

# Análisis descriptivo de un grupo de enfermos con pancreatitis aguda recidivante

De León E<sup>1</sup>, Chávez N<sup>1</sup>, Campuzano-Fernández M<sup>2</sup>, Chan-Núñez C<sup>2</sup>, Ramírez-Luna MA<sup>2</sup>, Uscanga L<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Endoscopy. Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup> Department of Gastroenterology. Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico.

**Correspondencia:** Dr. Luis Uscanga. Dirección de Enseñanza Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga Núm.15. C.P. 14000. Tlalpan, México, D.F. Tel: 55-73-12-00, exts. 2304, 2311. Correo electrónico: uscanga@prodigy.net.mx

Fecha recibido: 12 mayo 2008 • Fecha aprobado: 17 julio 2008

## Resumen

**Antecedentes:** La pancreatitis aguda recidivante (PAR), representa un reto de diagnóstico y tratamiento. Su frecuencia real es difícil de conocer. Algunos autores han informado cuadros recidivantes en 25-60% de los casos de pancreatitis aguda (PA). En la mayoría, la etiología es litiasis biliar no tratada o el consumo recurrente de alcohol. La información que tenemos sobre la PAR en nuestro medio es escasa.

**Objetivo:** Analizar las características clínicas y evolución de grupo de pacientes con diagnóstico de PAR.

**Métodos:** Se revisó el expediente clínico de todos los enfermos con diagnóstico de PA durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2005. Se consideró PAR cuando existieron dos o más episodios de PA documentados en el Instituto. En todos los casos se analizaron datos demográficos y clínicos, exámenes de laboratorio, estudios de gabinete, tratamiento y evolución clínica hasta su última visita.

**Resultados:** Durante el periodo analizado se estableció el diagnóstico de PA en 406 enfermos. Cuarenta tuvieron PAR (9.8%). La edad varió entre 13 y 63 años ( $X = 32$  años) y la mayoría (72.5%) fueron hombres. En promedio, cada sujeto presentó 3.5 episodios de pancreatitis (2-14). La causa más frecuente fue hipertrigliceridemia ( $n = 15$ ),

## Abstract

**Background:** Recurrent acute pancreatitis (RAP) represents a diagnostic and treatment challenge. Although its real frequency is difficult to establish some works have reported 25-60% prevalence. In most, the etiology is recurrent biliary stones untreated or consumption of alcohol. The information we have about the RAP in our midst is scarce.

**Aim:** To review the clinical characteristics and follow-up of a group of patients with RAP.

**Methods:** Clinical charts of all patients with AP admitted to our Institute from January 1, 1995 to December 31, 2005 were reviewed. The diagnosis of RAP was established when two or more episodes of AP were documented. In each case clinical, biochemical, imaging, treatment and follow-up until the last visit to our hospital was analyzed.

**Results:** The diagnosis of AP was established in 406 patients. Forty of them had RAP (9.8%). Mean age was 32 years old (13-63). The majority was male (72.5%). A mean of 3.5 episodes of AP was presented for each subject (2-14). High levels of triglycerides ( $n = 15$ ), alcoholism ( $n = 11$ ) and gallstones ( $n = 8$ ) were the most frequent cause of RAP. In some cases more than one factor was presented. In 5 of the 15 subjects with RAP due to hypertriglyceridemia other causes

seguida por el consumo de alcohol ( $n = 11$ ) y la litiasis biliar ( $n = 8$ ). En varios casos existió más de una causa que pudiera explicar la recurrencia. En cinco de los 15 sujetos con hipertrigliceridemia se encontraron otras alteraciones (dos con alcoholismo, dos con pancreatitis crónica y uno con litiasis biliar). En tres casos atribuidos al alcoholismo, se detectó litiasis biliar y fueron operados, dos no han vuelto a tener pancreatitis, pero uno ha presentado cuatro eventos después de la colecistectomía. Cuatro de los ocho con PAR de origen biliar han tenido nuevos cuadros después de una colecistectomía: dos por hipertrigliceridemia y en dos se diagnosticó pancreatitis crónica por ultrasonido endoscópico o resonancia magnética nuclear. La mortalidad global fue de 5% ( $n = 2$ ).

**Conclusiones:** Esta serie representa probablemente el primer análisis que existe sobre PAR en México. La frecuencia encontrada fue de 9% y las causas más comunes fueron la hipertrigliceridemia, el consumo crónico de alcohol y la litiasis biliar.

of AP were identified (two alcohol consumption, two idiopathic chronic pancreatitis and one gallstone disease). In three patients with RAP supposedly secondary to alcohol, gallstone disease was diagnosed during the follow-up. All of them were operated on. One has had four events of AP after the cholecistectomy. Four of the 8 subjects submitted to cholecistectomy for RAP associated to gallstone disease have had new episodes of AP: 2 for triglycerides and in two a chronic pancreatitis was diagnosed by endoscopic ultrasound or MRI. Two patients died (5%).

**Conclusions:** This series represents probably the first analysis that exists on PAR in Mexico. The frequency found was 9% and the most common causes were hypertriglyceridemia, chronic alcohol consumption and gallstones.

## Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad frecuente. En Estados Unidos de Norte América afecta aproximadamente a 80,000 personas/año con una incidencia estimada de 10 a 46 casos por 100,000 personas/año. En la mayoría de las ocasiones (75-85%) se presenta con cuadros leves que tienen una mortalidad baja (< 1%). Las formas graves, generalmente necróticas (15-25%), presentan una mortalidad que varía entre 10 y 24%.<sup>1-3</sup>

En 80% de los casos la causa asociada a la PA es litiasis biliar o el consumo exagerado de alcohol. Otras menos frecuentes son las alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia e hipercalcemia), las infecciones o el uso de medicamentos.<sup>4,5</sup> En un porcentaje no despreciable de casos (10-40%) no es posible identificar una enfermedad asociada y se clasifica como pancreatitis idiopática.<sup>6,7</sup>

Diversos estudios han demostrado que después de utilizar métodos especiales de diagnóstico es posible, aun en este grupo, establecer la etiología en más de 80% de las ocasiones.<sup>8</sup> En estos casos las alteraciones asociadas han sido: litiasis biliar de pequeños elementos (microlitiasis, cristales

de colesterol o concreciones de pigmentos), disfunción del esfínter de Oddi o alteraciones del conducto pancreático principal.<sup>6</sup> Cuando la PA se presenta en forma repetida se clasifica como recidivante (PAR) y en general se asocia con las mismas causas y su frecuencia varía entre 25 y 60%.<sup>9-12</sup>

Desde el punto de vista práctico es muy importante establecer el origen de la pancreatitis ya que, si ésta no se trata adecuadamente existe la posibilidad de cuadros recidivantes. Pelli y cols., informaron cuadros repetidos de pancreatitis en 46% de 2,678 sujetos alcohólicos.<sup>13</sup> Estos datos son relevantes considerando que antes de la colecistectomía programada, la causa más común de PAR era la litiasis biliar.<sup>14-17</sup> La información que tenemos sobre la PAR en nuestro medio es limitada. El objetivo de este trabajo fue analizar las características clínicas, los exámenes de laboratorio y gabinete, el tratamiento y la evolución de un grupo de pacientes con diagnóstico de PAR.

## Material y métodos

Se revisó el expediente clínico de todos los enfermos con diagnóstico de PA durante el periodo

comprendido entre el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2005. El diagnóstico de PA se estableció cuando se presentaron al menos dos de los siguientes criterios: 1) dolor abdominal sugerente, 2) elevación de enzimas pancreáticas tres veces por arriba de los valores de referencia y/o 3) confirmación por métodos de imagen (ultrasonido o tomografía axial computarizada).

Se consideró PAR cuando existieron dos o más episodios de pancreatitis documentados en el Instituto.

Se excluyeron todos los casos con PAR de etiología previamente establecida, los que tuvieron cambios claros de pancreatitis crónica o los intervenidos quirúrgicamente antes de su admisión al Instituto.

En todos los casos se analizaron datos demográficos y clínicos, exámenes de laboratorio, estudios de gabinete, el tratamiento y la evolución clínica hasta su última visita. La gravedad se evaluó en el primer episodio de PA documentado en el Instituto utilizando los criterios de Ranson y APACHE-II. Los hallazgos de la tomografía computarizada de abdomen fueron interpretados de acuerdo con la clasificación de Balthazar y cols.<sup>18</sup>

## Resultados

Durante el periodo analizado se estableció el diagnóstico de PA en 406 enfermos. Cuarenta tuvieron dos o más episodios y fueron clasificados como PAR (9.8%). En este grupo, la edad promedio fue de 32 años (rango 13-63 años). Veintinueve fueron hombres (72.5%). Cada sujeto presentó en promedio 3.5 episodios de pancreatitis y la frecuencia fue disminuyendo a lo largo del tiempo (rango 2-14) (**figura 1**). Cuatro tenían el antecedente de colecistectomía por litiasis biliar sintomática y dos una cirugía por complicaciones atribuibles a la pancreatitis.

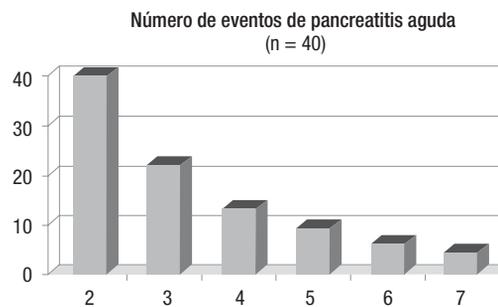
De acuerdo con los criterios de Ranson y/o APACHE II, 36 enfermos presentaron pancreatitis aguda leve y cuatro tuvieron una PA grave. Dos de éstos fueron clasificados como leves de acuerdo con los criterios de Ranson, pero graves por los de APACHE-II. Uno cursó sin complicaciones (PA leve) y el otro presentó insuficiencia orgánica (PA grave).

## Hallazgos de imagen

Se informan los resultados de los estudios de imagen realizados durante el primer episodio de PA

**Figura 1.**

El número de episodios de pancreatitis aguda fue disminuyendo a lo largo del tiempo. Dos enfermos tuvieron más de cuatro cuadros. Uno correspondió a un sujeto con hipertrigliceridemia y el otro tenía un páncreas *divisum* y no aceptó tratamiento quirúrgico. Los casos con cuatro o más brotes fueron alcohólicos o sujetos con hiperlipidemia.



diagnosticado en el Instituto. Otros, efectuados durante la evolución, fueron los que justificaron medidas terapéuticas o establecieron un diagnóstico definitivo.

Se practicó ultrasonido abdominal en 27 ocasiones: en 17 se informó como normal, seis tuvieron litiasis biliar (cálculos o lodo biliar) y cuatro presentaron crecimiento difuso del páncreas.

En 23 pacientes se realizó TAC: seis fueron informadas como normales (Balthazar A), en cuatro se encontró aumento difuso o focal del páncreas (Balthazar B), uno presentaba cambios inflamatorios peripancreáticos (Balthazar C) y ocho acúmulos de líquido único (Balthazar D) o múltiples (Balthazar E). En tres casos se observó aumento del tamaño de la cabeza del páncreas y en otro se apreció aumento en cuerpo y cola.

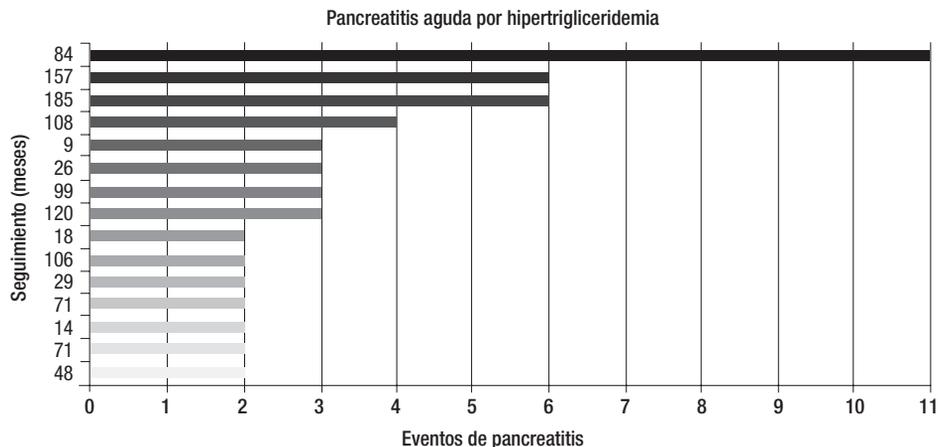
En cinco enfermos se realizó colangiopancreatografía retrógrada. Dos de ellos recibieron una esfinterotomía por el hallazgo de cristales de colesterol en un frotis de bilis. Un caso correspondió a páncreas *divisum*, en otro fue imposible canular el Ámpula de Vater y en otro el estudio fue reportado como normal.

## Enfermedades asociadas

En 15 casos se demostró elevación de triglicéridos, dos de éstos también ingerían alcohol, uno

**Figura 2.**

Cada barra representa a un enfermo y el número corresponde a los meses de seguimiento hasta la última consulta. En dos casos (18 y 185) se estableció el diagnóstico de pancreatitis crónica (resonancia magnética y ultrasonido endoscópico, respectivamente). En un enfermo se diagnosticó litiasis biliar en un ultrasonido de seguimiento y fue operado durante su tercer episodio de pancreatitis (9). Otros dos enfermos (108 y 120) admitieron consumo exagerado de alcohol. Los cuadros recidivantes se han asociado a suspensión temporal del tratamiento específico para la trigliceridemia.



ha presentado cuatro episodios de pancreatitis y el otro tres. En otros dos enfermos se estableció el diagnóstico de pancreatitis crónica: en uno, después del segundo episodio (pancreatografía por resonancia magnética nuclear) y en el otro después del sexto (ultrasonido endoscópico). En un caso se encontró litiasis biliar durante el tercer cuadro de pancreatitis y fue llevado a una colecistectomía. No ha vuelto a tener pancreatitis. La evolución del resto de los enfermos se muestra en la **figura 2**.

En 11 casos se documentó una ingesta exagerada de alcohol. Durante la evolución se encontró litiasis biliar en tres (2 microlitiasis) y fueron llevados a colecistectomía. Dos no han vuelto a tener pancreatitis mientras que uno ha presentado cuatro eventos después de la intervención quirúrgica (**figura 3**).

En ocho sujetos la PAR se atribuyó a litiasis biliar y todos fueron intervenidos quirúrgicamente. Cuatro tuvieron nuevos eventos de PA después de la colecistectomía. En dos de éstos se encontró hipertrigliceridemia y en los otros dos datos morfológicos sugerentes de pancreatitis crónica (uno en TAC y otro en ultrasonido endoscópico) (**figura 4**).

En dos enfermos se documentó páncreas *divisum* (uno mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y otro por colangiopancreatografía por resonancia magnética nuclear), ambos tuvieron cambios sugerentes de pancreatitis crónica en el ultrasonido endoscópico. Uno sólo ha tenido dos episodios de pancreatitis, pero el otro ha presentado 10 eventos.

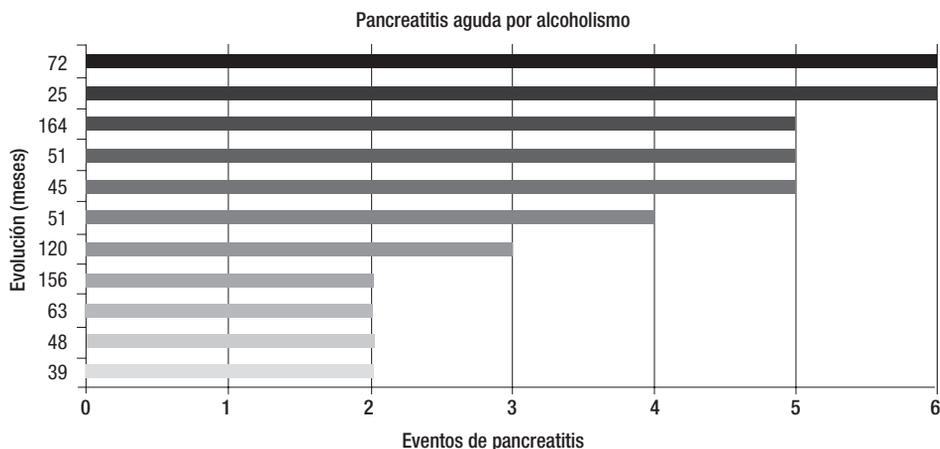
En un caso se demostró hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo primario y fue llevado a una paratiroidectomía. En dos casos no se encontró un factor asociado y se clasificaron inicialmente como idiopáticos. Durante el seguimiento, en uno se demostró litiasis biliar y el otro permanece como idiopático después de varios estudios de diagnóstico. Sólo ha tenido dos episodios de pancreatitis. En un caso la PA se atribuyó al uso de azatioprina.

### Tratamiento

Durante el primer episodio de PA, atendido en nuestra institución, todos los pacientes recibieron soluciones parenterales, analgésicos y ayuno. En ocho se administraron antibióticos: por colangitis ( $n = 1$ ), por pancreatitis grave (Ranson,

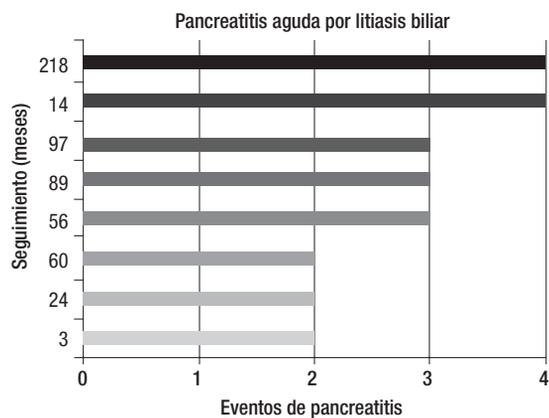
**Figura 3.**

Cada barra representa a un enfermo y el número corresponde a los meses de seguimiento hasta la última consulta. En tres casos se diagnosticó litiasis biliar (25, 156, 164). Todos fueron llevados a colecistectomía. Dos no volvieron a presentar episodios de pancreatitis, pero uno (25) ha tenido cuatro eventos después de la intervención quirúrgica. Un enfermo presentó hipertrigliceridemia en su quinto cuadro de pancreatitis (45) y en otro se diagnosticó pancreatitis crónica en un ultrasonido endoscópico en su último evento (72).



**Figura 4.**

Cada barra representa a un enfermo y el número corresponde a los meses de seguimiento hasta la última consulta. Cinco enfermos fueron operados durante el primer evento de pancreatitis. En dos se diagnosticó pancreatitis crónica después de tres (56) y cuatro (14) episodios de PA y otro tuvo (89) dos eventos por hipertrigliceridemia. Dos casos fueron operados en su segundo episodio de pancreatitis. Uno se mantiene asintomático y el otro desarrolló tres cuadros posteriores por hipertrigliceridemia (218). En total cuatro de los ocho enfermos en quienes la PAR se atribuyó a litiasis biliar y fueron operados han tenido nuevos episodios de pancreatitis.



APACHE-II y/o TC) ( $n = 5$ ) y por complicaciones tardías (absceso pancreático) ( $n = 2$ ). En seis casos se realizó colecistectomía (cuatro por litiasis vesicular, uno por microcristales de colesterol y uno con páncreas *divisum* en quien se encontró lodo biliar). Dos enfermos desarrollaron absceso pancreático y recibieron drenaje quirúrgico externo.

### Mortalidad

La mortalidad global fue de 5% ( $n = 2$ ). Éstos correspondieron a una mujer con lupus eritematoso y PA atribuida a litiasis biliar, que después de la colecistectomía presentó un nuevo episodio de pancreatitis complicada con sepsis e insuficiencia orgánica múltiple. El segundo fue un sujeto con pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia quien tenía además un aneurisma de la aorta abdominal. Falleció por hemorragia debida a una fístula aortoentérica.

### Discusión

Existe poca información en nuestro medio sobre las características de los enfermos que sufren una

pancreatitis aguda recidivante (PAR). El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" es un centro de referencia que atiende enfermos con padecimientos pancreáticos y en donde son enviados sujetos con complicaciones atribuidas a la pancreatitis o casos en quienes no se ha establecido un diagnóstico con certeza. Este hecho se debe tomar en cuenta al interpretar los resultados de este análisis que probablemente sea uno de los primeros que aborda el tema de la PAR en México.

De los 406 casos que fueron admitidos por PA durante un periodo de seis años, 40 tuvieron dos o más episodios y fueron catalogados como PAR. Esta frecuencia (9.5%), relativamente baja cuando se compara con la informada por otros autores (10-60%), probablemente se debe a los criterios de selección. Nosotros incluimos sólo a los enfermos que presentaron nuevos cuadros de pancreatitis una vez que fueron admitidos al Instituto y excluimos a todos los que enviados como PAR no volvieron a sufrirla.

Catorce de los 40 enfermos (35%) tuvieron cuadros de PA antes de ser vistos en nuestro hospital. No tenemos información acerca de la gravedad de estos episodios, pero el hecho de que en cuatro de ellos (llevados a colecistectomía por la sospecha de litiasis biliar) el diagnóstico final fuera PAR asociada a hipertrigliceridemia (tres casos) y a alcoholismo crónico (un caso) resalta la importancia de evaluar de manera integral a todos los sujetos que tienen dos o más episodios de pancreatitis aguda.

La PAR se presentó con mayor frecuencia en hombres que en promedio tenían 32 años de edad. Esto coincide con la literatura y refleja la existencia de las enfermedades asociadas. La litiasis biliar (causa más común de PAR antes de la colecistectomía programada) suele afectar a mujeres entre la quinta y sexta década de vida. En cambio, el alcoholismo (segunda causa en nuestra serie y primera en las publicaciones europeas) se presenta en varones entre la tercera y cuarta década de la vida.<sup>12,19</sup>

En este trabajo la causa más frecuente de PAR fue la hipertrigliceridemia (37.5%). Éste es un hecho que conviene resaltar. Gullo y cols., en un estudio europeo multinacional y multicéntrico que incluyó a 1,068 sujetos, encontraron hiperlipidemia en sólo 22 casos (7.6%).<sup>16</sup> La elevada frecuencia de hipertrigliceridemia en nuestra serie se debe a un

sesgo de referencia. El Instituto es un centro de concentración de enfermos con problemas metabólicos y la dislipidemia es muy común. Por otro lado, contrasta la baja frecuencia con la que la ingesta de alcohol ocasionó PAR (27.5%). Pelli y cols., informaron cuadros repetidos de pancreatitis en 1,218 de 2,678 sujetos alcohólicos (46%). En todos, la recurrencia se relacionó a la ingesta frecuente de alcohol, una observación que también hace Gullo y cols.<sup>13,16</sup> No tenemos certeza de lo que ocurre en nuestro medio, pero el hecho de que sólo 11 de todos los enfermos con pancreatitis alcohólica volvieron a presentar un tercer episodio sólo puede indicar que las personas abandonan el consumo de alcohol, o bien, que al presentar nuevos cuadros son atendidos en otros sitios y los perdemos en el seguimiento. Desafortunadamente, el diseño de este trabajo no nos permite analizar una cohorte de alcohólicos pero sí a un grupo de personas con PAR en donde sólo 11 admitieron un alcoholismo excesivo.

Un aspecto importante a considerar es la posibilidad de que varios factores simultáneos sean causa de pancreatitis. Este hecho lo observamos en algunos de nuestros casos. El impacto que cada uno de ellos pudiera tener sólo puede evaluarse si al tratar el probable factor desencadenante la PA vuelve a presentarse. Éste es un hecho particularmente importante en el grupo de litiasis biliar que como consecuencia del diagnóstico son enviados a colecistectomía. Cuatro de los ocho pacientes en quienes la PAR se atribuyó a litiasis biliar tuvieron eventos posteriores que se relacionaron a hipertrigliceridemia (dos casos) y a pancreatitis crónica (dos casos). Por el contrario, en algunos enfermos con PAR relacionada a hiperlipidemia o alcoholismo y que en su evolución se encontró litiasis fueron llevados a colecistectomía y no han vuelto a tener pancreatitis. Es posible considerar que la PAR era debida a litiasis biliar y no a la hiperlipidemia o la ingesta de alcohol.

Al igual que en otras series los eventos de pancreatitis fueron disminuyendo a lo largo del tiempo. Esto refleja por un lado, el éxito del diagnóstico y por otro, la efectividad del tratamiento. Los pacientes con hipertrigliceridemia y poco apego al manejo farmacológico fueron los que con mayor frecuencia presentaron nuevos episodios.

Un punto final a considerar es el impacto que el ultrasonido endoscópico (UE) ha tenido en el

diagnóstico de los enfermos con PAR. Con este método de imagen es posible observar litiasis biliar de pequeños elementos y cambios parenquimatosos sugerentes de pancreatitis crónica. En cuatro de nuestros casos el diagnóstico inicial cambió por los hallazgos en el UE y ahora se considera un método indispensable en la evaluación de los enfermos con pancreatitis aguda recidivante idiopática.<sup>20,21</sup>

En conclusión, se diagnosticó PAR en 9.5% de los casos. La hiperlipidemia fue la causa más frecuente, seguida del consumo exagerado de alcohol y de litiasis biliar, sin embargo, en un número no despreciable de enfermos (10 en esta serie, 25%) se pudo identificar más de una causa. En estos casos el juicio clínico basado en una evaluación cuidadosa debe orientar el tratamiento médico y/o quirúrgico.

## Bibliografía

1. Beckingham IJ, Bornman PC. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Acute pancreatitis. *BMJ* 2001;322:595-8.
2. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004;91:1243-4.
3. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;354:2142-50.
4. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 2002;25:411-2.
5. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG *et al.* Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2540-50.
6. Van Brummelen SE, Venneman NG, Van Erpecum KJ, Van Berge-Henegouwen GP. Acute idiopathic pancreatitis: does it really exist or is it a myth? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003;117-22.
7. Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD, 2nd. Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 2001;120:708-17.
8. Levy P, Boruchowicz A, Hastier P *et al.* Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatology* 2005;5: 450-6.
9. Levy MJ, Geenen JE. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2540-55.
10. Bennett RC, Jepson RP. Acute pancreatitis in South Australia. *Med J Aust* 1966;1:126-9.
11. Olsen H. Pancreatitis: a prospective clinical evaluation of 100 cases and review of the literature. *Am J Dig Dis* 1974;19:1077-90.
12. Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, Drewsen G, Eckerwall G. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:891-4.
13. Pelli H, Sand J, Laippala P, Nordback I. Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:552-5.
14. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987;74:398-401.
15. Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:571-89, viii.
16. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R *et al.* An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1959-62.
17. Venu RP, Geenen JE, Hogan W, Stone J, Johnson GK, Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989;34:56-60.
18. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
19. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1206-11.
20. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marty O, Hadengue A, Amouyal P. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis. *Am J Med* 2000;109:196-200.
21. Garg PK, Tandon RK, Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:75-9.