Pancreas *divisum*

9

J. A. Rodríguez Oballe

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer el origen y los tipos de páncreas *divisum*, así como su importancia clínica en la patología pancreática.
- Describir las técnicas diagnósticas disponibles en la actualidad.
- Explicar las diferentes opciones terapéuticas en casos seleccionados.

INTRODUCCIÓN

El páncreas *divisum* (PD) fue descrito por primera vez en el siglo XVII. Sin embargo, no es hasta 1970 cuando, con la introducción de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), se empieza a estudiar su importancia clínica. El PD se debe al fallo en la fusión de los conductos del páncreas dorsal y el páncreas ventral durante la embriogénesis de este órgano, aproximadamente en la séptima semana de la gestación. Se ha propuesto como factor etiológico en la pancreatitis aguda recurrente (PAR), la pancreatitis crónica (PC) e incluso en casos de dolor abdominal crónico de tipo pancreático sin relación con patología inflamatoria del páncreas; sin embargo, su importancia real en estas afecciones ha sido reiteradamente cuestionada.

PREVALENCIA, EMBRIOLOGÍA Y TIPOS

El PD representa la variante anatómica congénita más frecuente del páncreas, con una prevalencia en torno al 2,9 %, aunque la prevalencia dependerá del tipo de población estudiada (4-10 % en la población caucásica, y menos frecuente [1-2 %] en asiáticos y afroamericanos) y del tipo de estudio realizado (en autopsias 6-10 %, con menor prevalencia en estudios de imagen y mucho menos en CPRE, oscilando entre el 0,3 % y el 7,5 %).

Durante el desarrollo embrionario normal del páncreas, se produce la rotación de la yema pancreática ventral, que se fusiona con la yema pancreática dorsal en el intestino anterior. La yema ventral formará la mayor parte de la cabeza del páncreas, así como el proceso uncinado (< 25 % del parénquima pancreático), y la yema dorsal contribuirá de forma minoritaria en la formación de la cabeza y de todo el cuerpo y la cola del páncreas. Los sistemas ductales de la yema ventral (conducto de Wirsung) y de la yema dorsal (conducto de Santorini) se fusionarán, formando el conducto pancreático principal o de Wirsung, que vierte su contenido en la papila mayor, o de Vater, junto con la vía biliar común, mientras que el conducto pancreático accesorio o de Santorini, con permeabilidad variable, que habitualmente se origina del conducto principal, desembocará en la papila menor (**Fig. 9-1**).

En esta situación, cuando hay un PD, toda la secreción pancreática exocrina procedente de gran parte de la cabeza, el cuello, el cuerpo y la cola (desarrollados a partir de la porción dorsal) drenará a través de la papila menor, y la secreción producida en el proceso uncinado y una pequeña parte de la cabeza (desarrollados a partir de la porción ventral) drenará a través de la papila mayor. Según el tipo de fallo de la fusión mencionada, se establecerán tres tipos de PD (**Fig. 9-2**).

Páncreas *divisum* completo (clásico)

Es el tipo de PD más habitual, y representa el 71 % de los casos. En este tipo de PD, el conducto ductal ventral es corto (1-4 cm, sin cruzar la línea media del páncreas) y drena a la papila mayor, mientras que el conducto dorsal es largo y drena a la papila menor, sin que exista comunicación entre ambos conductos. Se encuentra en el 5 % de la población general.

Páncreas *divisum* incompleto

Es la segunda variación más frecuente de PD, y representa el 15 %. La anatomía es similar a la del PD completo, con la diferencia de que existe una pequeña rama que comunica los conductos ventral y dorsal.

Páncreas *divisum* inverso

Es una rara variante, en la que el conducto accesorio de Santorini drena solo un pequeño componente aislado del

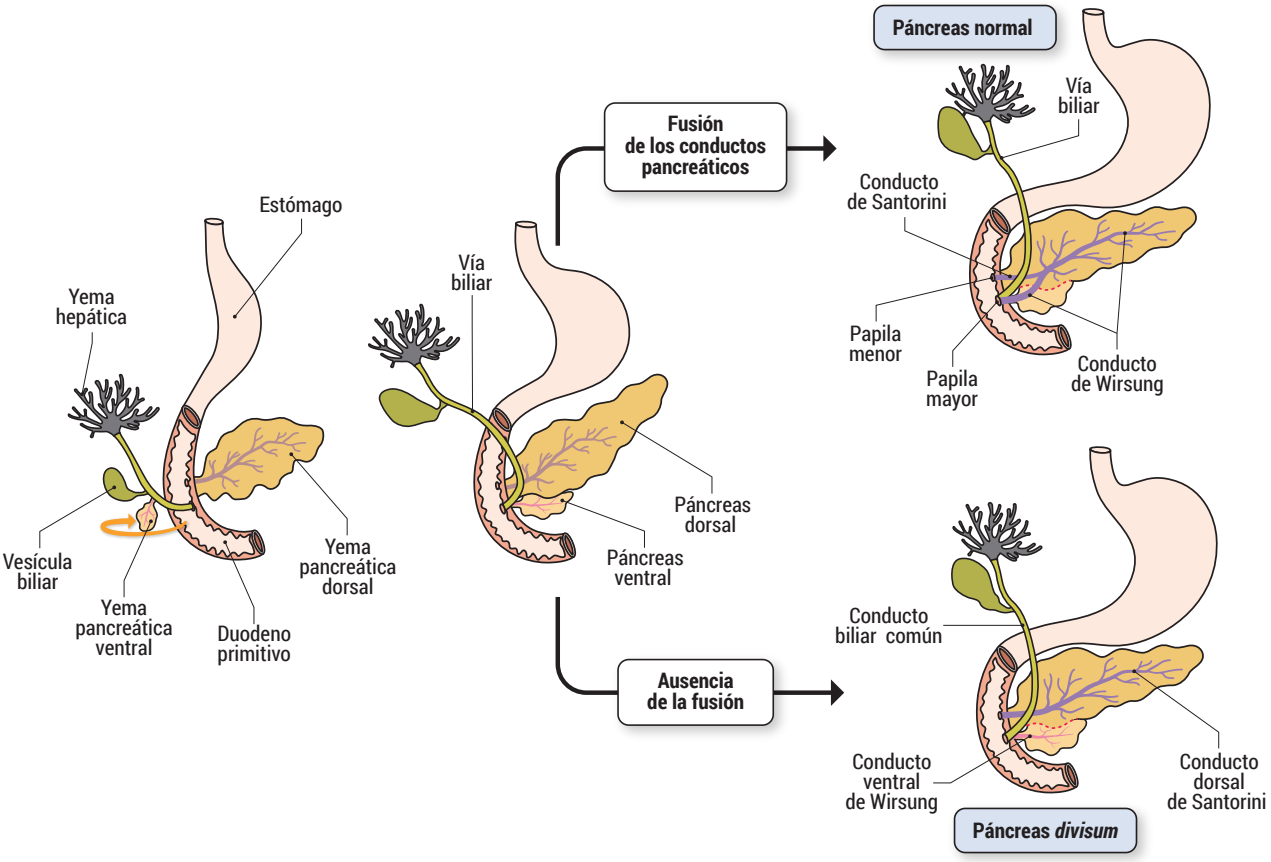


Figura 9-1. Posterior a la rotación de la yema pancreática ventral, se producirá la fusión con la yema pancreática dorsal en el intestino anterior, surgiendo así el sistema ductal habitual del páncreas (drenando la mayor parte del páncreas en la papila mayor). Del fallo de esta fusión de sistemas ductales se producirá el páncreas divisum (drenando la mayor parte del páncreas el conducto de Santorini a través de la papila menor).

páncreas dorsal, manteniéndose sin comunicación con el conducto principal.

Seudopáncreas *divisum*

No se trata de un verdadero PD. En estos casos, se produce una obstrucción del conducto principal de Wirsung en el origen del conducto de Santorini en un páncreas normal. Esta obstrucción del conducto ventral en la cabeza puede provocar un aumento del diámetro del conducto de Santorini para compensar el drenaje del cuerpo y la cola, generando una imagen falsa de PD. El seudopáncreas *divisum* se ha documentado con mayor frecuencia en hombres alcohólicos, siendo las causas de esta situación clínica una necrosis pancreática por una pancreatitis aguda (PA), o una estenosis debido a una PC o por una neoplasia, por lo que si se observa en una CPRE un conducto ventral corto, es indispensable la visualización del resto de páncreas para descartar la amputación de este conducto por una neoplasia.

> **!** Es importante aclarar que el PD no representa una enfermedad, sino que es una variante anatómica por fallo en la fusión en los conductos dorsal y ventral, sin alteración en la fusión del parénquima.

FISIOPATOLOGÍA

Se calcula que el PD es sintomático en menos del 5 % de quienes lo presentan.

Se ha hipotetizado que un conducto dorsal dominante más largo deba drenar la mayor parte de la secreción pancreática a través de una papila pequeña o relativamente estenótica, como es la menor, puede dirigir a un cierto grado de estasis, distensión ductal con un aumento de la presión a nivel intraductal, generando dolor abdominal o incluso una pancreatitis.

En ese sentido, Stariz y Meyer realizaron mediciones intraductales del páncreas dorsal y el páncreas ventral en 14 pacientes con dolor sugestivo de origen pancreático sin enfermedad de páncreas conocida, y observaron que la media de presión dorsal en el PD fue de 23,7 mm Hg y en el páncreas ventral fue de 10,8 mm Hg, mientras que en los grupos controles la media de presión ventral fue de 10,5 mm Hg, lo que sugiere una hipertensión del conducto dorsal en el PD. Así, se ha sugerido que existe una obstrucción transitoria de la papila menor, que podría estar relacionada con su taponamiento intermitente por material proteináceo de las secreciones del páncreas; sin embargo, la gran mayoría de pacientes con conducto dorsal dilatado en PD son asintomáticos, por lo que parece existir escasa correlación entre la obstrucción mencionada y la aparición de síntomas.

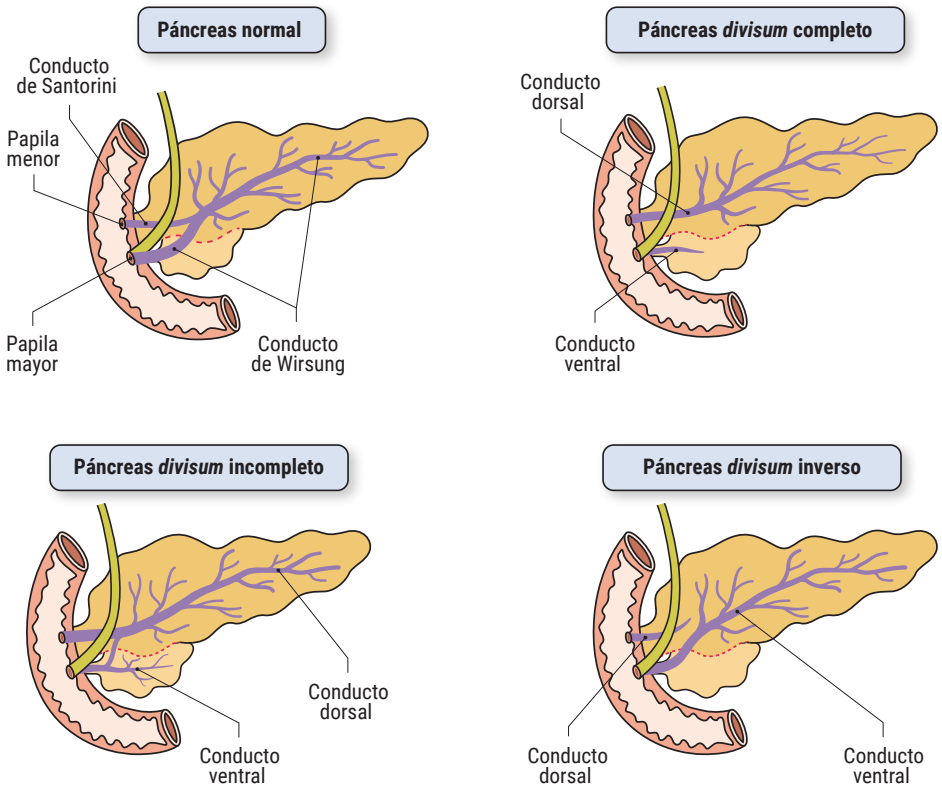


Figura 9-2. Tipos de páncreas *divisum*. En el páncreas *divisum* completo, los conductos dorsal y ventral no estarán conectados. En el páncreas *divisum* incompleto, existe una pequeña rama comunicante entre estos conductos, manteniendo el drenaje del conducto dorsal por la papila menor y el conducto ventral por la papila mayor. En el páncreas *divisum* inverso, un conducto ventral será el conducto dominante, drenando en la papila mayor y un pequeño conducto dorsal, ambos sin comunicación.

En algunos estudios observacionales de pacientes con PAR y PC, se ha observado una incidencia de PA en los pacientes con PD similar a la de los pacientes con conducto pancreático normal. Sin embargo, en otros estudios se ha observado un aumento de la prevalencia del PD tanto en adultos como en niños estudiados por PAR y PC, lo que apoya la idea del PD como causa de estas patologías. Del mismo modo, en algunos estudios se muestran solo cambios de pancreatitis en el páncreas dorsal, y esto apoya al PD como etiología de otros cuadros. Donde la consistencia de los estudios es menor, y existe una mayor variabilidad de las respuestas del tratamiento de la papila menor es en los pacientes con PD y dolor abdominal catalogado como de origen pancreático sin patología pancreática existente.

El comportamiento clínico del PD completo e incompleto en los casos en los que finalmente es sintomático es similar. Sin embargo, en el caso del PD inverso, el comportamiento de este ante una PA de causa biliar es más similar al de un páncreas normal, ya que una parte importante del páncreas drena a través de la papila mayor, a diferencia del páncreas *divisum* incompleto, en el que solo una pequeña parte drena a través de esta papila.

IMPORTANCIA CLÍNICA

A continuación se analiza la importancia clínica.

Pancreatitis aguda recurrente en el páncreas *divisum*

Aunque entre las causas de pancreatitis aguda se incluye el PD y haya estudios que han demostrado que la prevalencia de PD en pacientes con PAR es del 25-50 %, esto no implica que en todos los pacientes con PD que desarrollen una PA se deba considerar de entrada que el PD es el agente causal de esta; antes bien, su relación causal directa con respecto a la PA es dudosa. Se han publicado grandes series de pacientes a quienes se realizó CPRE, sin observarse diferencia alguna en cuanto a la prevalencia de PD en pacientes con y sin pancreatitis. En estudios más recientes, se sugiere que el PD podría ser un cofactor en el desarrollo de pancreatitis aguda. Así, Bertin *et al.* observaron que la frecuencia de PD es la misma en pacientes con PAR (7,5 %) cuando comparaban con sujetos controles (7 % en personas sanas sin PD y 7 % en personas con PA secundaria a consumo de alcohol). Sin embargo, cuando subanalizaban los pacientes con pancreatitis autoinmunitaria (PAI) con PD, se observaba que estos presentaban mutaciones en *CFTR, SPINK-1* y *PRSS-1* en un 47 %, 16 % y 16 %, respectivamente, y no se observaban mutaciones de ningún tipo en el 5 %. Con todo ello, concluyen que el PD no es causa de PA por sí solo, salvo cuando se asocia a mutación del gen *CFTR* o polimorfismos. Aún está por aclarar si estas mutaciones son cofactores o un factor de confusión.

Se cree que la alteración del gen *CFTR* generaría un aumento de la viscosidad de la secreción pancreática que acentuaría la dificultad para el flujo por el conducto dorsal del PD (de menor calibre) y por la papila menor, haciendo al portador susceptible de presentar un episodio de PA. También se ha propuesto que la presencia de PD reduce el umbral para desarrollar una PA por otros agentes etiológicos conocidos, como el alcohol, los medicamentos y los traumatismos.

Pancreatitis crónica en el páncreas divisum

Si el PD fuera factor etiológico en la PAR, esto finalmente también podría conllevar la aparición de una PC. Esta hipótesis estaría justificada por la prevalencia de aproximadamente un 50 % de pacientes con PAR asociada a PD que muestran alteraciones morfológicas pancreáticas compatibles con PC, aunque existe controversia sobre la relación final del PD como posible causa obstructiva en la PC. En una extensa revisión sobre este tema, Di Magno *et al.* han propuesto que para que el PD sea causa de PC deberían cumplirse cuatro criterios:

- La prevalencia de PD debe ser mayor en pacientes con pancreatitis respecto a la población general. En esa revisión de 77 estudios en los que valoraron 25.872 pacientes, se observó que la prevalencia de PD fue del 8 % en pacientes sin pancreatitis, y que era la misma que la de los pacientes con pancreatitis idiopática. Estos datos sugieren que no existe asociación entre PD y pancreatitis.
- Si existiera una obstrucción significativa en la papila menor, debería generar un sistema ductal dorsal dilatado. Muchos pacientes con PD no tienen el conducto dorsal dilatado, aun cuando presentan una pancreatitis asociada, si bien podría explicarse porque, aunque se produzca una disminución del flujo de la secreción exocrina y un incremento de la presión ductal, esta no sería lo suficientemente intensa como para generar una dilatación ductal. Existen otros estudios, entre ellos uno realizado en 927 voluntarios, en el que se observó que la secreción exocrina pancreática medida mediante resonancia magnética (RM) con secretina no era menor en los pacientes con PD respecto a las personas con conductos pancreáticos sin alteraciones, lo que debilita los argumentos de obstrucción del drenaje en la etiopatogenia de la PC.
- Los cambios morfológicos de la pancreatitis deben estar limitados al parénquima drenado por el conducto dorsal. En múltiples estudios se indica que no es así, aunque existe algún estudio, como el de Cotton *et al.*, en el que se observó que los pacientes con PD y pancreatitis no mostraban afectación histológica en el páncreas ventral. En una revisión de estudios agrupados en función del método diagnóstico para el PD (CPRE, RM o autopsias), se observó que el 61 % tenían conductos pancreáticos normales (o no documentados), el 23 % tenían pancreatitis en el páncreas dorsal, en el 11,8 % estaba afectado el páncreas dorsal y ventral, y en un 4,2 % solo se afectaba el páncreas ventral.
- Los tratamientos para facilitar el drenaje del conducto de Santorini deben generar menos episodios de recurrencias, así como disminuir la frecuencia y la gravedad de los episodios de pancreatitis. Aunque, como se expondrá en la parte final de este capítulo el tratamiento endoscópico tiene una tasa de éxito documentado en torno a un 21-80 % para los pacientes con PC asociado a PD, este amplio rango de porcentajes de respuesta, informado en lugar de intervalo de confianza, sugiere que no existe una diferencia significativa, y pone en duda la efectividad del tratamiento.

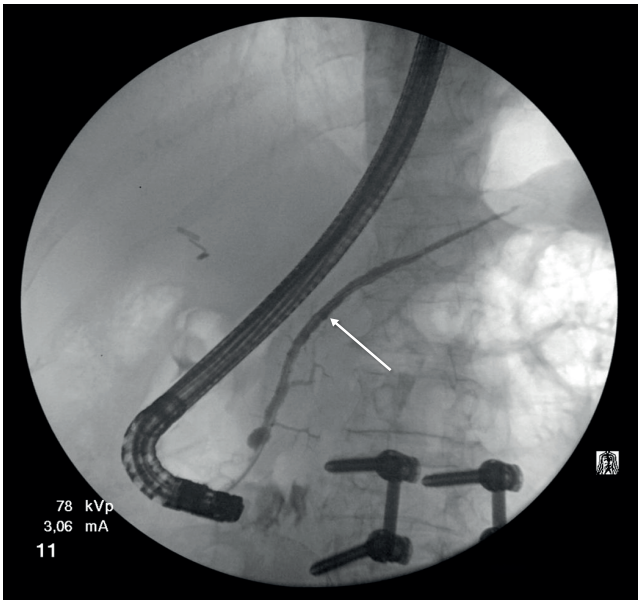


Figura 9-3. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que muestra un típico pancreatograma de un paciente con páncreas *divisum*. El aspecto es similar a la de un pancreatograma normal obtenido por inyección de contraste en la papila mayor, pero en este caso la inyección es en el conducto dorsal (flecha) por la papila menor. (Cortesía de: Dr. Ferrán González-Huix Lladó.)

ASOCIACIÓN A OTRAS ALTERACIONES BILIOPANCREÁTICAS

Se ha documentado que existe una mayor asociación de PD a otras alteraciones anatómicas biliopancreáticas, así como como a neoplasias.

La asociación más frecuente se observa con el páncreas anular (rotación anómala de la yema ventral del páncreas alrededor del duodeno, generando un anillo o semianillo de tejido pancreático alrededor de la segunda porción duodenal). Pueden coexistir ambas alteraciones en torno al 30-38 %, si bien algunas publicaciones más recientes sugieren prevalencias más elevadas, alrededor del 50 %. También hay informes de casos de la coexistencia de PD con otras alteraciones, como alteraciones de la unión pancreaticobiliar y quistes coledocales.

Aunque no se dispone de estudios a gran escala, existen reportes retrospectivos que muestran una mayor prevalencia de neoplasias biliopancreáticas (neoplasia mucinosa papilar intraductal [NMPI], ampulomas, adenocarcinoma de páncreas y de vesícula) en pacientes con PD respecto a los que no presentan esta alteración anatómica (7,8 % frente a 3,5 %), y en otros reportes retrospectivos se muestra ese aumento de prevalencia (11 %) de neoplasias limitadas al páncreas dorsal. Si se trata de una coincidencia o no, necesitará más estudios para poder llegar a una información concluyente.

DIAGNÓSTICO

Aunque el PD se diagnostica con frecuencia de forma casual, al realizar un estudio de imagen por síntomas ajenos a los que se podría relacionar el PD, la CPRE (**Fig. 9-3**) se sigue considerando el método de referencia para el diagnóstico de PD, con una capacidad diagnóstica del 95 %. No obstante, al ser una prueba invasiva con una tasa elevada de complicaciones (sobre todo la pancreatitis aguda tras CPRE, en torno a un 10 %), se suele reservar para opciones terapéuticas asociadas a PD, más aún dada la alta capacidad diagnóstica de la RM.

La ecoendoscopia (USE) es una prueba con una gran capacidad diagnóstica para el PD, con una sensibilidad del 87-95 %, y puede tener un beneficio adicional si se utiliza secretina. La ausencia del signo «*stack sign*» (visualización de colédoco y el Wirsung, en un corte longitudinal a nivel del duodeno, confluyendo hacia la papila) es un signo que se encuentra en el 33 % de los pacientes con PD. Otro signo descrito, que parece más específico, consiste en valorar la presencia del conducto de Santorini hasta la pared duodenal. Si se identifica, se debe intentar descartar el paso de algún conducto pancreático de porción ventral a dorsal. La USE tiene un alto valor predictivo negativo cuando demuestra el paso de conducto pancreático de páncreas ventral a dorsal.

Por otro lado, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) ha emergido como la principal prueba no invasiva para el diagnóstico de PD y sin los efectos de la radiación (**Fig. 9-4**). La utilización de secretina permite realzar la anatomía ductal mediante la estimulación de la producción de bicarbonato y agua del páncreas exocrino y, por tanto, aumentando el volumen de la secreción pancreática, mejorando así la detección de malformaciones pancreaticobiliares. Además, se tolera bien, y no presenta efectos secundarios, ni capacidad de exacerbar o precipitar una enfermedad pancreática. En un metaanálisis se ha observado que la sensibilidad y la especificidad de la CPRM para el diagnóstico de PD es del 52 % y el 97 % respectivamente, aumentando la sensibilidad al 85 % con el uso de secretina, con el mismo nivel de especificidad.

Finalmente, la tomografía abdominal con contraste podría ayudar a encontrar variaciones en la anatomía ductal pancreática, pero es la prueba con menor sensibilidad (50-60 %) para el diagnóstico de PD, comparada con las pruebas previamente mencionadas.

> Se concluye, que la CPRM, y si es posible con secretina, debería ser la primera prueba a realizar ante la sospecha de PD, y que la CPRE debería reservarse para casos dudosos, a pesar de pruebas de imágenes, y básicamente para el tratamiento en los casos sintomáticos.

TRATAMIENTO

En un paciente asintomático, en el que se encuentra un PD de manera casual en una prueba de imagen, no se requiere prueba adicional alguna, ni mucho menos manejo terapéutico.

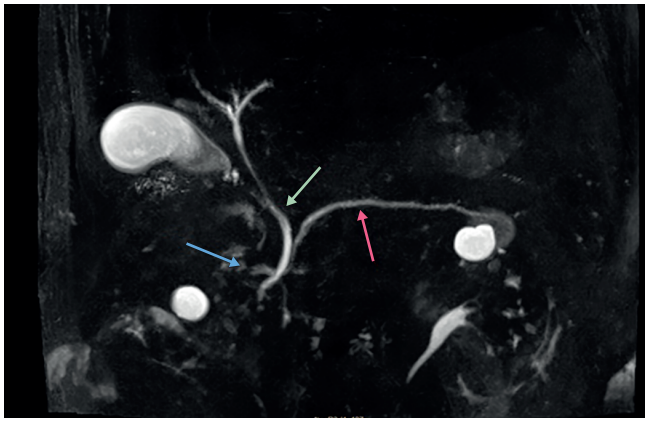


Figura 9-4. Colangiopancreatografía por resonancia magnética. El conducto pancreático dorsal (flecha roja) cruza el conducto biliar (flecha verde) y desemboca por separado en la papila menor (flecha azul). (Cortesía de: Dra. Anna Abu-Suboh Abadia.)

En los pacientes sintomáticos, la elección del tipo de tratamiento dependerá de factores como la gravedad de los síntomas, intervenciones previas, cambios morfológicos ductales, la presencia o no de otras enfermedades pancreáticas, la experiencia del centro y, naturalmente, las comorbilidades del paciente. El objetivo del tratamiento es mejorar el drenaje de la papila menor, generando así una disminución de la presión a nivel intraductal del conducto accesorio de Santorini, y prevenir de este modo la aparición de episodios de pancreatitis recurrentes.

Si el paciente presenta síntomas escasos o dolor abdominal de tipo pancreático recurrente leve, sin hallazgos radiológicos que indiquen pancreatitis crónica, se aconseja un manejo conservador dirigido al control de los síntomas, por medio de una dieta baja en grasas (50 mg/día), analgésicos no opiáceos, antiespasmódicos o anticolinérgicos, y tratamiento enzimático sustitutivo.

> Las medidas intervencionistas terapéuticas deben reservarse para pacientes con PAR, y podrían considerarse en pacientes con un episodio de PA grave sin otra causa identificable más que el PD.

Tratamiento endoscópico

El tratamiento endoscópico incluye esfinterotomía de la papila menor (EsPM), dilatación con balón de esta y colocación de *stent* transpapilar (la primera es la más utilizada por no requerir reintervenciones para recambios de *stents* ni riesgo de cambios ductales inducidos por el *stent*, si bien no hay evidencia relevante que lo apoye, tan solo pequeñas cohortes publicadas). Aunque estos tipos de tratamientos suelen utilizarse en los pacientes con PD sintomático, la evidencia disponible que apoya esta estrategia es escasa. En múltiples metaanálisis se documenta mejoría tras este tratamiento, aunque las tasas de eficacia son muy variables, alcanzando la mayor tasa de respuesta en pacientes con PAR (76-80 %), siendo menor en PC (42-69 %) y mucho menor en el dolor abdominal crónico de tipo pancreático (33-54 %); sin embargo, estos metaanálisis se han basado en

estudios de escasa calidad y de tamaño muestral pequeño, son retrospectivos y sin seguimiento a largo plazo.

Otro estudio reciente, aunque retrospectivo con variables y tiempos de control más estrictos, como la del grupo holandés, muestra tasas de respuesta al tratamiento endoscópico más conservadores (PAR: 44.4 %, PCR 33,3 % y dolor abdominal 33,3 %), por lo que la eficacia de la EsPM para reducir la frecuencia de PAR en el PD permanece dudosa, y muchos opinan que el riesgo de intervenciones repetidas es muy alto (PA tras CPRE 10 %, reestenosis papilar 11 %, entre otras) dada la evidencia disponible, motivo por el que se está realizando actualmente el ensayo clínico SHARP *(Study of Heart and Renal Protection*), que pretende valorar la utilidad real de la EsPM en pacientes con PAR y PD.

Tratamiento quirúrgico

Actualmente, las técnicas quirúrgicas como la esfinteroplastia transduodenal, la pancreatoduodenectomía o la pancreatoyeyunostomía quedan relegadas a casos puntuales.

Los pacientes con conductos pancreáticos dorsales muy dilatados podrían beneficiarse de una pancreatoyeyunostomía lateral (procedimiento de Puestow o Frey). Aunque se ha propuesto para neoplasias de páncreas benignas o malignas de bajo grado la pancreatectomía dorsal total, esto podría ser extrapolable a pacientes con PC con cambios limitados al páncreas dorsal. La pancreatectomía total con autotrasplante de islotes es una opción emergente para pacientes que no responden a ningún tipo de tratamiento.

No hay estudios que comparen los tratamientos endoscópicos y quirúrgicos, sino que solo existen estudios retrospectivos que describen resultados comparables con ambas técnicas. La tendencia actual se inclina a resolver de forma endoscópica en lo posible, relegando las técnicas quirúrgicas a casos excepcionales.

Con los datos actuales disponibles, no se puede recomendar de forma definitiva una línea de manejo para la enfermedad pancreática asociada a páncreas *divisum,* por lo que esta debe conllevar una conversación exhaustiva con el paciente para definir las expectativas antes de realizar cualquier terapia médica y/o intervencionista.

PUNTOS CLAVE

- El PD es una variación anatómica y no una enfermedad en sí misma, por lo que la presencia de esta variante anatómica en alguien asintomático no requerirá estudios ni seguimiento.
- El método diagnóstico de elección es la CPRM, postergando la CPRE para opciones terapéuticas en casos seleccionados.
- En un paciente con un primer episodio de PA o en PAR, y en el que la CPRM revela un PD, el primer paso es la búsqueda de otros factores etiológicos, principalmente genéticos, recordando que la causa biliar es la más frecuente de PA y puede ocurrir en pacientes con PD.
- Decidir el tratamiento endoscópico requiere descartar todos los demás factores etiológicos conocidos, y conversar con el paciente sobre riesgos y beneficios.
- La indicación de tratamiento endoscópico en la PC con presencia de PD es el cuadro clínico y las complicaciones de esta, no la dilatación aislada del conducto dorsal.

BIBLIOGRAFÍA

Adibelli ZH, Adatepe M, Isayeva L, Esen OE, Yildirim M. Pancreas divisum: A risk factor for pancreaticobiliary tumors - an analysis of 1628 MR cholangiography examinations. Diagnostic and interventional imaging. 2017; 98(2):141-147.

Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T,Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. The American journal of gastroenterology 2012; 107(2):311-7.

Cao J, Wang L, Zou X. Coexistence of Complete Pancreas Divisum and Anomalous Pancreaticobiliary Junction in a Patient with Type IA Choledochal Cyst. Clinical gastroenterology and hepatology 2019;17(12):27-28.

Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. Gut 1980;21(2):105-114.

Coté G, Durkalsi V, Serrano J, Klintworth E, Williams AW, Cruz-Monserrate Z, et al. Sphincterotomy for Acute Recurrent Pancreatitis Randomized Trial: Rationale, Methodology, and Potential Implications. Pancreas 2019;48(8):1061-1067.

Fogel E, Lehman G, DiMagno MJ, Dimagno EP. Does Endoscopic Therapy Favorably Affect the Outcome of Patients Who Have Recurrent Acute Pancreatitis and Pancreas Divisum? Pancreas 2007;34(1):21-45.

Ferri V, Vicente E, Quijano Y, Jelpo B, Durán H, Díaz E, et al. Diagnosis and treatment of pancreas divisum: A literature review. Hepatobiliary Pancreatic Disease International. 2019;18(4):332-336.

Guo A, Poneros J. The Role of Endotherapy in Recurrent Acute Pancreatitis. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 2018;28(4):455-476.

Hafezi M, Mayschak B, Probst P,Büchler MW, Hackert T, Mehrabj A, et al. A systematic review and quantitative analysis of different therapies for pancreas divisum. American journal of surgery 2017;214(3):525-537.

Jong D, Stassen P, Poley, Fockens P, Timmer R, Voermans RP, et al. Clinical outcome of endoscopic therapy in patients with symptomatic pancreas divisum: A Dutch cohort study. Endoscopy International Open 2021; 9(7):164-170.

Lin TK, Abu-El-Haija M, Nathan JD, Palermo JP, Barth B, Bellin M, et al. Pancreas Divisum in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report From INSPPIRE. Journal of clinical gastroenterology 2019;53(6):232-238.

Kanth R, Samji N, Inaganti A, Komanapalli SD, Rivera R, Antillon MR, et al. Endotherapy in symptomatic pancreas divisum: a systematic review. Pancreatology 2014;14(4):244-50.

Michailidis L, Aslam B, Grigorian A, Mardini H.. The efficacy of endoscopic therapy for pancreas divisum: a meta-analysis. Annals of Gastroenterology 2017;30:550-558.

Rana SS, Bhasin DK, Sharma V, Rao Ch, Singh K. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreas divisum. Endoscopic ultrasound 2013;2(1):7-10.

Renzulli M, Pagano N, Golferi R. Pancreas Divisum Inversus. Clinical Anatomy. 2020;33(5):646-652.

Rustagi T, Njei B. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreas divisum: a systematic review and meta-analysis. Pancreas 2014;43(6):823-8.

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 sciences 2012;57(2):244-50.

White JJ, Roberts ZN, Gest TR, Beale EG. Pancreas divisum: a common developmental variant that deserves attention in preclinical medical education. Clinical Anatomy 2014; 27:1038-45.