



Revista Chilena de Cirugía

ISSN: 0379-3893

editor@cirujanosdechile.cl

Sociedad de Cirujanos de Chile  
Chile

BELTRÁN S., MARCELO A.; JARAMILLO R., LUIS I.; LÓPEZ V., NELSON; MÉNDEZ P., PEDRO E.;  
OLIVA S., JUAN; PUJADO R., BLAZENKO; ÁVALOS L., E.US. MARILDE; CRUCES B., KARINA S.;  
GALLEGUILLOS O., REBECA; GODOY G., JEANETTE; LAFFERTE P., DANISA; CONTRERAS G.,  
MARIO; WILSON B., CHRISTIAN; GONZÁLEZ G., FRANCISCO; MARGULIS V., DAVID I.

Reflujo pancreatocobiliar en pacientes con coledocitis y sin coledocitis. Estudio comparativo

Revista Chilena de Cirugía, vol. 63, núm. 1, febrero, 2011, pp. 28-35

Sociedad de Cirujanos de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345531946005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

# Reflujo pancreatocobiliar en pacientes con colelitiasis y sin colelitiasis. Estudio comparativo\*

Drs. MARCELO A. BELTRÁN S.<sup>1,2</sup>, LUIS I. JARAMILLO R.<sup>1,2</sup>, NELSON LÓPEZ V.<sup>1</sup>, PEDRO E. MÉNDEZ P.<sup>1,2</sup>, JUAN OLIVA S.<sup>1,2</sup>, BLAZENKO PUJADO R.<sup>1</sup>, E.US. MARILDE ÁVALOS L.<sup>1</sup>, KARINA S. CRUCES B.<sup>1</sup>, REBECA GALLEGUILLLOS O.<sup>1</sup>, JEANETTE GODOY G.<sup>1</sup>, DANISA LAFFERTE P.<sup>1</sup>, Ints. MARIO CONTRERAS G.<sup>2</sup>, CHRISTIAN WILSON B.<sup>2</sup>, FRANCISCO GONZÁLEZ G.<sup>2</sup>, DAVID I. MARGULIS V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Hospital de la Serena.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte.  
La Serena, Chile.

## Abstract

### Pancreaticobiliary reflux in patients with cholelithiasis and without cholelithiasis. A comparative study

**Background.** Pancreaticobiliary reflux is a pathologic phenomenon occurring in patients with gallstones. However, the occurrence of pancreaticobiliary reflux has not been studied in patients without gallstones. The objective of this study was to measure the bile levels of amylase and lipase in patients without gallstones submitted to cholecystectomy as part of another surgical procedure, and to compare these values with patients submitted to cholecystectomy for gallstone disease. **Patients and Methods.** A prospective observational comparative study was designed. A sample of 136 consecutive patients was included. Amylase and lipase levels were measured in bile. Normal serum amylase levels at our institution are 28-100 U/L and for lipase are 13-60 U/L. There are no established normal levels for pancreatic enzymes in bile. However, we considered elevated the bile amylase and lipase levels whenever they were higher than normal plasma levels. **Results.** One-hundred three patients (76%) had gallstones and 33 (24%) had healthy gallbladders without gallstones. According to normal plasma levels for amylase and lipase, these enzymes in bile were elevated in 83.5% patients with gallstones, compared to elevated levels of amylase in 6% patients and lipase in 3% patients without gallstones. **Conclusions.** Pancreaticobiliary reflux is a common phenomenon in patients with gallstones and occurs sporadically in patients without gallstones.

**Key words:** Pancreaticobiliary reflux, gallstones, normal pancreaticobiliary junction, sphincter of Oddi.

## Resumen

**Introducción.** El reflujo pancreatocobiliar es un fenómeno patológico que ocurre en pacientes con colelitiasis. La ocurrencia de este fenómeno no ha sido estudiada en pacientes sin colelitiasis. El presente estudio tiene por objetivo medir los niveles de amilasa y lipasa en la bilis de pacientes sin colelitiasis, colecistectomizados como parte de otro procedimiento quirúrgico y comparar estos valores con pacientes colecistectomi-

\*Recibido el 3 de Mayo de 2010 y aceptado para publicación el 14 de Agosto de 2010.

Correspondencia: Dr. Marcelo A. Beltrán  
Manuel Antonio Caro 2629, Casilla 912. La Serena, Chile.  
beltran\_01@yahoo.com

zados por coledolitiasis. **Pacientes y Métodos.** Se diseñó un estudio observacional y comparativo. Una muestra de 136 pacientes consecutivos fue incluida. Se midieron los niveles de amilasa y lipasa en la bilis. En nuestra institución los valores normales para amilasa son 28-100 U/L y para lipasa 13-60 U/L. No se han establecido valores normales de enzimas pancreáticas en la bilis. Para efectos del presente estudio, se consideró como elevados los niveles biliares de amilasa y lipasa cuando fueron mayores a los valores plasmáticos normales. **Resultados.** 103 pacientes (76%) tenían coledolitiasis y 33 (24%) tenían vesículas normales sin cálculos. De acuerdo a los valores plasmáticos normales de amilasa y lipasa, estas enzimas se encontraron elevadas en 83,5% de los pacientes con coledolitiasis comparados con valores elevados de amilasa en 6% en pacientes sin coledolitiasis y de lipasa en 3% de estos pacientes. **Conclusiones.** El reflujo pancreaticobiliar es un fenómeno común en pacientes con coledolitiasis y ocurre esporádicamente en pacientes sin coledolitiasis.

**Palabras clave:** Reflujo pancreaticobiliar, coledolitiasis, unión pancreaticobiliar normal, esfínter de Oddi.

## Introducción

El reflujo pancreaticobiliar se asocia habitualmente a una unión pancreaticobiliar anómala, la que se define como la unión de los conductos pancreático y colédoco fuera de la pared duodenal formando un canal común largo, donde el mecanismo esfinteriano provisto por el esfínter de Oddi no existe y como consecuencia permite el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el tracto y vesícula biliar<sup>1,2</sup>. Recientemente, se ha demostrado que el reflujo pancreaticobiliar se puede producir en ausencia de una unión pancreaticobiliar anómala, en pacientes con unión pancreaticobiliar morfológicamente normal<sup>1-3</sup>. La importancia del reflujo pancreaticobiliar radica en que ha sido relacionado con el desarrollo de cambios preneoplásicos de la mucosa vesicular y con cáncer vesicular mediado por la inducción de cambios genéticos (mutaciones K-ras y sobre-expresión de p53)<sup>1-9</sup>. En un estudio previo encontramos una incidencia elevada de reflujo pancreaticobiliar en pacientes con patología biliar benigna y maligna, sugiriendo que la inflamación de la mucosa biliar producida por enzimas pancreáticas activas, como la amilasa y la lipasa, podría ser la causa de síntomas biliares, desarrollo de coledolitiasis, cambios preneoplásicos y finalmente cáncer de vesícula biliar<sup>3</sup>. La presencia de reflujo pancreaticobiliar no ha sido estudiada en pacientes sin coledolitiasis. Actualmente, no existen estudios publicados midiendo los niveles de amilasa y lipasa en pacientes con coledolitiasis comparándolos con pacientes sin coledolitiasis. Sobre la base de estudios previos, sugerimos que el reflujo pancreaticobiliar es un fenómeno patológico que se produce sólo en pacientes con coledolitiasis y que la ocurrencia de este reflujo en pacientes sin coledolitiasis es un fenómeno ocasional no patológico. Para probar esta hipótesis se diseñó el presente estudio. El objetivo fue la medición de los niveles de amilasa y lipasa en la bilis de pacientes colecistectomizados por coledolitiasis y en la bilis de pacientes sin coledolitiasis colecistectomizados como parte de otro procedimiento quirúrgico.

## Pacientes y Métodos

### *Diseño del estudio, criterios de inclusión, exclusión y tamaño de la muestra*

Se diseñó un estudio prospectivo observacional. Los criterios de inclusión fueron: pacientes programados para colecistectomía electiva por coledolitiasis, pacientes sin coledolitiasis programados para colecistectomía electiva como parte de otro procedimiento quirúrgico (se definieron pacientes sometidos a gastrectomía total por cáncer gástrico), todos tenían valores normales de amilasa, lipasa y pruebas de función hepática, medidos 24 horas antes de la cirugía; un tercer grupo de inclusión fueron pacientes que cumplieran estos criterios y tuviesen una colangiografía intraoperatoria normal. Se excluyeron pacientes de acuerdo a lo siguiente: colecistectomía programada por colecistitis aguda o el hallazgo de colecistitis aguda durante la operación, pancreatitis aguda o crónica, colédocolitiasis diagnosticada durante el período perioperatorio, valores preoperatorios anormales de amilasa, lipasa o pruebas de función hepática; y cualquier anomalía anatómica de la vía biliar evidenciada mediante colangiografía intraoperatoria. Las muestras de bilis fueron procesadas sólo en pacientes en quienes la bilis de la vesícula era clara y líquida. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con vesículas escleroatróficas, bilis oscura, espesa o pegajosa y pacientes sin bilis en la vesícula o con hidrops vesicular. De acuerdo al resultado histopatológico se excluyeron del análisis, pacientes con cambios displásicos de la mucosa vesicular o con cáncer de vesícula incidentalmente encontrado en la biopsia. Para los propósitos de este estudio se estimó necesaria una muestra 132 pacientes, la que tendría un poder de 80%, intervalos de confianza (IC) de 95%, error de 5%,  $\alpha = 0,01$  y  $p < 0,05$ . Consecuentemente, estudiamos una muestra compuesta por 136 pacientes consecutivos mayores de 15 años, quienes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

### Intervenciones y procedimientos

El día previo a la cirugía se tomaron muestras de sangre para medir los valores de la amilasa, lipasa y pruebas de función hepática. El procedimiento de la colecistectomía fue similar para pacientes con y sin colelitiasis. Antes de la disección del triángulo de Calot y antes de la ligadura del conducto cístico, se aspiraron 5 cc de bilis directamente de la vesícula. La muestra se guardó en un tubo estéril a temperatura ambiente (21° a 25°C) y posteriormente fue enviada para procesamiento dentro de las siguientes 2 horas. Las muestras fueron procesadas en nuestro laboratorio institucional por técnicos que desconocían absolutamente los detalles del estudio. La colangiografía intraoperatoria se realizó después de la toma de muestra de bilis.

### Definiciones y valores normales

Se definió como anomalía del árbol biliar a cualquier alteración de la anatomía normal. Los quistes de colédoco se clasificaron de acuerdo a la clasificación de Todani modificada por Lenriot et al<sup>10</sup>. La unión pancreatobiliar anómala se clasificó de acuerdo a Kimura et al<sup>11</sup>. En esta serie no se encontró ningún paciente con estas o cualquier otra anomalía anatómica. Los valores de amilasa y lipasa se midieron mediante el método colorimétrico utilizando un analizador automático Roche/Hitachi 917 (Mannheim, Germany). El rango normal de valores con este sistema para la amilasa sérica es 28-100 U/L y para lipasa 13-60 U/L. Aún cuando no se conocen o no se han establecido valores “normales” para enzimas pancreáticas en la bilis; y aunque no existe evidencia conocida de absorción, filtración o secreción de amilasa y lipasa a través del epitelio hepático, para los propósitos del análisis y reporte de los resultados de este estudio, se consideró como elevados los valores de lipasa y amilasa en bilis cuando fueron mayores a los valores normales de estas enzimas en plasma<sup>3</sup>.

### Estadística

Las variables categóricas se expresaron como proporciones y las continuas como promedio, desviación estándar y rango. Las comparaciones simples entre grupos se realizaron con el T-test. El análisis comparativo de la amilasa y lipasa entre ambos grupos se realizó con el análisis de varianza. Un valor de probabilidad < 0,05 fue considerado significativo. El análisis se realizó con el software SSPS versión 11.0 (Chicago, Ill, USA).

### Resultados

Un total de 136 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el estudio, de ellos 103 (76%) tenían colelitiasis y 33 (24%) tenían vesículas sanas. La mayoría de los pacientes con colelitiasis fueron mujeres (86%,  $p = 0,002$ ) y fueron menores que los pacientes con vesículas sanas (43,4 años y 55,4 años,  $p = 0,036$ ). El índice de masa corporal (IMC) fue similar en ambos grupos (24,8 kg/m<sup>2</sup> y 24,1 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,753$ ). Los pacientes con vesículas sanas fueron en general hombres (64%) y mayores que los pacientes con colelitiasis (Tabla 1). Los niveles de amilasa y lipasa se encontraban significativamente elevados en la mayoría de los pacientes con colelitiasis y casi no existían en pacientes con vesículas sanas (Tabla 2). De acuerdo con los valores séricos normales de amilasa y lipasa, estas enzimas en bilis se encontraron elevadas en 83,5% pacientes con colelitiasis, comparados con sólo 3% a 6% pacientes sin colelitiasis en los que se encontraron valores altos de lipasa y amilasa ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 3). La Figura 1 ilustra la diferencia entre los valores de amilasa y lipasa en pacientes con y sin colelitiasis; el rango de los Intervalos de Confianza (IC) 95% es menor y tiene una dispersión mínima en pacientes sin colelitiasis comparado con los pacientes con colelitiasis quienes tienen un rango mayor de IC 95% con una importante dispersión. Los histogramas

Tabla 1. Características clínicas

|   | Total                           | Colelitiasis                    | Vesículas sanas                 | p     |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| Pacientes (%)                               | 136 (100)                       | 103 (76)                        | 33 (24)                         | -     |
| Mujer / Hombre (%)                          | 101 (74) / 35 (26)              | 89 (86) / 14 (14)               | 12 (36) / 21 (64)               | 0,002 |
| Edad: Promedio DE $\pm$ (Años)              | 46,3 $\pm$ 13<br>(17 – 80)      | 43,4 $\pm$ 12,6<br>(17 – 74)    | 55,4 $\pm$ 10<br>(34 – 80)      | 0,036 |
| IMC: Promedio DE $\pm$ (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,6 $\pm$ 1,3<br>(19,1 – 33,8) | 24,8 $\pm$ 1,3<br>(19,1 – 33,8) | 24,1 $\pm$ 1,4<br>(22,5 – 27,3) | 0,753 |

DE: Desviación Estándar. IMC: Índice de Masa Corporal.

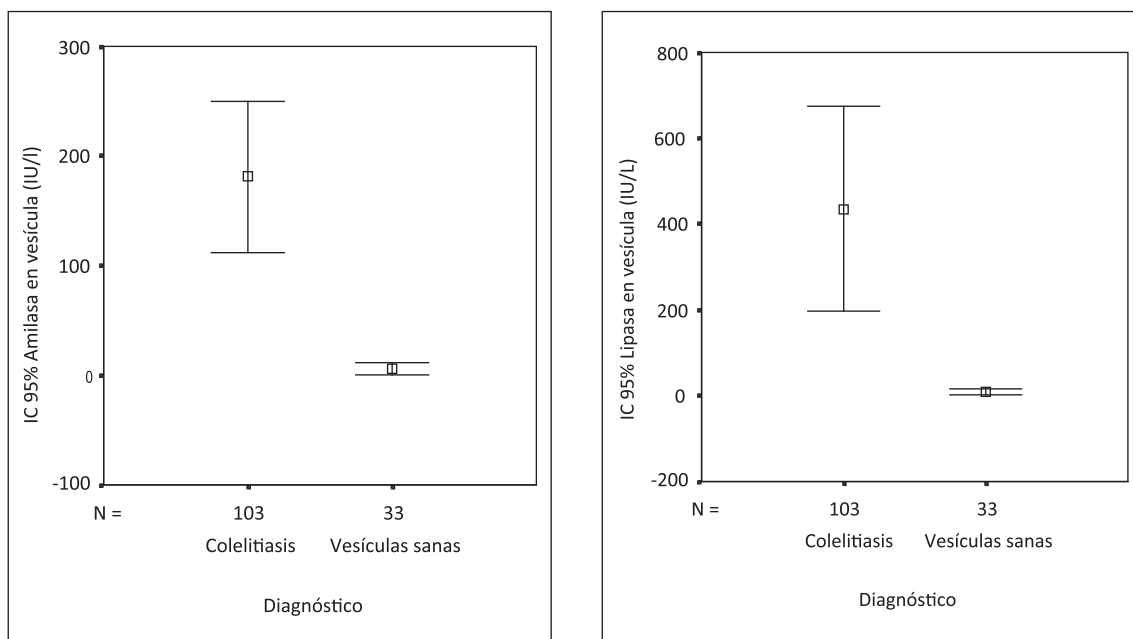
**Tabla 2. Comparación de los promedios de amilasa y lipasa**

|                            | Colelitiasis                  | Vesículas sanas            | IC 95%        | p     |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| Amilasa: Promedio $\pm$ DE | 181,2 $\pm$ 352<br>(3 – 2450) | 5,5 $\pm$ 16,4<br>(0 – 80) | 85,1 – 192    | 0,001 |
| Lipasa: Promedio $\pm$ DE  | 434,8 $\pm$ 1224 (10 – 8.460) | 9,5 $\pm$ 16,6<br>(0 – 71) | 148,6 – 514,7 | 0,048 |

IC: Intervalos de Confianza.

**Tabla 3. Valores de amilasa y lipasa por sobre el valor normal plasmático**

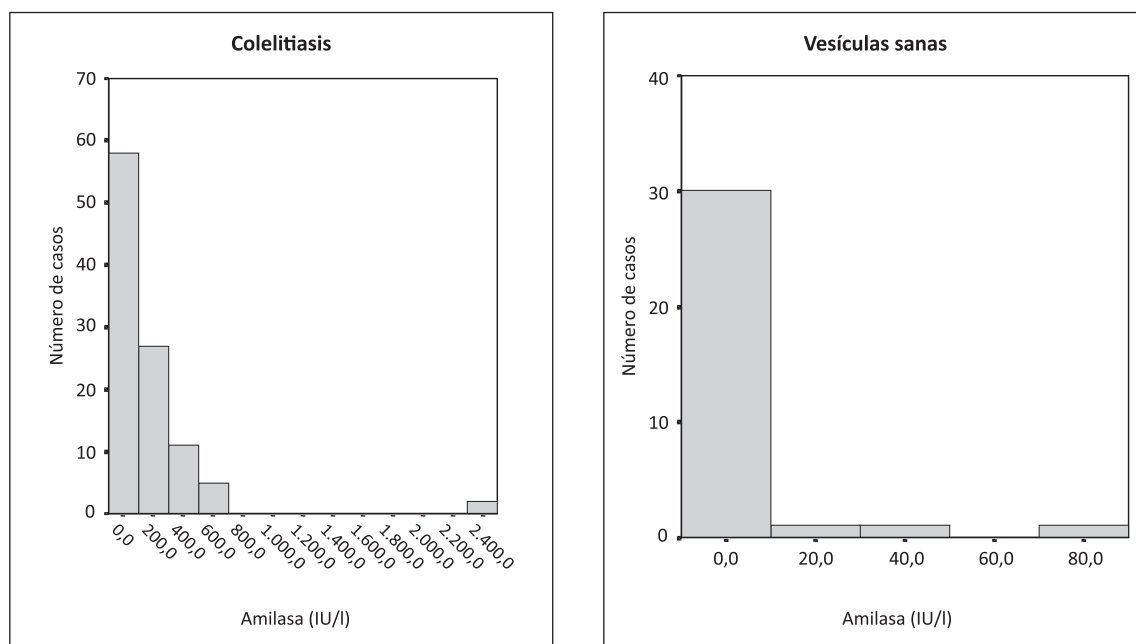
|                      | Total     | Colelitiasis | Vesículas sanas | p        |
|----------------------|-----------|--------------|-----------------|----------|
| Pacientes (%)        | 136 (100) | 103 (100)    | 33 (100)        | -        |
| Amilasa >100 U/L (%) | 88 (65)   | 86 (83,5)    | 2 (6)           | < 0,0001 |
| Lipasa > 60 U/L (%)  | 87 (64)   | 86 (83,5)    | 1 (3)           | < 0,0001 |

**Figura 1.** Barras de error (Intervalos de confianza 95%) comparando los valores de amilasa y lipasa entre pacientes con y sin colelitiasis. Los valores de amilasa y lipasa se encontraban significativamente elevados en pacientes con colelitiasis ( $p < 0,0001$ ) comparados con la mínima elevación de estas enzimas pancreáticas en pacientes sin colelitiasis.

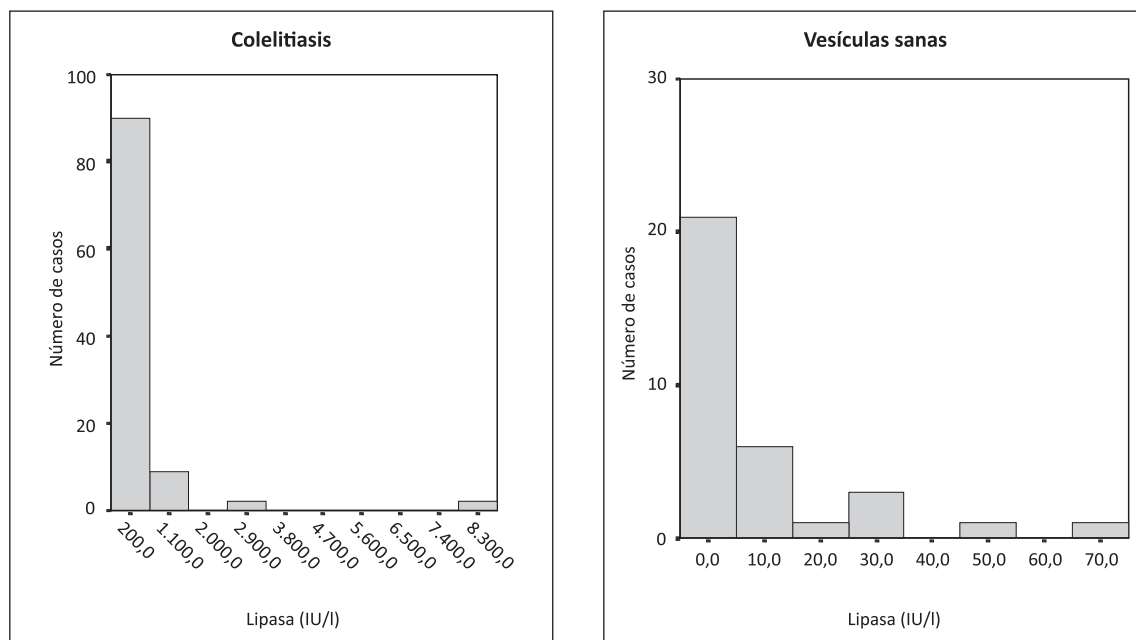
demuestran que aún cuando existe algo de reflujo de enzimas pancreáticas hacia las vesículas sanas, los valores de amilasa y lipasa en estos pacientes se encuentran mayormente dentro del rango normal de amilasa y lipasa sérica, comparados con los elevadísimos valores de estas enzimas en pacientes con cálculos (Figuras 2 y 3).

## Discusión

No existen publicaciones sobre reflujo de enzimas pancreáticas en pacientes sin colelitiasis, consecuentemente, la ocurrencia y la incidencia de este fenómeno en pacientes sin patología biliar es desconocido<sup>12</sup>; actualmente se acepta la ocurrencia



**Figura 2.** Histograma que demuestra las diferencias entre varios niveles de amilasa en las vesículas de pacientes con y sin coleditiass, 17 pacientes (16,5%) con coleditiass tenían valores de amilasa entre 3 IU/l y 100 IU/l. Otros 41 pacientes tenían valores de amilasa entre 101 IU/l y 200 IU/l, finalmente 5 pacientes tenían valores de amilasa entre 201 IU/l y 2450 IU/l. Los valores de amilasa en pacientes sin coleditiass se encontraban entre 0 IU/l and 20 IU/l en 30 pacientes (94%) y de ellos, 25 pacientes tenían un valor de 0 IU/l. Los otros 3 pacientes (6%) tenían los siguientes valores de amilasa: 27 IU/l, 43 IU/l y 80 IU/l.



**Figura 3.** Histograma que demuestra las diferencias entre varios niveles de lipasa en pacientes con y sin coleditiass, 91 pacientes (88,3%) con coleditiass tenían valores de lipasa entre 10 IU/l y 200 IU/l, de ellos 74 pacientes tenían valores por sobre 60 IU/l. Los otros 12 pacientes (11,7%) tenían valores de lipasa entre 201 IU/l y 8460 IU/l. Sólo 1 paciente sin coleditiass tenía un valor de lipasa mayor a 60 IU/l, los otros tenían valores de lipasa entre 0 IU/l y 52 IU/l, la mayoría de ellos (21 pacientes) tenían un valor de lipasa de 0 IU/l.

de reflujo pancreaticobiliar en pacientes con una unión pancreaticobiliar normal<sup>1-3,12-15</sup>. Muchos y diversos métodos se han utilizado para demostrar el reflujo pancreaticobiliar: colangiografía con estimulación de la secreción pancreática con secretina<sup>1</sup>; toma de muestras de bilis a través de colangiografía endoscópica retrógrada (CPER)<sup>2,5</sup>; toma de muestras de bilis directamente de la vesícula durante la colecistectomía<sup>3,13,14</sup>. De todos estos métodos, la toma de muestras de bilis, a través de CPER, es inadecuada para demostrar reflujo pancreaticobiliar debido a que para poder tomar la muestra el esfínter de Oddi debe, necesariamente, ser invadido, lo que potencialmente podría causar reflujo de enzimas pancreáticas hacia el árbol biliar invalidando el método. La inyección de secretina durante una colangiografía es un método indirecto para probar reflujo pancreaticobiliar y en pacientes que deben ser sometidos a cirugía, constituye un estudio innecesario. La toma de muestra directamente desde la vesícula biliar, durante la colecistectomía, es el método más adecuado actualmente disponible para la medición de enzimas pancreáticas en bilis vesicular. Mediante el uso de este método en este estudio encontramos una incidencia de reflujo pancreaticobiliar de 83,5% en pacientes con coledocolitiasis y una incidencia de 3% a 6% en pacientes sin coledocolitiasis; esta incidencia es similar a la incidencia de 66% a 87% reportada por Anderson et al<sup>13</sup>, y a la incidencia encontrada en nuestro estudio previo: 82,6% de reflujo pancreaticobiliar en pacientes con coledocolitiasis crónica litiasica, 87,5% en coledocolitiasis aguda y 100% en pacientes con coledocolitiasis y coledocolitiasis asociada, coledocolitiasis aguda alitiasica y cáncer de vesícula<sup>3</sup>. El hallazgo más importante del presente estudio es la ausencia de lipasa y amilasa en la bilis de pacientes sin coledocolitiasis, hallazgo que confirma nuestra hipótesis.

El reflujo de enzimas pancreáticas hacia hepatocolédoco y vesícula biliar induce inflamación crónica y aumento de la proliferación celular del epitelio biliar llevando a hiperplasia, metaplasia, colangiocarcinoma o cáncer de vesícula biliar<sup>1</sup>. La inflamación crónica de la mucosa vesicular por enzimas pancreáticas activas podría tener un rol en la génesis de los cálculos biliares<sup>3,13,16</sup>. La mucosa biliar crónicamente inflamada, modifica la bilis mediante la adición de proteínas totales como mucina y albúmina, las que aumentan el tiempo de nucleación llevando a la formación de barro biliar, microlitiasis y finalmente cálculos biliares<sup>17</sup>. Los cálculos producen abrasión mecánica de la mucosa e inflamación crónica<sup>18</sup>, lo que asociado a los cambios inflamatorios inducidos por las enzimas pancreáticas y a mutaciones genéticas del gen p53, mutaciones en el punto K-ras, inestabilidad de Bcl-2, actividad

de la telomerasa e inactivación del gen p16INK4/CDK2, puede resultar en la transformación maligna de la mucosa vesicular<sup>3,5,7,8,18-21</sup>.

El reflujo de enzimas pancreáticas hacia la vesícula puede ser un factor en el desarrollo de patología biliar litiasica en niños. Evidencia indirecta de esta afirmación se encuentra en la secreción directa de enzimas pancreáticas que ha sido demostrada en niños con páncreas heterotópico localizado en la pared de la vesícula biliar con actividad endocrina y exocrina, operados por coledocolitiasis sintomática<sup>16</sup>. Por lo tanto, en aquellos pacientes en los que el esfínter de Oddi no funciona apropiadamente o en pacientes con una unión pancreaticobiliar anómala por fuera de la pared duodenal donde no existe el esfínter de Oddi, el reflujo de enzimas pancreáticas podría ser la explicación de su sintomatología biliar<sup>22</sup>. Actualmente la única explicación plausible del reflujo pancreaticobiliar en pacientes con unión pancreaticobiliar normal es la existencia de una alteración en la función normal del esfínter de Oddi<sup>1,3,6,22-30</sup>. La disfunción del esfínter de Oddi se clasifica en dos categorías: estenosis y diskinesia. Alteraciones de la motilidad cíclica del esfínter de Oddi son la causa de dolor tipo cólico biliar en ausencia de cálculos u otra patología biliar<sup>28,30-33</sup>. Además, el espasmo intermitente del esfínter de Oddi, no relacionado al complejo migratorio mioeléctrico puede ser la causa del reflujo pancreaticobiliar<sup>3</sup>. Se ha demostrado en pacientes con sintomatología biliar y sin cálculos la presencia de alteraciones de la motilidad del árbol biliar<sup>34-36</sup>; las alteraciones de la motilidad vesicular que llevan a estasis biliar constituyen un factor de riesgo conocido para el desarrollo de coledocolitiasis. Sobre la base de esta evidencia, sugerimos que las alteraciones motoras del árbol biliar asociadas al reflujo de enzimas pancreáticas hacia la bilis podrían jugar un rol en la etiología de los cálculos biliares y del cáncer biliar, constituyendo diferentes estadios de una entidad patológica común. Esta hipótesis explica por qué en los pacientes sin coledocolitiasis no encontramos evidencia de reflujo pancreaticobiliar, excepto en unos pocos casos los que posiblemente representan episodios de reflujo pancreaticobiliar ocasional y no patológico.

## Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran que el reflujo pancreaticobiliar es un fenómeno común en pacientes con patología biliar crónica y se produce esporádicamente en pacientes sin coledocolitiasis. Por lo tanto, concluimos que el reflujo pancreaticobiliar es una condición patológica que se encuentra en pacientes con coledocolitiasis. El reflujo de enzimas



pancreáticas en pacientes sin colelitiasis representa un fenómeno esporádico.

## Referencias

1. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Tadokoro H, Sato N, Maehara T, et al. Occult pancreaticobiliary reflux in patients with a normal pancreaticobiliary junction. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:364-8.
2. Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, Takasawa O, et al. Amylase levels in bile in patients with a morphologically normal pancreaticobiliary ductal arrangement. *J Gastroenterol.* 2008;43:305-11.
3. Beltrán MA, Vracko J, Cumsille MA, Cruces KS, Almonacid J, Danilova T. Occult pancreaticobiliary reflux in gallbladder cancer and benign gallbladder diseases. *J Surg Oncol.* 2007;96:26-31.
4. Mizuno M, Kato T, Koyama K. An analysis of mutagens in the contents of the biliary tract in pancreaticobiliary maljunction. *Surg Today* 1996;26:597-602.
5. Ito T, Tsuchida A, Itokawa F, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, et al. Histologic and genetic analysis of the gallbladder in patients with occult pancreaticobiliary reflux. *Int J Mol Med.* 2005;15:425-430.
6. Sai JK, Suyama M, Nobukawa B, Kubokawa Y, Yokomizo K, Sato N. Precancerous mucosal changes in the gallbladder of patients with occult pancreaticobiliary reflux. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:264-8.
7. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y. A case of gallbladder carcinoma associated with pancreaticobiliary reflux in the absence of pancreaticobiliary maljunction: A hint for early diagnosis of gallbladder carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;28:4593-5.
8. Inagaki M, Goto J, Suzuki S, Ishizaki A, Tanno S, Kohgo Y, et al. Gallbladder carcinoma associated with occult pancreaticobiliary reflux in the absence of pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:529-33.
9. Sai JK, Suyama M, Nobukawa B, Kubokawa Y, Sato N. Severe dysplasia of the gallbladder associated with occult pancreaticobiliary reflux. *J Gastroenterol.* 2005;40:756-60.
10. Lenriot JP, Gigot JF, Segol P, Fagniez PL, Fingerhut A, Adloff M. Bile duct cysts in adults: A multi-institutional retrospective study. *Ann Surg.* 1998;228:159-66.
11. Kimura K, Ohto M, Ono T, Tsuchiya Y, Saisho H, Kawamura K, et al. Congenital cystic dilatation of the common bile duct: Relationships to anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Am J Roentgenol.* 1977;128:571-7.
12. McKee MD. Pancreaticobiliary reflux and gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2007;96:455-6.
13. Anderson MC, Hauman RL, Suriyapa C, Schiller WR. Pancreatic enzymes levels in bile of patients with extrahepatic biliary disease. *Am J Surg.* 1979;137:301-6.
14. Vracko J, Wiechel KL. Increased gallbladder trypsin in acute cholecystitis indicates functional disorder in the sphincter of Oddi and could make EPT a logical procedure. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13:308-13.
15. Itokawa F, Itoi T, Nakamura K, Sofuni A, Kakimi K, Moriyasu F, et al. Assessment of occult pancreaticobiliary reflux in patients with pancreaticobiliary disease by ERCP. *J Gastroenterol.* 2004;39:988-94.
16. Beltrán MA, Barria C. Heterotopic pancreas in the gallbladder—The importance of an uncommon condition. *Pancreas* 2007;34:488-91.
17. Ko CW, Schulte SJ, Lee SP. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa. *Clin Gastroenterology Hepatol.* 2005;3:672-8.
18. Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gallbladder—The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbecks Arch Surg.* 2001;386:224-9.
19. Chao TC, Wang CS, Jan YY, Chen HM, Chen MF. Carcinogenesis in the biliary system associated with APDJ. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:218-22.
20. Masumoto Y, Fujii H, Itakura J, Matsuda M, Yang Y, Nobukawa B, et al. Pancreaticobiliary maljunction: Pathophysiological and clinical aspects and the impact in biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388:122-31.
21. Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, Ishihara S. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394:159-69.
22. Cicala M, Habib FI, Fiocca F, Pallotta N, Corazziari E. Increased sphincter of Oddi basal pressure in patients affected by gallstone disease: A role for biliary stasis and colicky pain? *Gut* 2001;48:414-7.
23. Tanaka M, Ikeda S, Kawakami K, Nakayama F. The presence of a positive pressure gradient from pancreatic to choledochal cyst demonstrated by duodenoscopic micro-transducer manometry: Clue to pancreaticobiliary reflux. *Endoscopy* 1982;14:45-7.
24. Vracko J, Markovic S, Wiechel KL. Conservative treatment versus endoscopic sphincterotomy in the management of acute cholecystitis in elderly patients at surgical risk. *Endoscopy* 2006;38:773-8.
25. Vracko J, Zemva Z, Pegan V, Wiechel KL. Sphincter of Oddi function studied by radioimmunoassay of biliary trypsin in patients with bile duct stones and in controls. *Surg Endosc.* 1994;8:389-92.
26. Vracko J, Wiechel KL. Trypsin level in gallbladder bile and ductitis and width of the cystic duct. *Hepatogastroenterology* 2000;47:115-20.
27. Hjorth E. Contributions to the knowledge of pancreatic reflux as a factor in chronic affections of the gallbladder. *Acta Chir Scand.* 1947;96:12-29.
28. Tzovaras G, Rowlands BJ. Diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction and other functional



- biliary disorders. *Br J Surg.* 1998;85:588-95.
29. Eversman D, Fogel EL, Rusche M, Sherman S, Lehman GA. Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:637-41.
30. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: Part I, presentations with "objective" biliary findings (Types I and II). *Gastrointest Endosc.* 2004;59:525-34.
31. Prajapati DN, Hogan WJ. Diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterol Clin N Am.* 2003;32:601-18.
32. Yokohata K, Tanaka M. Cyclic motility of the sphincter of Oddi. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:178-82.
33. Tanaka M. Advances in research and clinical practice in motor disorders of the sphincter of Oddi. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9:564-8.
34. Canfield AJ, Hetz SP, Schriver JP, Servis HT, Hovenga TL, Cirangle PT, et al. Biliary dyskinesia: A study of more than 200 patients and review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:443-8.
35. Amaral J, Xiao ZL, Chen Q, Yu P, Biancani P, Behar J. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology* 2001;120:506-11.
36. Chen PF, Nimeri A, Pham QH, Yuh JN, Gusz JR, Chung RS. The clinical diagnosis of chronic acalculous cholecystitis. *Surgery* 2001;130:578-83.