser una potencial herramienta diagnóstica.

Las características clínicas de este grupo de pacientes incluyen episodios de dolor abdominal intermitente, vómito, ictericia, episodios recidivantes de pancreatitis aguda, y riesgo elevado de desarrollar neoplasias en la vía biliar.

La Ultrasonografía abdominal es una herramienta útil para el diagnóstico de MUPB, permite identificar dilatación del Colédoco e identificar cambios a nivel de la vesícula biliar, que permitan sospechar la alteración anatómica, como es el engrosamiento de la capa hipoeoica interna el cual es secundario a la inflamación repetida con la regeneración secundaria del epitelio ^(5,18,58). Las limitaciones incluyen el no poder medir de forma adecuada el canal común por la falta de visualización del plano coronal y no poder detectar de forma adecuada el reflujo.

La EUS puede detectar la confluencia pancreatobiliar en la porción proximal de la pared duodenal identificando el llamado canal común, y además de esto permite examinar la muscular propia del duodeno y del páncreas sin importar la longitud del canal común. Además de esto permite observar el engrosamiento de las capas internas de la vesícula lo cual puede hacer sospechar la presencia histológica de hiperplasia de la mucosa. También es una herramienta diagnóstica importante para el diagnóstico de neoplasias a nivel de la vía biliar, y distinguir la hiperplasia mucosa de los estadios tempranos del cáncer.

El uso de la TAC abdominal con reconstrucción multiplanar y el uso de imágenes en 3D también han sido descritos como herramientas diagnósticas en este grupo de pacientes con mayor resolución que la Colangiografía resonancia. La principal limitación para su uso es la exposición a radiación ionizante.

Diagnóstico de reflujo biliopancreático⁽²⁸⁾

El reflujo de medio de contraste hacia el conducto pancreático durante la CIO ha sido considerado como durante mucho tiempo pero no existen estudios sobre el tipo de medio de contraste utilizado o la velocidad de infusión. El reflujo de medio de contraste hacia el conducto pancreático puede ocurrir cuando el esfínter de Oddi está relajado en la presencia de un canal común a la vez que el contraste fluye hacia el duodeno, dado que generalmente no hay estasis del contraste en el conducto pancreático. En presencia de una unión pancreatobiliar normal la incidencia de reflujo pancreático ha sido reportada hasta en el 27,6%. En los casos de confluencia alta de los conductos (HCPBD) el reflujo puede presentarse con la contracción del esfínter. El uso de la TAC combinada con Colangiografía permite observar de forma más detallada la anatomía biliar. El medio de contraste (Meglumina) se observe por los hepatocitos y se excreta en la bilis por lo cual este método permite estudiar de forma más dinámica y fisiológica el flujo de bilis.

Otro método reportado es la detección de células escamosas neoplásicas en el conducto pancreático principal en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de la vesícula biliar lo cual puede estar en relación con la presencia de reflujo.

Diagnóstico de reflujo pancreatobiliar⁽²⁸⁾

En el grupo de pacientes con MUPB el jugo pancreático refluye hacia los conductos biliares dado que el esfínter no ejerce ningún tipo de influencia a ese nivel por lo cual un incremento en los niveles de amilasa a nivel de los conductos biliares es una fuerte evidencia de la presencia de reflujo, cualquier valor por encima del límite superior ha sido utilizado como diagnóstico de reflujo pancreatobiliar pero no existe un valor definido con reportes de valores por encima de 10000 UI/L los cuales pueden encontrarse en 6 y 10.8% de los pacientes con neoplasias a nivel de la vía biliar y enfermedades benignas del tracto biliar respectivamente por lo cual debe aclararse que la elevación de la amilasa en el tracto biliar no siempre es diagnóstico de MUPB y que la MUPB no debe ser diagnosticada únicamente por la presencia de reflujo.

El reflujo intermitente de jugo pancreático puede iniciar la cascada de cambios inflamatorios a nivel de la vesícula y puede jugar algún tipo de papel en la formación de cálculos al alterar los constituyentes que mantienen el colesterol en su estado soluble. Un nivel alto de tripsina a nivel de la vía biliar también ha sido reportado en algunos pacientes con patología litiasica biliar. El reflujo pancreatobiliar también puede presentarse en casos donde existe disfunción del

esfínter, un divertículo periampular y después de la papilotomía o la dilatación endoscópica con balón.

Utilidad de la ColangioResonancia (22,24,25,28,44,45)

El estudio de la vía biliar requiere evaluación previa en caso de requerir manejo quirúrgico. La ultrasonografía es el método de elección para la evaluación inicial, sin embargo esta técnica no puede identificar anomalías de la unión pancreatobiliar.

Establecer el diagnóstico de MUPB sin dilatación asociada de la vía biliar es difícil. También es crucial realizar la distinción entre la dilatación de los conductos biliares y la dilatación quística de la vía biliar en la cual los conductos biliares intra y extrahepáticos pueden estar dilatados.

Cuando se habla de la evaluación prequirúrgica necesaria en casos de MUPB la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) se considera el método más definitivo y confiable de diagnóstico para revelar anomalías de la unión pancreatobiliar. Sin embargo este estudio está contraindicado en pacientes con Pancreatitis Aguda y Colangitis y requiere el uso de anestesia general para ser realizado en niños.

El uso de la Colangioresonancia esta descrito para el diagnóstico con algunas limitaciones en pacientes lactantes dada la longitud del canal común con una tasa de exactitud reportada entre el 40 – 80% en casos donde la longitud del canal es menor a 15mm, y hasta el 80% cuando la longitud del canal es mayor a 15mm sin embargo la principal crítica en su uso es que no se conoce exactamente su precisión diagnóstica en casos donde la unión Pancreatobiliar es del tipo complejo. Este método diagnóstico provee imágenes de alta resolución con la posibilidad de reconstrucción tridimensional del árbol biliar y el conducto pancreático desde múltiples posiciones y ángulos. Su valor diagnóstico en la población pediátrica es mayor que la CIO y permite realizar la medición exacta de la longitud del canal común. (Figura 14)

La administración de secretina permite una mejor evaluación de la anatomía a nivel de la región esfinteriana, facilitando la detección de variantes anatómicas, y el aumento progresivo en la secreción analiza de manera indirecta la reserva pancreática exocrina. En ciertos casos las anomalías a nivel de los conductos no son específicas y el diagnóstico correcto es difícil sin la evaluación asociada del parénquima y las anomalías extrapancreáticas. La Colangioresonancia permite visualizar los conductos en la configuración original a diferencia de la

CPRE en donde los conductos se observan distendidos por la inyección del material de contraste, por lo que al comparar las dos técnicas la longitud de las lesiones puede variar. La inyección intravenosa de secretina puede superar estos inconvenientes al aumentar el volumen de líquidos y mejorar el contorno del conducto pancreático y sus ramas.

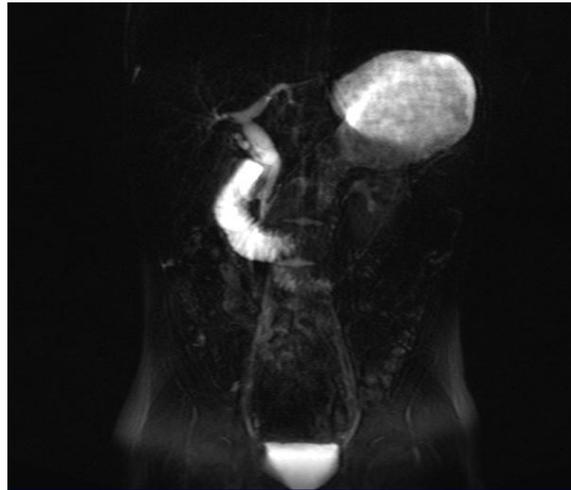


Figura 14. Estudio de Colangiorensonancia donde se observa la vía biliar y la unión pancreatobiliar con una configuración anómala dada por un canal común largo

El reflujo pancreatobiliar puede ser visualizado utilizando estímulo de secretina en un estudio dinámico donde en la presencia de MUPB es posible observar el aumento de volumen de los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar debido a la regurgitación de jugo pancreático secretado, por el aumento en la secreción exocrina, después de la inyección de secretina.

La evidencia actual sugiere que la Colangiorensonancia es equivalente a la CPRE en término de la información que puede ser obtenida de esta y dada su naturaleza no invasiva debe ser el estudio de elección inicial para el diagnóstico de MUPB en población pediátrica. Algunos casos atípicos de MUPB con un canal común relativamente corto deben ser confirmados con la ayuda de la CPRE.

Utilidad de la CPRE ⁽³⁸⁻⁴¹⁾

El uso de la CPRE es el método más efectivo para la observación cercana del sitio de unión pancreatobiliar. (Figura 15). Cuando la comunicación entre los conductos pancreático y biliar se mantiene a pesar de la contracción del esfínter se puede llegar al diagnóstico de MUPB. La gran limitación para su uso es la necesidad de anestesia y la alta tasa de complicaciones reportada en hasta el 13,5% de las

series. La CPRE permite lograr un diagnóstico adecuado con gran detalle anatómico para planear los procedimientos quirúrgicos requeridos en casos de patología biliar y pancreática.

Otros de los puntos en la guía de la JSPBM es el aumento que se ha presentado en el diagnóstico prenatal gracias al uso de Ultrasonografía prenatal y/o de la Resonancia. La dilatación congénita de la vía biliar es frecuentemente diagnóstica como una lesión quística de varios centímetros localizada sobre el hilio hepático, y en muchos casos la vía biliar intrahepática no están dilatados. La mayoría de los casos son diagnosticados entre los 4 y 6 meses de gestación. El diagnóstico diferencial debe incluir todos los casos que incluyan lesiones quísticas en el cuadrante superior derecho como son la atresia duodenal, quistes renales, quistes de ovario y atresia de vías biliares. Sin embargo la tasa de detección prenatal continua siendo menor al 5% ⁽⁵⁶⁾.



Figura 15. Utilidad de la CPRE en el diagnóstico y tratamiento de la MUPB asociada con dilatación congénita de la vía biliar

5.4 Clínica ⁽⁵⁹⁾

Los pacientes con MUPB son más propensos a formar cálculos en los conductos biliares (Colelitiasis – Coledocolitiasis) que los individuos sin la anomalía. La presencia de cálculos se ha documentado en 19,7% de los pacientes con MUPB y dilatación congénita de la vía biliar y en 27,3% de los pacientes con MUPB sin dilatación. La presencia de Coledocolitiasis se ha descrito de forma más frecuente en pacientes con dilatación y Colelitiasis en pacientes sin dilatación. En los

pacientes con MUPB sin dilatación de la vía biliar, en 75% de los casos los cálculos están compuestos de colesterol. En los pacientes con dilatación de la vía biliar los cálculos de colesterol corresponden a 16,7% de los casos, los cálculos mixtos al 25% y los cálculos de bilirrubinatos al 58,3%. (Figura 16)

Según los estudios del JSPBM la MUPB se acompaña de forma frecuente de episodios de pancreatitis presentándose en hasta el 9% de los pacientes adultos con la alteración y en el 28 al 43.6% de los pacientes pediátricos y en una proporción mayor en pacientes sin dilatación asociada de la vía biliar. En el grupo de pacientes con dilatación de la vía biliar es frecuente observar dilatación del conducto pancreático, anomalías a nivel de la cabeza pancreática o tapones de proteínas. La presentación clínica en este grupo de pacientes se caracteriza por un curso leve de la enfermedad pero de presentación recurrente por esto la recomendación es considerar este tipo de anomalías en pacientes con episodios recurrentes de pancreatitis. La incidencia de pancreatitis crónica entre los pacientes esta reportada entre 5 – 8% con una presentación más temprana (30 – 36 años). La patogénesis de la pancreatitis en la MUPB aún no ha sido totalmente descrita, la MUPB comprende, no solo, el reflujo persistente de jugo pancreático hacia el árbol biliar sino también el reflujo de bilis hacia el conducto pancreático lo cual ha sido estudiado como la posible etiología de la pancreatitis. El reflujo de enzimas activas con efectos citotóxicos, como la Tripsina y la Fosfolipasa A2, se considera como un factor importante en la inducción de daño pancreático.

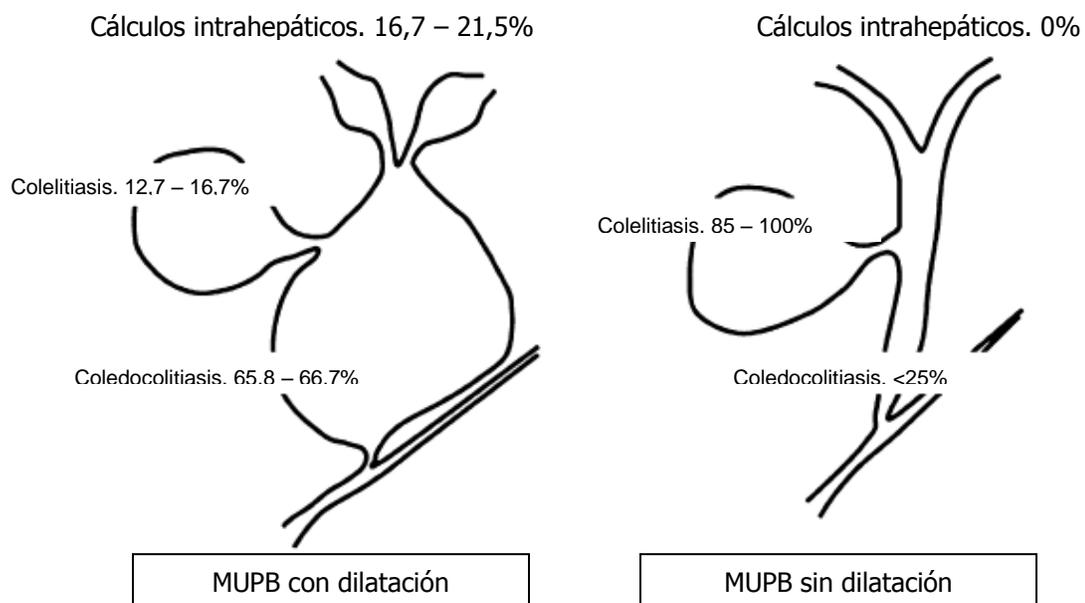


Figura 16. Distribución de la litiasis en MUPB con dilatación de la vía biliar y sin dilatación ⁽¹³⁾

La teoría que redondeada la patología de la pancreatitis aguda en este grupo de pacientes ha sido llamada “la teoría del canal común” pero existen varias consideraciones en contra de esta los cuales se resumen en varios argumentos. El primero es que la presión del conducto pancreático, normalmente, es mayor que la presión a nivel del colédoco por lo cual es de esperar que el jugo pancreático fluya hacia los conductos biliares de forma más frecuente que la bilis hacia el conducto pancreático. En muchos de los casos el canal común es muy corto para permitir el flujo de bilis hacia el páncreas a través de un cálculo impactado a ese nivel y el último punto es el demostrado en estudios experimentales que la inyección de bilis en el conducto pancreático no es suficiente para iniciar un proceso pancreático hemorrágico, por lo que este reflujo puede considerarse fisiológico bajo condiciones normales y no llevar a cambios inflamatorios intrapancreáticos, y los episodios de pancreatitis deben ser el resultado de la combinación de los efectos de la migración de cálculos como son la hipertensión en el conducto biliar, la obstrucción temporal del conducto pancreático y el crecimiento bacteriano a nivel biliar. ⁽²⁸⁾

Hasta el 2% de los pacientes con MUPB asociado a dilatación quística de la vía biliar pueden presentarse con ruptura espontánea de la vía biliar con clínica de sépsis de origen abdominal y cuadro de abdomen agudo, debido a la fragilidad de la pared por la inflamación crónica, el incremento en la presión de los conductos por la obstrucción distal y el aumento de la presión intraabdominal. El sitio más frecuente de ruptura es en la unión del conducto cístico con el conducto biliar común por el bajo flujo a ese nivel. ⁽³¹⁾

5.5 Riesgo de carcinogénesis ^(25,34,42,51)

Una de las grandes preocupaciones en este grupo de pacientes es la incidencia elevada de neoplasia a nivel del tracto biliar. La lesión crónica del epitelio a nivel de los conductos biliares secundarios al reflujo de jugo pancreático induce cambios inflamatorios severos y cambios neoplásicos. La hiperplasia del epitelio vesicular inducida por el estasis de la bilis asociado al reflujo pancreático ha sido reportado como uno de los cambios patológicos característicos en este grupo de pacientes y considerando que el incremento en la proliferación celular se asocia con el desarrollo de tumores el epitelio a nivel de la vesícula en pacientes con MUPB puede ser considerado como un cambio premaligno a ese nivel. Otras de las preocupaciones es que incluso después del manejo quirúrgico, con lo cual se detiene el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el tracto biliar, los pacientes con MUPB aún tienen riesgo de desarrollar carcinoma en los conductos residuales, ya

sea en el extremo distal o proximal, y varios estudios han demostrado que los cambios de colecistitis crónica, secundarios al reflujo persistente de enzimas pancreáticas, son precursores de carcinoma de vesícula y que la papilotomía puede no ser efectiva en reducir el riesgo, ya que a pesar de aumentar el drenaje aún existe reflujo de enzimas pancreáticas lo cual perpetua el riesgo. ^(29,34)

La carcinogénesis descrita a nivel del tracto biliar en pacientes con MUPB es multifactorial y es un proceso patológico complejo asociado con mutaciones a nivel del oncogen K-ras y del gene supresor tumoral p53. El proceso patológico compromete la secuencia Hiperplasia-Displasia-Carcinoma, a diferencia de la secuencia descrita en la carcinogénesis *de novo* como Adenoma-Carcinoma, provocada por la inflamación crónica que es el resultado del reflujo del jugo pancreático hacia el tracto biliar. En la secuencia de eventos descrita en la MUPB sustancias citotóxicas, como la Lisolecitina, son formadas cuando la fosfolipasa A2 presente en el jugo pancreático se mezcla con la bilis y como resultado la inflamación crónica provoca ciclos repetidos de daño y cicatrización en la mucosa del epitelio biliar lo cual en conjuntos con mutaciones en el ADN lleva al desarrollo de neoplasias.

Niveles elevados de amilasa en la vesícula (163,131 +/- 222,9 UI/L) y en los conductos biliares (204,944 +/- 660,800 UI/L) han sido asociados con una incidencia del 37,9% de neoplasias del tracto biliar en paciente con MUPB sin dilatación asociada pero no existen datos concluyentes acerca de la relación de las neoplasias de la vía biliar con el nivel de amilasa en los conductos biliares.

La incidencia de Carcinoma de vesícula ha sido reportada 167,2 a 419,6 veces más elevada que en la población general, y el pico de incidencia ocurre 1 a 2 décadas antes. En pacientes adultos con MUPB la incidencia reportada es de 21,6% en pacientes con dilatación congénita de la vía biliar y en 42,4% de los pacientes sin dilatación asociada. La principal lesión en pacientes con dilatación de la vía biliar es Carcinoma de vesícula en 62,3% y Carcinoma de los conductos biliares en 32,1%, y en pacientes sin dilatación de la vía biliar la principal lesión es el Carcinoma de vesícula en 88,1% y Carcinoma de los conductos biliares en 7,3%. La incidencia de neoplasia en pacientes menores de 15 años es desconocida, sin embargo existe reportes de 7 neoplasias de los conductos biliares y un caso de neoplasia de vesícula con MUPB y dilatación congénita de la vía biliar y un caso de neoplasia a nivel de la vesícula en pacientes con MUPB sin dilatación. La edad a la cual los pacientes con MUPB y dilatación de la vía biliar están predispuestos a presentar neoplasias es de 60,1 +/- 10,4 años para carcinoma de vesícula y 52,0 +/- 15 años para neoplasias de los conductos

biliares, y de 58,6 +/- 9,6 años para carcinoma de vesícula y 63,3 +/- 6,8 años para neoplasias de los conductos biliares en los pacientes sin dilatación de la vía biliar. Es decir que en el grupo de pacientes con MUPB la edad de presentación de neoplasias es de 15 – 20 años antes que los individuos sin MUPB.

Respecto a las neoplasias pancreáticas no existen datos conclusivos, pero reportes de los grupos de trabajo describen 9 casos de lesiones neoplásicas reportados en Japón, 7 lesiones tumorales en los conductos biliares y 2 carcinomas de vesícula.

5.6 Tratamiento y pronóstico

No existen protocolos claros acerca del manejo quirúrgico que deben recibir los pacientes con MUPB, sin embargo, dado el aumento en el riesgo de desarrollar carcinoma en los conductos biliares se recomienda el manejo quirúrgico definitivo una vez se ha establecido el diagnóstico. La resección completa de los conductos biliares y la realización de hepaticoyeyunostomia es usualmente indicado en pacientes con MUPB y dilatación congénita de la vía biliar, sin embargo el manejo de pacientes sin dilatación es controversial. Es de crucial importancia que el jugo pancreático permanezca separado de la bilis para prevenir el desarrollo de neoplasias ⁽³⁶⁾.

En el caso de los pacientes sintomáticos, recién nacidos y lactantes, es recomendado realizar el manejo quirúrgico tan pronto como sea posible, mientras que en los asintomáticos se recomienda el seguimiento estricto y esperar entre 3 y 6 meses para evitar los riesgos y complicaciones quirúrgicas derivadas del pequeño tamaño de los conductos biliares. Remover la totalidad del conducto dilatado es el ideal pero no es realizado con todos los casos.

Según los reportes de la literatura y los grupos de estudio sólo el 2% de los pacientes pediátricos con MUPB permanecen asintomáticos, 53,7% de estos ya han presentado algún síntoma a la edad de 3 años y 92% a los 6 años.

Las recomendaciones respecto al manejo intraoperatorio también han sido descritas y se relacionan con el manejo de los tapones de proteínas (*protein plug*), el uso de la Colangiografía intraoperatoria (CIO) y el manejo de la dilatación de la vía biliar y las reconstrucciones propuestas.

Con respecto al manejo de los tapones de proteína muchos de los síntomas en este grupo de pacientes, como son el dolor abdominal, vómito, la ictericia y la hiperamilasemia, son debidos al incremento en la presión de los conductos pancreático y biliar resultado de la oclusión o la estenosis en algunos segmentos

por los tapones de proteína los cuales están presentes en por lo menos el 30% de los pacientes. En la mayoría de los casos los tapones se disuelven de forma espontánea, sin embargo en caso de permanecer ocluyendo debe realizarse algún tipo de drenaje biliar como son el drenaje transparietohepático, la exploración intraoperatoria de la vía biliar o el uso de procedimientos endoscópicos como la CPRE. La resección completa de los conductos biliares intrapancreáticos puede ayudar a evitar la formación post-operatoria de tapones que pueda llevar a la reaparición de síntomas. (Figura 17)



Figura 17. Exploración intraoperatoria de la vía biliar en paciente con MUPB y dilatación congénita asociada. Presencia de tapones de proteína en la vía biliar.

La estenosis relativa presente en los conductos biliares en ocasiones es difícil de detectar por los estudios previos como son la ultrasonografía abdominal, la TAC o la ColangiIRM por lo cual la CIO es la técnica más recomendada para el diagnóstico. Los tapones de proteína residuales son considerados como causa de pancreatitis post-operatoria, colangitis y la formación de cálculos pancreáticos, por lo que en este caso la CIO también es útil para descartar la persistencia antes del manejo quirúrgico definitivo. Por último la CIO también ha sido descrita para definir el nivel exacto de la resección y planear la reconstrucción del tracto biliar. (Figura 18)

El manejo quirúrgico en el grupo de pacientes con MUPB y dilatación congénita de la vía biliar debe incluir la resección de todo el conducto biliar extrahepático para remover todo el tejido que pueda ser susceptible de desarrollar neoplasias. La persistencia de estenosis a nivel de los conductos intrahepáticos puede favorecer el desarrollo de colestasis intrahepática, cálculos intrahepáticos y episodios de

colangitis. La anastomosis enterohepática debe ser lo suficientemente amplia para evitar estenosis y permitir el flujo adecuado de la bilis. La porción distal del Colédoco debe researse justo al nivel de la unión con el conducto pancreático para resear todo el tejido posible sin embargo, como en los casos de las dilataciones cilíndricas de la vía biliar, esta unión es difícil de definir.

Otro punto importante a considerar en los pacientes con MUPB y dilatación congénita de la vía biliar es la estenosis de los conductos biliares intrahepáticos, que puede ser de dos tipos la membranosa y la septal, la cual puede presentarse en 70 a 80% de los casos y el riesgo de formar litiasis biliar intrahepática se incrementa en este grupo de pacientes. Este tipo de estenosis se presentan de forma más frecuente a nivel del hilio hepático. Si la porción estenótica no puede ser reseada o se detecta un septum membranoso lo ideal es crear una anastomosis amplia por medio de una incisión a lo largo de la pared lateral del conducto sobre la porción estenótica.

En la actualidad no existe acuerdo sobre cuál es el método de elección para la reconstrucción del tracto biliar. Según lo reportado en la literatura actual la Hepaticoyeyunostomía con anastomosis en Y de Roux es el procedimiento más frecuentemente realizado, seguido por la Portoyeyunostomía con anastomosis en Y de Roux. La Hepaticoduodenostomía ha sido utilizada ampliamente dado que ofrece ciertas ventajas como son el uso de una sola anastomosis y la baja incidencia de íleo post-operatorio. La desventaja descrita, y por lo cual su aplicación ha venido en desuso, es la asociación con el desarrollo de colangitis y/o neoplasias en los conductos biliares resultado del reflujo de contenido duodenal hacia el tracto biliar, y el desarrollo de neoplasias gastritis y gastritis secundarias al reflujo de bilis hacia el estómago⁽³²⁾. La reconstrucción con anastomosis en Y de Roux también presenta el riesgo de desarrollar colestasis debido a motilidad insuficiente del asa de yeyuno ascendida.

En los pacientes con perforación del conducto biliar, la cual se favorece en pacientes con MUPB, el tratamiento consiste en realizar inicialmente la derivación biliar externa y posterior a la estabilización del paciente realizar la corrección definitiva con cualquiera de las cirugías utilizadas.

En pacientes con MUPB sin dilatación asociada de la vía biliar el tratamiento quirúrgico de elección consiste en la realización de colecistectomía profiláctica dado el riesgo asociado de Carcinoma a ese nivel por la función de almacenamiento y estasis de la bilis en ella. No hay recomendaciones, ni se ha logrado ningún tipo de consenso, sobre si en este grupo de pacientes es necesario

realizar la resección profiláctica de los conductos biliares extrahepáticos. Es importante recalcar el seguimiento a largo plazo en este grupo por el riesgo aumento de neoplasias, sin embargo en casos donde persistan los episodios de pancreatitis o colangitis posterior al manejo quirúrgico inicial la resección de los conductos biliares extrahepáticos debe ser considerada ^(43,52).

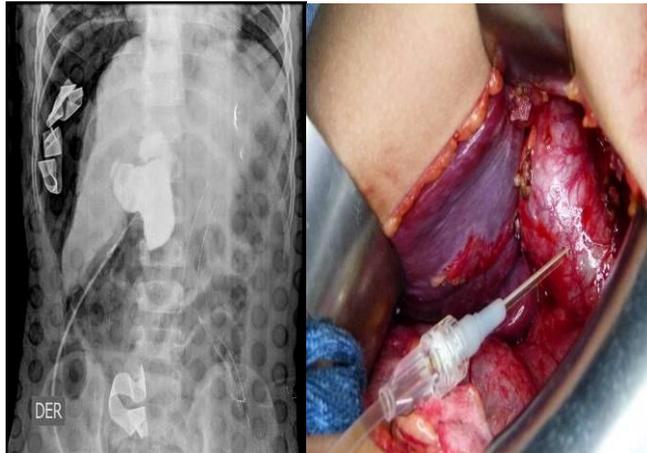


Figura 18. CIO en pacientes con MUPB y evidencia de Tapones de proteína

5.7 Complicaciones

Las complicaciones descritas en la resección del quiste incluyen el sangrado a nivel del sitio de resección, daño de los vasos a nivel del hilio hepático y lesión del conducto pancreático.

En los pacientes con historia de colangitis o pancreatitis, los vasos sanguíneos a nivel de la pared del quiste pueden dilatarse debido a la inflamación, y además de esto pueden formarse adherencias pericísticas lo cual aumenta el riesgo de sangrado en el sitio de resección del quiste. El riesgo de lesión a nivel del conducto pancreático existe por la falta de claridad a nivel de la unión biliopancreática por lo que la recomendación es el uso de imágenes diagnósticas como son la CIO, para confirmar el sitio de unión.

La incidencia de hepatolitis post-operatoria es en promedio del 10%, las medidas requeridas para evitar el desarrollo de esta complicación es realizar una anastomosis amplia por medio de una incisión a nivel del conducto hepático común y/o al nivel donde se identifique algún tipo de estenosis. En pacientes que desarrollen la complicación el manejo no es únicamente la extracción de los cálculos, también es importante identificar y aliviar el área de estenosis. Existen

varias opciones descritas como es la dilatación percutánea con un éxito reportado del 70 al 90% con el riesgo de reestenosis y opciones quirúrgicas como la hepatectomía en los casos en los cuales la estenosis es limitada a algunos de los lóbulos hepáticos.

El manejo de los cálculos intrapancreáticos difiere del manejo de la hepatolitiasis. La secreción pancreática puede ser retenida si el conducto biliar intrapancreático no es resecado durante el manejo inicial lo cual puede llevar a la formación de tapones de proteína. El tratamiento de estos cálculos consiste en la resección completa del quiste residual ya que esto es lo que favorece la litogénesis. Si no es posible la resección del quiste residual los cálculos deben removerse de forma endoscópica sin embargo al no eliminar la causa de la formación existe el riesgo necesitar nuevas intervenciones. La resección de la cabeza del páncreas debe considerarse en los casos en los cuales la resección del quiste o la extracción endoscópica no es posible en pacientes sintomáticos.

En el grupo de pacientes con MUPB los pacientes con dilatación asociada de la vía biliar presentan síntomas de forma más temprana lo cual facilita el diagnóstico en la infancia por lo que la incidencia de neoplasias es mayor en aquellos pacientes con MUPB sin dilatación asociada dado el diagnóstico más tardío por lo cual se asume que es peor el pronóstico en este grupo de pacientes.

6. CONCLUSIONES

La MUPB es una anomalía congénita poco frecuente, en la cual los conductos pancreático y biliar se unen fuera de la pared duodenal. Esta anomalía, la cual puede considerarse una variable anatómica y de la cual no se conoce su verdadera incidencia, se asocia de forma frecuente con la dilatación quística de la vía biliar y una incidencia más elevada de neoplasias a este nivel que en la población general, sin embargo no existe una clínica específica que permita sospechar la anomalía en otros grupos de pacientes por lo que puede decirse que el diagnóstico de MUPB se centra en el manejo de las complicaciones por lo que las recomendaciones actuales se centran en elevar la sospecha en aquellos pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda a repetición, Colangitis o Colelitiasis.

Los principios generales para el diagnóstico pueden dividirse en dos grandes categorías según la presencia o no de dilatación de la vía biliar. Los pacientes con MUPB y dilatación de la vía biliar frecuentemente son sintomáticos debutando con cuadros de dolor abdominal, ictericia y disfunción hepática por lo que la tasa de diagnóstico es alta en este grupo de pacientes. En contraste con este grupo está el grupo de pacientes con MUPB sin dilatación de la vía biliar quienes en pocas ocasiones son sintomáticos llevando a un diagnóstico generalmente tardío. El amplio uso de la Ultrasonografía abdominal ha aumentado la sospecha diagnóstica en pacientes con síntomas leves por los hallazgos inusuales del engrosamiento de la pared.

Las anomalías anatómicas a nivel de la región pancreatobiliar representan una de las principales causas de PAR por lo que el manejo endoscópico o quirúrgico puede beneficiar a este grupo de pacientes. La evidencia actual sugiere que la Colangiorensonancia es equivalente a la CPRE en término de la información que puede ser obtenida de esta y dada su naturaleza no invasiva debe ser el estudio de elección inicial para el diagnóstico de MUPB en población pediátrica.

Un punto crucial que debe tenerse en cuenta en todos estos pacientes, es que a pesar de ya haber recibido manejo quirúrgico, el seguimiento debe ser a largo plazo e incluso de por vida por el riesgo que existe de complicaciones tardías y la incidencia más elevada de neoplasias del tracto biliar. El manejo en pacientes con MUPB y dilatación congénita de la vía biliar el manejo es claro dado que todos los pacientes deben ser llevados a procedimiento quirúrgico una vez se realiza el diagnóstico para evitar las complicaciones y disminuir el riesgo de procesos neoplásicos, además en este grupo de pacientes el diagnóstico generalmente se

realiza de forma más temprana por que presentan mayor cantidad de síntomas. El manejo controversial se centra en el grupo de pacientes con MUPB sin dilatación de la vía biliar en los cuales no está claro cuál es el procedimiento de elección ya que realizar algún tipo de derivación biliodigestiva como manejo inicial no es considerado como la recomendación inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Srinath AI. Lowe ME. Pediatric Pancreatitis. *Pediatrics in Review*. 2013; 34(2): 79-90
2. Takuma K. Kamisawa T. Hara S. Tabata T. Kuruma S. Chiba K. *et al*. Etiology of recurrent acute pancreatitis, with special emphasis on pancreaticobiliary malformation. *Advances in Medical Science*. 2012; 57(2): 244–50.
3. Matsumoto Y. Fujii M. Itakura J. Matsuda M. Nobukawa B. Suda K. Recent advances in pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002; 9:45–54
4. Kamisawa, T. Anjiki, H. Egawa, N. Kurata, M. Honda, G. Tsuruta, K. Diagnosis and clinical implications of pancreatobiliary reflux. *World J Gastroenterol* 2008; 14(43): 6622-26
5. Takuma K. Kamisawa T. Tabata T. Hara S. Kuruma S. Inaba Y. *et al*. Importance of early diagnosis of pancreaticobiliary maljunction without biliary dilatation. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(26): 3409–14.
6. Skandalakis JE. Gray Stephen. Editores. *Embriology for Surgeons. The Embriological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies*. 2nd Edition. Williams & Wilkins. Baltimore. 1994
7. Sadler TW. *Langman Embriología Médica*. 10^a Edición. Editorial Medica Panamerica. Buenos Aires. 2008.
8. Keplinger KM. Bloomston M. *Anatomy and Embriology of the Biliary Tract*. *Surg Clin N Am*. 2014; 94: 203-17.
9. Moore K. Dalley Arthur. Editores. *Anatomía con orientación clínica*. 4ta Edición. Capítulo 2. Abdomen. Páginas. 177 – 337. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore. 2002.
10. Giannini E. Testa R. Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005; 172(3): 367–79.
11. Steer M. Pancreatic physiology and functional assessment. Chapter 3. En: Belghiti J. Büchler M. Chapman W. D'Angelica M. DeMatteo R. Hann L. Editores. *Blumgart's Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. Página 65–73. Elsevier. Philadelphia. 2012.

12. Lippi G. Valentino M. Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2012; 49 (1): 18–31
13. Kamisawa T. Ando H. Suyama M. Shimada M. Morine Y. Shimada H. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterolo*. 2012; 47: 731–59
14. Kamisawa T. Ando H. Yoshinori H. Fujii H. Koshinaga T. Urushihara N. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21: 159–61.
15. Babbit D. Starshk R. Clemett A. Choledochal cyst: A concept of etiology. *AJR*. 1973; 1: 57–62
16. Morine Y. Shimada M. Takamatsu H. Araida T. Endo I. Kubota M. *et al*. Clinical features of pancreatobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-wide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013; 20: 472–80.
17. Diao M. Li L. Cheng W. Congenital biliary dilatation may consist of 2 disease entities. *J Pediatr Surg*. 2011; 46: 1503–09.
18. Ono S. Fumino S. Iwai N. Diagnosis and treatment of Pancreaticobiliary Maljunction in Children. *Surg Today*. 2011; 41: 601–05.
19. Kamisawa T. Takuma K. Itokawa F. Itoi T. Endoscopic diagnosis of pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Endosc*. 2011; 3(1): 1–5.
20. Diaz Tobar C. El-Ashry A. Christein J. Mönkemüller K. Endoscopic repair of a massive postoperative pancreatic juice leak through the bile duct stump due to pancreatobiliary maljunction. *Endoscopy*. 2014; 46: E1–E2
21. Guo W. Huang S. Wang J. Sheng M. Fang L. Imaging findings in 75 pediatric patients with pancreaticobiliary maljunction: a retrospective case study. *Pediatr Surg Int*. 2012; 28: 983–88.
22. Kim, M. Han, S. Yoon, C. Kim, J. Oh, J. Chung, K. Yoo, H. Using MR Cholangiopancreatography to Reveal Anomalous Pancreaticobiliary Ductal Union in Infants and Children with Choledochal Cysts. *AJR* 2002; 179:209–14
23. Kamisawa T. Hondo G. Kurata M. Tokura M. Tsuruta K. Pancreatobiliary disorders associated with pancreaticobiliary maljunction. *Dig Surg*. 2010; 27: 100–4.

24. Matos C. Pezzullo M. Triantopoulou C. Pearls and pitfalls of Pancreatic Imaging. Capítulo 11. En. Gourtsoyiannis NC. Clinical MRI of the abdomen. Página. 255–78. Springer-Verlag. Berlin. 2011
25. Deng Y. Cheng N. Lin Y. Zhou R. Yang C. Jin Y. *et al.* Relationship between pancreaticobiliary maljunction and gallbladder carcinoma: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011; 10(6): 570–80.
26. Sultan Khuroo N. Sultan Khuroo M. Sultan Khuroo M. Anomalous pancreaticobiliary ductal union in tropical calcific pancreatitis. *JOP.* 2010; 11(1): 18–24
27. Yu Z. Zhang L. Fu J. Li J. Zhang Q. Chen F. Anomalous pancreaticobiliary junction: image analysis and treatment principles. *Hepatobiliary pancreat Dis Int.* 2004; 3(1). 136–39.
28. Kamisawa T. Okamoto A. Biliopancreatic and pancreatobiliary refluxes in cases with and without pancreaticobiliary maljunction: Diagnosis and clinical implications. *Digestion.* 2006; 73: 228–36.
29. Watanabe M. Midorikawa Y. Yamano T. Mushiake H. Fukuda N. Kirita T. *et al.* Carcinoma of the papilla of Vater following treatment of pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(48): 6126–28.
30. Singham J. Yoshida E. Scudamore C. Choledochal cysts. Part 1 of 3: Classification and pathogenesis. *J Can Chir.* 2009; 52(5): 434–40.
31. Singham J. Yoshida E. Scudamore C. Choledochal cysts. Part 2 of 3: Diagnosis. *J Can Chir.* 2009; 52(6): 506–11.
32. Singham J. Yoshida E. Scudamore C. Choledochal cysts. Part 3 of 3: Management. *J Can Chir.* 2010; 53(1): 51–6.
33. Yanagisawa S. Oue T. Odashima T. Kuda M. Tanabe Y. Yokomori K. Cholelithiasis and choledocholithiasis associated with anomalous junction of the cystic duct in a child. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: E17–E19.
34. Ali A. Blyhte A. Ford W. Chronic inflammatory changes seen in gallbladders of patients with pancreático-biliary malunion years after transduodenal sphincterotomy: is it a precursor for gallbladder carcinoma?. *Pediatr Surg Int.* 2008; 24: 1005–08

35. Fumino S. Iwai N. Deguchi E. Kimura O. Ono S. Shimadera S. Clinical significance of the confluence of the cystic duct in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 1319–23.
36. Kimura W. Congenital dilatation of the common bile duct and pancreaticobiliary maljunction – clinical implications. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 209-13.
37. Tanaka N. Ueno T. Takama Y. Fukuzawa M. Diagnosis and management of biliary cists malformations in neonates. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 2119–23.
38. Paris C. Bejjani J. Beaunoyer M. Ouimet A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is useful and safe in children. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 938–42.
39. Terui K. Yoshida H. Kouchi K. Hishiki T. Saito T. Mitsunaga T. *et al.* Endoscopic sphincterotomy is a useful preoperative management for refractory pancreatitis associated with pancreaticobiliary maljunction. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 495–99.
40. Durakbasa CU. Balik E. Yamaner S. Bulut T. Büyükuncu Y. Sökücü N. *et al.* Diagnostic and Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) in Children and Adolescents: Experience in a Single Institution. *Eur J Pediatr Surg.* 2008; 18: 241–44
41. Vegting IL. Tabbers MM. Taminiou JAJM. Aronson DC. Benninga MA. Rauws EAJ. Is Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Valuable and Safe in Children of All Ages?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48(1): 66-71
42. Ono S. Fumino S. Iwai N. Implications of intestinal metaplasia of the gallbladder in children with pancreaticobiliary maljunction. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 237-40
43. Ohuchida J. Chijiwa K. Hiyoshi M. Kobayashi K. Konomi H. Tanaka M. Long-term results of treatment for Pancreaticobiliary Maljunction without bile duct dilatation. *Arch Surg.* 2006; 141: 1066-70
44. Shimizu T. Suzuki R. Yamashiro Y. Segawa O. Yamataka A. Kuwatsuru R. Magnetic resonance Cholangiopancreatography in assessing the cause of Acute Pancreatitis in Children. *Pancreas.* 2001; 22(2): 196-99.

45. Hamada Y. Tanano A. Takada K. Watanabe K. Tokuhara K. Sato M. Magnetic resonance cholangiopancreatography on postoperative work-up in children with choledochal cysts. *Pediatr Surg Int.* 2004; 20: 43-6
46. Metcalfe MS. Wemyss-Holden SA. Maddern GJ. Management dilemmas with Choledochal Cysts. *Arch Surg.* 2003; 138: 333-39
47. Kim HJ. Kim MH. Lee SK. Seo DW. Kim YT. Lee DK. *et al.* Normal structure, variations, and anomalies of the pancreaticobiliary ducts of Koreans: a nationwide cooperative prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2002; 55(7): 889-96
48. Terui K. Hishiki T. Saito T. Sato Y. Takenouchi A. Saito E. *et al.* Pancreas divisum in pancreaticobiliary maljunction in children. *Pediatr Surg Int.* 2010; 26: 419-22
49. Sugiyama M. Atomi Y. Kuroda A. Pancreatic disorders associated with anomalous pancreaticobiliary junction. *Surgery.* 1999; 126(3): 492-97.
50. Hac S. Nalecz A. Dobosz M. Reszetow J. Dobrowolski S. Friess H. *et al.* Pancreatic Duct Diversity. *Pancreas.* 2009; 38(3): 318-21.
51. Funabiki T. Matsubara T. Miyakawa S. Ishihara S. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 159-69.
52. Ono Y. Kaneko K. Tainaka T. Sumida W. Ando H. Pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation in children: Distinction from Choledochal Cyst. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(5): 555-60
53. Kamisawa T. Takuma K. Anjiki H. Egawa N. Kurata M. Honda G. *et al.* Pancreaticobiliary maljunction. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2009; 7(11S): S84-88.
54. Kamisawa T. Suyama M. Fujita N. Maguchi H. Hanada K. Ikeda S. *et al.* Pancreaticobiliary reflux and the length of a common channel. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17; 865-70.
55. Kamisawa T. Okamoto A. Pancreatographic investigation of pancreatic duct system and pancreaticobiliary maljunction. *J Anat.* 2008; 212; 125-34.

56. Okada T. Sasaki F. Ueki S. Hirokata G. Okuyama K. Cho K. *et al.* Postnatal management for prenatally diagnosed Choledochal Cysts. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(7): 1055–58.
57. Okada A. Hasegawa T. Oguchi Y. Nakamura T. Recent advances in pathophysiology and surgical treatment of congenital dilatation of the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9; 342-51.
58. Sugai M. Ishido K. Endho M. Hada R. Munakata H. Sonographic demonstration of Wall thickness of the gallbladder in pediatric patients with pancreatico-biliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17; 345-48.
59. Yasuda H. Takada T. Kawarada Y. Nimura Y. Hirata K. Kimura Y. *et al.* Unusual cases of acute cholecystitis and colangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14; 98-113.