

Pancreatitis aguda recurrente, caso clínico

PAMELA ARGOLLO M.¹, CRISTIAN GARCÍA B.², PAUL R. HARRIS D.³

- Residente de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Departamento de Pediatría y Radiología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Departamentos de Pediatría. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Recurrent acute pancreatitis

Background: Recurrent acute pancreatitis (RAP) is defined as episodes of acute pancreatitis with complete clinical and anatomical resolution between each episode. The etiology is diverse in children (20-35% unknown). **Objective:** Analyze the etiology, diagnosis and most appropriate screening of RAP in children.

Case-report: A 9 year-old boy with 6 episodes of acute pancreatitis (AP); 4 of them required hospital admission. The study included a normal colangiopancreatography, normal basic immunologic and metabolic exams and negative genetic assessment of the cystic fibrosis' most common mutation. During the episodes of AP, 3 computed tomography images were obtained and showed AP in different degrees (Baltasar C and E). Genetic testing for hereditary pancreatitis was negative. Laparoscopic colecistectomy was performed.

Conclusion: RAP must be suspected in children with recurrent abdominal pain and elevated serum amylase-lipase concentration, in order to initiate an adequate evaluation.

Key words: recurrent pancreatitis, biliar lithiasis, hereditary pancreatitis).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (2): 169-175

RESUMEN

Introducción: La pancreatitis aguda recurrente (PAR) se define como episodios de pancreatitis aguda (PA) con resolución clínica y anatómica completa entre los episodios. Su etiología es heterogénea y en un 20-35% desconocida. **Objetivo:** Discutir el diagnóstico etiológico de PAR y el estudio más apropiado. **Caso Clínico:** Presentamos el caso de un niño de 9 años que presentó 6 episodios de pancreatitis aguda, cuatro de los cuales requirieron hospitalización. El estudio incluyó 3 estudios de tomografía computarizada de abdomen y pelvis, que mostraron hallazgos compatibles con PA en grado variable, colangiopancreatografía por resonancia magnética que no mostró hallazgos patológicos, estudio de bilis por sondeo duodenal positivo para cristales de bilirrubinato de calcio, estudio inmunológico y metabólico normal, test del sudor negativo y estudio de mutaciones para fibrosis quística negativo. Durante los episodios de PA, se realizaron 3 TAC abdominales que mostraron hallazgos compatibles con PA en grados variables (Baltasar C a E). Estudio genético para pancreatitis hereditaria fue negativo. Debido a nula respuesta con enzimas pancreáticas se realizó colecistectomía laparoscópica. **Conclusión:** La PAR, entidad poco frecuente en pediatría, debe sospecharse ante cuadros reiterados de dolor abdominal, asociados a elevación de amilasa y lipasa séricas, para iniciar estudio y manejo adecuado.

(Palabras clave: pancreatitis recurrente, litiasis biliar, pancreatitis hereditaria).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (2): 169-175

Trabajo recibido el 5 de enero de 2007, aceptado para publicación el 29 de marzo de 2007.

Correspondencia a:

Paul Harris D.

pharris@med.puc.cl

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es la inflamación aguda del páncreas, que también puede involucrar tejido peripancreático y órganos a distancia. Se caracteriza clínicamente por dolor abdominal y por elevación sérica de las enzimas pancreáticas^{1,2}. Aunque PA es una entidad considerada poco frecuente en pediatría, adquiere importancia debido a una morbi-mortalidad significativa³. En la mayoría de los casos, es de pronóstico leve (75-85%), con un proceso inflamatorio autolimitado y de resolución espontánea. De hecho, en pacientes con PA intersticial o de comportamiento clínico leve, la glándula retorna a la normalidad funcional e histológica en forma definitiva. Sin embargo, en algunos niños puede ser catastrófica (15-25%), desarrollando múltiples complicaciones, requiriendo hospitalizaciones prolongadas y con una tasa de mortalidad de 3-5%⁶. La patogénesis, no aclara da en detalle aún, corresponde a un proceso de autodigestión pancreática debido a la activación prematura de precursores enzimáticos digestivos dentro de la célula acinar, el sistema ductal o el espacio intersticial pancreático, asociado a estrés oxidativo, disminución de la microcirculación pancreática y liberación de citokinas inflamatorias⁴⁻⁶. La etiología de la PA en los niños es diversa, siendo el trauma abdominal el más frecuente de acuerdo a varias series extranjeras, seguido de la etiología idiopática, litiasis biliar y drogas^{4,5,7}.

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) se define como episodios recurrentes de PA con resolución clínica completa entre los cuadros y con recuperación completa del parénquima pancreático. Episodios recurrentes de PA pueden llevar a pancreatitis crónica, con daño estructural secuelar, y un factor de riesgo asociado de adenocarcinoma pancreático^{4,6}.

El objetivo de este trabajo fue discutir el diagnóstico etiológico de PAR en pediatría y el estudio más apropiado, para lo cual presentamos el caso de un niño con PAR.

Caso Clínico

Niño de 9 años 8 meses, con antecedente de obesidad (IPT: 139%, IMC: 23,5) y 6 episodios

de PA, de los cuales 2 se manejaron en forma ambulatoria. Primer a episodio a los 6 años. En relación a los 3 primeros episodios de PAR, se inició estudio etiológico en que destacó: ultrasonografía (US) abdominal con vesícula sin litiasis, vía biliar intra y extrahepática no dilatadas, colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) sin hallazgos patológicos, un estudio de bilis por sondeo duodenal negativo para cristales de colesterol o microlitiasis de colesterol, pero que mostró gránulos de bilirrubinato de calcio que podrían asociarse a cálculos pigmentarios en la vía biliar.

Estando asintomático, se inició el 4º episodio de PAR con un cuadro de una semana de evolución de dolor abdominal periumbilical, tipo cólico, asociado a vómitos, sin fiebre y con deposiciones normales. Se solicitaron exámenes: lipasa sérica de 7 548 U/l, amilasa sérica de 5 760 U/l, decidiéndose su hospitalización. Al ingreso el paciente se encontraba de buen aspecto general, bien hidratado y perfundido, sin tinte icterico en piel y mucosas, hemodinámicamente estable, con abdomen blando, depresible y levemente doloroso en epigastrio y región periumbilical. Entre los exámenes de laboratorio destacaron: Proteína C Reactiva 0, hematocrito 40,7%, recuento de leucocitos 19 800/mm³, con 76% de segmentados, sin desviación a la izquierda, velocidad de sedimentación de 6 mm/hr, calcio 8,8 mg/dl, nitrógeno ureico 13 mg/dl, glicemia 107 mg/dl, proteínas 7,1 mg/dl y colesterol de 116 mg/dl. Una tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis mostró aumento de tamaño difuso del páncreas asociado a aumento de la densidad del tejido adiposo peripancreático y presencia de múltiples colecciones líquidas, sin límites claros y sin zonas de necrosis, compatible con PA tipo Baltasar E, de acuerdo a la Clasificación de Baltasar-Ramson (figura 1). Por buenas condiciones generales del paciente, se decidió manejo médico y se inició nutrición parenteral, con buena tolerancia, controlando nueva TC de abdomen al tercer día de hospitalización, que mostró menor inflamación pancreática y disminución del tamaño de las colecciones. Evolucionó en forma satisfactoria, con disminución progresiva del dolor abdominal, sin embargo, al 7º día de hospitalización presentó fiebre hasta

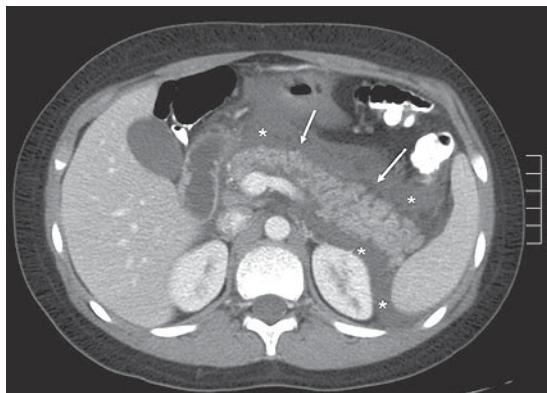


Figura 1. TC de abdomen, en un corte axial con uso de medio de contraste oral y endovenoso, muestra aumento de tamaño difuso, irregularidad y alteración de la estructura del páncreas (flechas), asociado a aumento de la densidad del tejido adiposo peripancreático (*) y colecciones líquidas (*), sin zonas de necrosis pancreática.

40 °C, con calofríos, vómitos y dolor abdominal perumbilical, por lo que se inició tratamiento antibiótico con metronidazol y ciprofloxacino. Se solicitó nueva TC abdominal que no mostró colecciones líquidas sugerentes de abscesos u otra anormalidad estructural. Se demostró infección del catéter percutáneo por *Staphylococcus aureus* multisensible. Se retiró el catéter y se añadió cloxacilina al esquema antibiótico inicial, que posteriormente fue cambiado por vancomicina con una respuesta favorable. Evolucionó hemodinámicamente estable, afebril, con desaparición del dolor abdominal y realimentándose por vía oral en forma progresiva a partir del 10º día de hospitalización. Los niveles de lipasa sérica fueron en disminución hasta normalizarse.

Con el paciente en condiciones clínicas estables, se completó el estudio etiológico con una evaluación inmunológica que fue normal (anti-DNA, ANCA, factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares e inmunoglobulinas séricas). Además se solicitó test del sudor que fue normal (32 mEq NaCl) y estudio de mutaciones para fibrosis quística que no mostró ninguna mutación dentro de las 29 mutaciones estudiadas. Se da de alta en buenas condiciones generales, asintomático y con último control de lipasa en 104 U/l.

Debido a antecedentes de PAR, ausencia

de etiología identificable y considerando riesgos, se decidió realizar una colecistectomía en forma electiva la cual se realiza por vía laparoscópica 45 días después del 4º episodio de PA, encontrándose una vesícula biliar distendida, sin litiasis, cuyo estudio histológico posterior fue normal.

Dos meses después de la colecistectomía profiláctica, presentó nuevo episodio de dolor abdominal inespecífico, localizado en epigastrio, sin irradiación y posteriormente vómitos biliosos y diarrea acuosa sin elementos patológicos. Sus enzimas pancreáticas se encontraron elevadas (amilasa: 230 U/l y lipasa: 496 U/l), por lo que se decidió su hospitalización, evolucionando en forma satisfactoria, con disminución del dolor, sin nuevos episodios de vómitos. Una vez estable y con lipasa sérica de 145 U/l, se dió de alta con tratamiento en base a enzimas pancreáticas (Creon®) en un intento de disminuir secreciones pancreáticas a través de una retroalimentación negativa al disminuir la secreción de secretina/CCK a nivel duodenal.

Después de su quinto episodio y estando asintomático, se efectuó CPRM, que no mostró alteraciones anatómicas de la vía biliar ni de los conductos pancreáticos, en especial no se demostraron evidencias de un páncreas divisum (figura 2).

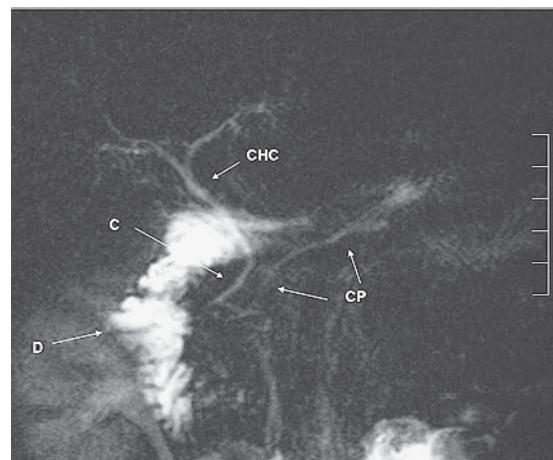


Figura 2. CPRM muestra vía biliar y conductos pancreáticos sin alteraciones morfológicas evidentes. CHC: conducto hepático común; C: coléodo; CP: conducto pancreático principal (Wirsung); D: duodeno.

Simultáneamente, como parte del estudio de PAR hereditaria y en ausencia de antecedentes familiares de PAR, se realizó análisis de mutaciones genéticas para los genes del tripsinógeno catiónico (PRSS1) y del inhibidor pancreático de tripsina (SPINK1), encontrándose una mutación en el exon 2 del PRSS1, hallazgo inusual sin un claro correlato clínico. El estudio de mutaciones en los padres fue normal (Dr. Volker Keim, Clínica Universitaria de Leipzig, Alemania).

Dos meses después, el niño presentó nuevo episodio de PAR consistente en dolor abdominal difuso tipo opresivo asociado a vómitos biliosos por lo que acudió a Servicio de Urgencia, se pesquisó elevación de enzimas pancreáticas con lipasa en 3 545 UI/ml y amilasa en 3 720 UI/ml y se hospitalizó. Ingresó hemodinámicamente estable, iniciándose alimentación por sonda nasoyeyunal, bien tolerado. Se toma TC abdominal de control al ingreso que mostró aumento de volumen de páncreas, sin signos de necrosis y líquido en regular cantidad peripancreático y perirrenal izquierdo, compatible con Baltasar D. TC abdominal de control con franca mejoría de los signos inflamatorios, con resolución de las colecciones y disminución del volumen del páncreas, sin áreas sugerentes de necrosis. Evolucionó estable, con disminución de la lipasa sérica y con re-alimentación por vía oral en forma progresiva.

Discusión

La PAR es una entidad aún más infrecuente que la PA y sus causas son diferentes¹⁻³. La etiología de la PA en los niños es diversa. El trauma abdominal es la causa más frecuente de PA de acuerdo a varias series (20-33%), seguido de la etiología idiopática (20-35%), litiasis biliar y drogas. Las causas infecciosas (*CMV, coxsackie B, varicela, Salmonella typhi, Campylobacter, etc.*), las causas congénitas, las causas secundarias a procedimientos invasivos de la papila (CPRE) y las causas metabólicas son menos frecuentes^{4,5,7}. En pediatría es importante destacar la fibrosis quística, el síndrome de Reye y las anomalías estructurales congénitas (páncreas divisum) en el estudio de un niño con PA¹⁻³.

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) se define como episodios de pancreatitis aguda con resolución clínica completa entre los cuadros y con recuperación completa del parénquima pancreático⁴. La PAR se puede dividir en 5 categorías que orientan a un diagnóstico definitivo. Estas son: la enfermedad inducida por drogas, la hipertrigliceridemia, las enfermedades ocultas de los conductos biliares o pancreáticos, la pancreatitis familiar (hereditaria) y la idiopática.

Si bien muchas drogas pueden causar pancreatitis (alrededor de 100), son pocas aquellas que realmente han probado causar pancreatitis en humanos. Estas son la azatioprina y la 6-mercaptopurina, las sulfonamidas, tiazidas, furosemida, estrógenos, tetraciclina endovenosa, ácido valproico y la pentamidina. En la mayoría de los casos, el desarrollo de PA no es dosis dependiente. La principal complicación de una PA en relación al uso de drogas, es la formación de pseudoquistes pancreáticos (PP)^{3,8,15}.

La hipertrigliceridemia es una de las causas de PAR que muchas veces no se pesquisa en forma adecuada. Los pacientes con PAR tienen niveles altos de triglicéridos en la sangre, con niveles de > 500 mg/dl, que pueden llegar incluso hasta por encima de 3 800 mg/dl.

Por otro lado, todo paciente con PAR debe ser evaluado con una CPRE o una CPRM, en búsqueda de enfermedades ocultas de los conductos biliares y pancreáticos, siendo la causa más frecuente la presencia de litiasis vesicular, seguida del páncreas divisum y la diskinesia biliar.

La pancreatitis familiar o hereditaria (PH) puede presentarse como cualquier tipo de pancreatitis y puede presentar todas las complicaciones de la pancreatitis alcohólica⁸. Es una enfermedad autosómica dominante cuyas manifestaciones clínicas típicas incluyen episodios recurrentes de PA que son indistinguibles de otras etiologías de PA y que habitualmente se inician en la infancia y pueden progresar hacia una pancreatitis crónica (PC) y/o cáncer pancreático. En el 60 a 80% de los casos existe una mutación en el gen catiónico del tripsinógeno (R122H, N29I), sin embargo, no se ha establecido una relación causa efecto para muchas de las mutaciones que están en activa identificación^{12,13}.

Finalmente, la pancreatitis idiopática se presenta en alrededor del 20-35% de pacientes con PAR, sin una causa identificable, sin embargo, muchos de estos niños podrían tener microlitiasis o mutaciones desconocidas^{8,15}.

El diagnóstico de la PAR es principalmente clínico, siendo el dolor abdominal el síntoma más importante (90-95%), seguido de los vómitos (38%) y distensión abdominal. La presencia de hematemesis, melena y diarrea son infrecuentes, y la presencia de fiebre, taquipnea, taquicardia e hipotensión dependerá de la severidad del cuadro y de la presencia de complicaciones^{6,8,15,16}. Dentro de los exámenes de laboratorio, la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y lipasa séricas orienta al diagnóstico, sin embargo, la elevación de estas enzimas no es característica de PA, ya que la amilasa también está presente en el árbol biliar, las glándulas salivales, el intestino delgado o las trompas de Falopio y cualquier alteración en estos órganos podría causar su elevación. Por otro lado la lipasa también se encuentra en la lengua, faringe, estómago y como una lipoproteína en la sangre. La tripsina sérica es la única enzima que es secretada solamente por el páncreas, por lo que su medición es muy característica de PA y PAR. Se mide por radioinmunoensayo, sin embargo, no está disponible en todos los laboratorios del mundo, por lo que no se considera como parte del estudio inicial de una PAR⁸. Se puede realizar un estudio genético a pacientes en quienes después de un amplio estudio, no se encuentra una causa de PAR. En menores de 16 años, se recomienda hacer el estudio genético si hay presencia de PA de etiología desconocida que requirió hospitalización o más de 2 episodios de PA de etiología desconocida, o la presencia de pancreatitis con un familiar portador de alguna de las mutaciones de PH, o dolor abdominal recurrente de etiología desconocida y PC de etiología desconocida. Por otro lado, la solicitud de estudio genético en mayores de 16 años, se recomienda en presencia de PAR idiopática o PC idiopática, o con historia familiar de pancreatitis en un familiar de primer o segundo grado¹².

En los últimos años muchos factores de riesgo genéticos para PC han sido identificados, siendo el de mayor riesgo la presencia de

mutaciones en el tripsinógeno catiónico (N29I y R122H). Las mutaciones en el inhibidor de la proteasa sérica (un importante inhibidor de la tripsina pancreática) han sido asociadas con PC idiopática y PC alcohólica^{13,14}.

Dentro del estudio por imágenes, la US puede ser útil en la evaluación inicial de estos pacientes, si bien puede ser normal en casos de PA. Si bien puede mostrar aumento de tamaño del páncreas y alteración de su estructura interna, su mayor rendimiento es en la detección y seguimiento de colecciones líquidas, pseudquistes^{3,6}. La TC de abdomen y pelvis permite una excelente demostración anatómica del páncreas y puede mostrar desde una inflamación leve del páncreas incluso sin elevación de enzimas pancreáticas. Debido a que en algunos casos la PAR es secundaria a una litiasis biliar oculta, se sugiere realizar examen de bilis o fluido duodenal en búsqueda de microcristales, o realizar estudio de imágenes en forma reiterada, como ocurrió con nuestro paciente.

En la evaluación pronóstica de PA se han utilizado los criterios clínicos de Ranson y los imagenológicos de Baltasar, que están validados en adultos. Actualmente, se ha agregado el llamado índice de severidad de Baltasar que evalúa en conjunto el grado de inflamación pancreática y el porcentaje de necrosis glandular, que se han evaluado también en Chile⁹.

La complicación más importante de PAR es el shock que se presenta durante las primeras 24 a 48 horas del inicio del cuadro y puede determinar la muerte del paciente si no se realiza un manejo precoz y adecuado. Dentro de otras complicaciones destaca la hipocalcemia, la ictericia, complicaciones pulmonares (atelectasias, derrame pleural), la falla renal, la sepsis, la necrosis del páncreas, los abscesos y los PP^{1,6}.

Dentro de la evolución natural de una PAR idiopática, se puede desarrollar una pancreatitis crónica o un cáncer pancreático, que en adultos constituye la cuarta causa de muerte en Estados Unidos. Cerca del 90% de los pacientes son diagnosticados en etapas irresecables, lo que destaca la importancia del estudio etiológico de la PAR incluyendo un estudio genético precoz.

La pancreatitis crónica se caracteriza por presencia de calcificaciones, dilatación de los conductos pancreáticos o histología típica de

PC. La progresión de una PC determinada genéticamente se realiza en 3 fases: una fase inicial, con síntomas que requieren hospitalización; una fase intermedia con incremento del riesgo de desarrollar calcificaciones pancreáticas, dilatación ductal y necesidad de cirugía; y una fase tardía con el desarrollo de diabetes. Esto es importante para poder diferenciarla de la progresión de la PC alcohólica, que tiene una progresión más rápida y es la causa principal de PC en adultos¹⁶.

El tratamiento de la PA dependerá de su gravedad. En la PA leve sólo se requiere reposo, ayuno, hidratación endovenosa, reemplazo electrolítico y analgesia. La aspiración por una sonda nasogástrica podría ser útil para disminuir los síntomas, pero no acorta el tiempo de la enfermedad. En las PA moderadas y graves, se necesita manejo en UCI para resuscitación adecuada en caso de shock hipovolémico, insuficiencia renal y falla respiratoria⁶.

El tratamiento de la PAR dependerá de la causa identificada. Si la causa de PAR es debido a drogas, la indicación será suspender la droga responsable y evitar los medicamentos químicamente similares. En caso de una diskinecia biliar, la presión elevada de los conductos biliares o pancreáticos se puede disminuir mediante el uso de bloqueadores de los canales de calcio, la esfinterectomía endoscópica o mediante cirugía. El tratamiento de la hipertrigliceridemia es disminuir la ingesta lipídica de la dieta, el ejercicio y el uso de medicamentos. Dentro de los medicamentos, se recomiendan el gemfibrozil, el clofibrato y el ácido nicotínico, habiéndose obtenido mejores resultados con el gemfibrozil¹⁰. Por otro lado, se han obtenido excelentes resultados en la prevención de PAR idiopática mediante la administración de enzimas pancreáticas en forma profiláctica, ya que disminuiría la frecuencia y severidad de los ataques de PAR idiopática, siendo las enzimas entéricas no recubiertas las que han suprimido efectivamente la secreción del páncreas, dándole reposo y controlando el dolor abdominal. El uso de un adyuvante como los antagonistas de los receptores tipo 2 de histamina o el omeprazol inhibe la secreción ácida y de esta manera limitan la destrucción de las enzimas entéricas recubiertas en el estómago⁷.

Los pacientes con PA presentan un metabolismo similar a los pacientes con sepsis ya que existe un estado hipermetabólico que requerirá de un soporte nutricional adecuado. La recomendación actual en pacientes que no han recibido alimentación por más de 7 a 10 días y que no presenten ileo es el inicio de la nutrición enteral a través de una sonda nasoyeyunal (distal al ángulo de Treitz), que debe controlarse radiológicamente en forma periódica para detectar una eventual migración. La nutrición parenteral total se reserva para pacientes que necesiten un aporte nutricional agresivo, en quienes no se logre un acceso enteral adecuado o que evolucionen de manera desfavorable con la nutrición enteral. El reinicio de la alimentación oral se realizará de acuerdo a los siguientes criterios: ausencia de dolor abdominal, reducción de los niveles de amilasa y lipasa séricos a niveles cercanos a lo normal, ausencia de complicaciones y resolución del ileo con retorno de ruidos hidroáreos².

En conclusión, sugerimos iniciar el estudio de PAR con una detallada historia clínica, seguimiento del paciente durante las crisis mediante la determinación de enzimas pancreáticas séricas y teniendo en cuenta las causas mencionadas de PAR. La TC de abdomen y pelvis es el estudio de imágenes inicial de elección y permite no sólo confirmar el diagnóstico de PA, sino también detectar sus complicaciones. La US es de utilidad en la detección y evolución de complicaciones, fundamentalmente de colecciones líquidas o pseudoquistes. La CPRM permite descartar anomalías congénitas de los conductos biliares o pancreáticos. Debe descartarse la ingesta de cualquier tipo de droga causante de PA, realizar un perfil bioquímico básico en forma seriada para descartar la hipertrigliceridemia, y estudiar mutaciones específicas de fibrosis quística. Además es importante determinar la necesidad de realizar estudio genético a pacientes que cumplen con alguno de los criterios validados a nivel internacional, lo que podría orientar a la progresión de una PAR. Existen algunos criterios que aun no han sido resueltos, como si los episodios de PAR son prevenibles y además la progresión a PC y si se debería ofrecer un tamizaje para la pesquisa de cáncer pancreático a pacientes con PH¹². Si

peso a un estudio extenso de la etiología no se encuentra la causa de la PAR se podrá deducir que se trata de una pancreatitis recurrente de causa idiopática.

Referencias

- 1.- *Harris P, Herrera JM*: Pancreatitis aguda grave. En Quiñones E., Ugazzi S., Smith T. eds. Bases de Pediatría Crítica. 3^a ed. Editorial Mediterráneo, Quito, Ecuador, 2001.
- 2.- *Gana JC, Harris P*: Nutrición del niño con pancreatitis aguda. En: Campo Miño Santiago eds. Fundamentos de Nutrición Clínica en Pediatría. Sociedad Ecuatoriana de Cuidado Intensivo Pediátrico. SECIP y Laboratorio Ordesa Editorial (IBSN 9978-43-780-0), Ecuador, 2004.
- 3.- *Vaca C, Harris P, Barriga F, et al*: Pancreatitis aguda grave y pseudoquiste pancreático por uso de drogas en niños. Presentación de tres casos clínicos y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2001; 3: 235-43.
- 4.- *Uretsky G, Goldschmidt M, James K*: Childhood pancreatitis. *Am Fam Physician* 1999; 59: 2507-15.
- 5.- *Benifla M, Weizman Z*: Acute Pancreatitis in Childhood: Analysis of Literature Data. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 169-72.
- 6.- *Grendell J*: Acute Pancreatitis. *Clin Perspect Gastroenterol* 2000; 327-33.
- 7.- *Baillie J*: Pancreas Divisum. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002; 73-6.
- 8.- *Phillip P*: Approach to the Patient with Acute Relapsing Pancreatitis. *Gastrointest Dis Today* 1994; 3: 8-15.
- 9.- *Schwaner J*: Pancreatitis aguda: Índice de severidad en TC. Evaluación de complicaciones y hospitalización. *Rev Chil Radiol* 2003; 4: 187-93.
- 10.- *Berger Z*: Heparina e insulina en el tratamiento de la pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. Experiencia en 5 casos. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1373-8.
- 11.- *Sanhueza R*: Pancreatitis aguda en el embarazo: a propósito de un caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69: 48-51.
- 12.- *Sweeney J*: Genetics of Pancreatic Disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002; 110-6.
- 13.- *Keim V*: Identification of patient with genetic risk factors of Pancreatitis: Impact on treatment and cancer prevention. *Clinical Reviews* 2003; 21: 346-50.
- 14.- *Keim V*: The course of Genetically Determined Chronic Pancreatitis. *J Pancreas* 2003; 4: 146-54.
- 15.- *Álvarez G*: Acute Pancreatitis in Childhood. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 40-8.
- 16.- *Tiao M*: Pancreatitis in Children: Clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J* 2003; 25: 162-8.