



PROGRESO EN GASTROENTEROLOGÍA

Tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica

Luisa Guarner^{a,*}, Monder Abu-Suboh^b, Joan Dot^b y Jorge Olsina^c

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^cServicio de Cirugía, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 20 de febrero de 2008; aceptado el 22 de febrero de 2008

PALABRAS CLAVE

Dolor;
Pancreatitis crónica

Resumen

El dolor abdominal es el síntoma que presentan de forma más frecuente los pacientes con pancreatitis crónica. El 70–90% de los pacientes lo experimentan en algún momento de la evolución de la enfermedad; en el caso de los pacientes con pancreatitis alcohólica generalmente esto ocurre al inicio, en los pacientes con pancreatitis idiopática hay una forma de inicio precoz (juvenil), en la que el dolor se presenta en la fase inicial de la enfermedad, y una forma de inicio tardío (senil), en la que el dolor es de instauración tardía o incluso puede no aparecer nunca. Según diferentes autores, entre un 27 y un 67% de los pacientes precisa tratamiento quirúrgico por falta de respuesta al tratamiento médico, y se sabe también que el dolor puede recidivar en más del 30% de los pacientes operados, por lo que no es infrecuente una segunda intervención. Hoy en día disponemos de varias posibilidades de tratamiento (médico, endoscópico o quirúrgico) y es importante elegir de forma individualizada el método más apropiado para cada paciente.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pain;
Chronic pancreatitis

Treatment of pain in chronic pancreatitis

Abstract

Abdominal pain is the most frequent symptom in patients with chronic pancreatitis. Between 70 and 90% of patients experience pain at some point in the course of their disease. In patients with alcoholic pancreatitis, pain is usually experienced at disease onset. Two distinct forms of idiopathic chronic pancreatitis can be distinguished: in early-onset (juvenile) idiopathic chronic pancreatitis, pain occurs initially, while in late-onset (senile) idiopathic chronic pancreatitis, pain is delayed or may even be absent. According to several authors, between 27 and 67% of patients require surgery due to lack of response to medical treatment. Pain may reoccur in more than 30% of patients who have

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lguarner@vhebron.net (L. Guarner).

undergone surgery and consequently, reintervention is not uncommon. Several treatment options are currently available: medical, endoscopic and surgical. The most appropriate treatment for each patient should be chosen on an individualized basis.
© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y etiología del dolor

Hay dos patrones típicos de dolor descritos por Ammann: el tipo-A, en forma de brotes repetidos de pancreatitis con intervalos libres de dolor, y el tipo-B, caracterizado por períodos prolongados de dolor persistente con exacerbaciones y generalmente asociado a complicaciones de la pancreatitis¹. El dolor puede ser de intensidad leve, moderada o grave, puede precisar múltiples hospitalizaciones; disminuye en intensidad y frecuencia con el tiempo de evolución de la enfermedad e incluso puede llegar a desaparecer espontáneamente, pero no disponemos de factores predictivos de ese momento². Es un dolor frecuentemente desencadenado por la ingesta, por lo que generalmente se asocia a pérdida de peso.

La etiología del dolor no está bien establecida y es posible que sea multifactorial³, pero se reconocen ya una serie de factores que pueden contribuir a su desarrollo y mantenimiento. Entre ellos destacan los siguientes:

1. El aumento de la presión intraductal y parenquimatosa produce un síndrome compartimental que induce isquemia, lo cual ha sido demostrado por diversos estudios experimentales⁴. Generalmente, este tipo de dolor tiene buena respuesta al drenaje endoscópico o quirúrgico.
2. Las alteraciones neuronales, como el aumento en el número de neuronas y la hipertrofia de éstas (fenómeno también descrito posteriormente en el cáncer de páncreas)⁵. Se ha demostrado una correlación positiva entre el grado de infiltración de los nervios pancreáticos por células inmunes y la plasticidad neuronal (medida por GAP-43) con la intensidad del dolor⁶.
3. Persistencia de la ingesta alcohólica. El alcohol se sabe que es un factor muy importante en la producción de disfunción pancreática y en el dolor en los pacientes con pancreatitis alcohólica. En los pacientes que se mantienen abstemios, el deterioro de la función pancreática es más lento y la respuesta al tratamiento del dolor es mejor que en los pacientes que mantienen la ingesta alcohólica^{7,8}. Habitualmente los alcohólicos son grandes fumadores y hoy en día el papel del tabaco en la evolución de la pancreatitis, a pesar de ser controvertido, es un punto de máximo interés^{9,10}.
4. Necrosis pancreática con formación de seudoquistes, que pueden comprimir el conducto biliar, el conducto de Wirsung o el estómago. En este caso el tratamiento de la complicación mediante drenaje endoscópico interno, drenaje externo guiado por ecografía/tomografía computarizada (TC) o el drenaje quirúrgico resolverán por completo el dolor.

Opciones terapéuticas

Los métodos utilizados habitualmente para el tratamiento del dolor en los pacientes con pancreatitis crónica son:

1. Tratamiento expectante: administración de analgésicos (incluidos los opiáceos) y antidepresivos.
2. Disminución de la presión intrapancreática: suprimiendo la secreción pancreática (enzimas pancreáticas, octreótida) o eliminando la obstrucción (colocación de prótesis en el Wirsung, extracción de los cálculos, derivación quirúrgica).
3. Modificación de la transmisión neural: bloqueo del plexocelíaco, resección quirúrgica.
4. Reducción del estrés oxidativo: tratamiento con antioxidantes y allopurinol.

En general, es muy difícil valorar la efectividad de los tratamientos debido a los diferentes patrones de dolor, al alcoholismo acompañante en muchas ocasiones y a la dependencia de opiáceos que ya presentan algunos pacientes. Por ello, para la valoración de cualquier nuevo tratamiento es muy importante utilizar métodos objetivos, como el registro diario del consumo de analgésicos y la utilización de una escala visual analógica (en la que el paciente pueda representar el dolor diariamente), así como la utilización de un cuestionario de calidad de vida en cada una de las visitas.

Tratamiento médico

Administración de analgésicos

Por la historia natural de la pancreatitis crónica, es un hecho conocido que, a medida que pasa el tiempo y avanza la insuficiencia pancreática exocrina, el dolor puede disminuir o desaparecer (hipótesis del páncreas quemado). Para algunos autores el dolor disminuye o desaparece en el 90% de los pacientes¹, y para otros en el 56–79% en función de la etiología idiopática o alcohólica². En un estudio de Mullhaupt et al¹¹, realizado en pacientes con pancreatitis alcohólica, se observó que la mediana de tiempo transcurrido hasta el cese del dolor era de 10 años (rango, 0–30) y en la mayoría de los pacientes coincidía con el inicio de la insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Sin embargo, otros autores consideran que no hay correlación entre el cese del dolor y la insuficiencia pancreática².

Teniendo en cuenta estos datos cuando un paciente no responde a los analgésicos menores (paracetamol y metamizol), antiinflamatorios (ibuprofeno, ketorolaco) administrados con antidepresivos para potenciar su acción (coanalgésicos) ni a los opioides débiles, y precisa ya pasar

ESCALÓN 1		ESCALÓN 2		ESCALÓN 3	ESCALÓN 4
		Opioides débiles		Opioides potentes	Cirugía y otros métodos invasivos
Analgésicos no opioides		Codeína		Morfina	
Paracetamol		Tramadol		Oxicodona	
Metamizol				Metadona	
AINES				Fentanilo	
				Buprenorfina	

± Coanalgésicos (antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes y esteroides)

Figura 1 Escala analgésica para el dolor en el cáncer de páncreas, adaptada para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica. El primer escalón es para el dolor leve a moderado, el segundo es para el dolor moderado-grave y el tercero es para el dolor grave. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

al tercer escalón de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (**fig. 1**) durante largo tiempo, hay que plantearse otro tipo de tratamiento endoscópico o quirúrgico, para evitar la adicción a opiáceos.

Supresión de la secreción pancreática

Enzimas pancreáticas

La idea de administrar enzimas pancreáticas para disminuir el dolor se basa en el *feedback* negativo que se establecería inhibiendo la secreción pancreática al disminuir la liberación de CCK por aumento de la tripsina intraduodenal. Se han publicado 6 estudios prospectivos aleatorizados a doble ciego: 2 de ellos muestran beneficios con el tratamiento y los otros 4 ineffectividad. Asimismo, se ha publicado también un metaanálisis en el que no se demuestra un efecto terapéutico significativo con el uso de las enzimas para el tratamiento del dolor¹². Por ello, harían falta más estudios probablemente modificando la composición del preparado o definiendo el tipo de pacientes que podrían beneficiarse de él antes de recomendar su utilización.

Octreótida

También con la intención de inhibir la secreción pancreática, se han publicado 3 estudios prospectivos, aleatorizados y a doble ciego, en dos de ellos utilizando diferentes dosis, y los resultados no han sido más efectivos que con el uso de placebo, por lo que no se recomienda su utilización³.

Reducción del estrés oxidativo

Antioxidantes

Durante la ultima década se ha descrito el aumento de los valores de radicales libres de oxígeno en suero y la secreción pancreática de los pacientes con pancreatitis crónica. Estos pacientes tienen un aumento del estrés oxidativo que da lugar a una mayor producción de radicales libres de oxígeno.

Uno de los factores que se considera causa del aumento del estrés oxidativo es el déficit relativo de sustancias antioxidantes, como los carotenos, la vitamina C y E, la metionina y el selenio.

Los primeros estudios publicados con antioxidantes utilizaron un solo antioxidante para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica y demostraban poca efectividad del fármaco, pero dos estudios publicados posteriormente que utilizaban un compuesto de varios antioxidantes (metionina, selenio, betacaroteno, vitamina C y E) han demostrado mayor efectividad, reduciendo el dolor y mejorando la calidad de vida de estos pacientes^{13,14}. Actualmente se está realizando un estudio multicéntrico europeo en pacientes con pancreatitis hereditaria o idiopática, que abarcará a un gran número de pacientes.

Únicamente se ha publicado un estudio con allopurinol, en el que no se ha demostrado su efectividad¹⁵.

Radioterapia

En 1964 aparecieron los primeros resultados en la literatura médica sobre el tratamiento con radioterapia para paliar el dolor en pacientes con pancreatitis crónica. Se trajeron 56 pacientes (33 ya operados y con recidiva del dolor) con 5 Gy, y al cabo de 2 años 37 pacientes seguían sin presentar dolor¹⁶. En 1972, se trajeron 9 pacientes (6 de ellos operados previamente) con dosis que oscilaron entre 10 y 50 Gy, y a los 2 años 6 de los pacientes permanecían sin dolor¹⁷. El último trabajo publicado incluía el tratamiento de un solo paciente, con una dosis total de 7 Gy, y éste permanecía asintomático a los 3 años del tratamiento¹⁸.

Nosotros hemos realizado un estudio en 15 pacientes (2 operados previamente por dolor) utilizando una dosis única de 8 Gy en pacientes con brotes repetidos de pancreatitis y/o dolor persistente. El tratamiento ha sido efectivo en 13 pacientes, que se mantenían asintomáticos a los 3 años¹⁹.

Creemos que es una alternativa que cabe tener en cuenta antes de indicar el tratamiento quirúrgico en los pacientes que hay que practicar resección.

Tratamiento endoscópico

Las indicaciones del manejo endoscópico del páncreas han aumentado en los últimos tiempos, y es útil para una gran variedad de trastornos del páncreas, que incluyen la pancreatitis crónica, la pancreatitis aguda idiopática recurrente, las fugas o disrupturas del conducto pancreático, el drenaje de seudoquistes y la prevención de la pancreatitis tras la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

La utilidad de la endoscopia en el tratamiento del dolor de origen pancreatico viene definida por dos actuaciones diferentes: el manejo de la enfermedad del conducto de Wirsung mediante endoterapia pancreática y el bloqueo del plexo celíaco guiado por ecoendoscopia.

La obstrucción al flujo pancreático produce un aumento de la presión intraductal y, dado que el páncreas es un tejido poco distensible, este aumento de presión puede producir un incremento de la presión tisular e isquemia. El tratamiento endoscópico destinado a descomprimir el

conducto pancreático obstruido se asocia con una disminución del dolor^{20,21}.

Rösch publicó en 2002 un estudio multicéntrico, en el que se incluyeron 1.018 pacientes de 8 centros diferentes, con una media de seguimiento de 5 años, tratados endoscópicamente por una obstrucción del conducto pancreático debida a estenosis (47%), cálculos (18%) o ambos (32%). Los pacientes fueron tratados mediante diversos procedimientos endoscópicos. Al terminar el estudio, el 60% de los pacientes había finalizado el tratamiento endoscópico, un 16% seguía en el curso del tratamiento y un 24% precisó tratamiento quirúrgico. Se consiguió la disminución del dolor (medida mediante un cuestionario estructurado) en el 65% de los pacientes, sin constatar una mejoría de la función pancreática²².

La estenosis del conducto pancreático es una manifestación común de la pancreatitis crónica, y puede asociarse a cálculos, seudoquistes y neoplasias pancreáticas. El tratamiento endoscópico de la estenosis está principalmente indicado en pacientes con dolor abdominal refractario, tengan o no dilatación supraestenótica del Wirsung.

Numerosas publicaciones sugieren que la colocación endoscópica de prótesis en el conducto pancreático mejora el dolor persistente o recurrente en la pancreatitis crónica en la mayoría de los pacientes, con un éxito técnico del 72–100%, una mejoría del dolor en el 75–94% y un mantenimiento de la mejoría a largo plazo en el 52–74%^{23–25}.

Los cálculos pancreáticos se encuentran en un 22–60% de los pacientes con pancreatitis crónica. Los cálculos pueden producir obstrucción del flujo pancreático con el consiguiente aumento de la presión intraductal. Se han utilizado una gran variedad de métodos para el tratamiento endoscópico de los cálculos pancreáticos, incluida la litotricia y la esfinterotomía del Wirsung, junto con técnicas de extracción de cálculos. Se ha comunicado una significativa disminución del dolor con el uso de estas técnicas, y esta mejoría está aparentemente relacionada con la resolución de la dilatación patológica del Wirsung. En 6 estudios recientes se han incluido un total de 328 pacientes, en quienes se han utilizado diferentes técnicas endoscópicas, consiguiéndose una disminución del dolor en el 50–85% de los pacientes a los 15–25 meses^{26–30}. Esto se aplica a los cálculos de Wirsung, y no se ha definido todavía el tratamiento de los cálculos de las ramas secundarias.

En cualquier tratamiento endoscópico hay un riesgo inherente de complicaciones, pero la endoterapia pancreática tiene particularmente un riesgo elevado. Las complicaciones tempranas incluyen pancreatitis, dolor, rotura del Wirsung, hemorragia y colangitis, con una frecuencia del 15–24%. Las complicaciones tardías están relacionadas con cambios en el parénquima y el conducto similares a la pancreatitis crónica, así como a complicaciones relacionadas con la prótesis (migración, oclusión)^{26,31}.

El papel que las técnicas endoscópicas deben desempeñar en el manejo de la pancreatitis crónica todavía está por definir. Estas técnicas son a menudo complejas y no están exentas de complicaciones, por lo que deberían realizarse solamente en centros con experiencia en esta área.

Neurólisis del plexo celíaco guiada por ecoendoscopia

La neurólisis del plexo celíaco (NPC) es una esplanicectomía química con alcohol, que produce la ablación de las fibras nerviosas aferentes que transmiten el dolor desde las vísceras abdominales. La NPC se usa frecuentemente para paliar el dolor relacionado con neoplasias de páncreas aunque también para disminuir el dolor de la pancreatitis crónica.

La NPC puede realizarse de forma percutánea, quirúrgica o mediante control ecoendoscópico. La realización de esta técnica mediante ecoendoscopia (USE) ofrece un acceso al plexo celíaco más directo que las otras técnicas³². El ganglio celíaco está localizado en el origen del tronco celíaco, que es fácilmente identificable mediante ecoendoscopia (fig. 2). La relativa proximidad del ganglio celíaco a la pared posterior gástrica permite una inyección segura del ganglio minimizando las posibles complicaciones y potencialmente aumentando la eficacia.

Diferentes estudios han demostrado una mejoría significativa del dolor en el 50–55% de los pacientes a las 4 semanas de seguimiento, con una respuesta mantenida a las 24 semanas en el 10–20%^{33,34}.

La técnica consiste en puncionar, mediante visualización endosonográfica directa, el espacio anterolateral a la pared anterior de la aorta en el tronco celíaco. Una vez la aguja está situada en la posición, se realiza la inyección de alcohol deshidratado a 98°. Previamente se realiza la inyección de bupivacaína para minimizar el malestar agudo que causa la inyección de etanol. En los pacientes con pancreatitis crónica, se puede sustituir el alcohol por una suspensión de corticoides (40 mg de suspensión de triamcinolona) para evitar la dolorosa neuritis que puede producirse con el etanol.

Las complicaciones relacionadas con este procedimiento son la diarrea y la hipotensión secundarias al bloqueo simpático (38–40%). Estas complicaciones se suelen resolver de forma espontánea en el transcurso de 2–7 días.



Figura 2 Desde la unión gastroesofágica se puede visualizar el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior (AMS) y la aorta (Ao).

La experiencia acumulada sugiere que en la pancreatitis crónica la USE-NPC realizada con corticoides en lugar de etanol puede ser efectiva para el control del dolor en la pancreatitis crónica.

La selección de pacientes con dolor secundario a pancreatitis crónica en los que está indicada esta técnica aún no está definida, pero los pacientes con dolor refractario a opiáceos pueden ser candidatos apropiados, aunque la respuesta pueda ser mínima.

Tratamiento quirúrgico

El progreso en los últimos años de los medios diagnósticos de la pancreatitis crónica —resonancia magnética, tomografía computarizada helicoidal, ultrasonografía endoscópica y endoscopia intervencionista— han cambiado significativamente el abordaje quirúrgico y endoscópico de esta enfermedad. Las indicaciones de la cirugía en la pancreatitis crónica son básicamente cinco: dolor abdominal intratable, sospecha de malignidad, fibrosis con afectación de órganos vecinos (vía biliar y duodeno), consecuencias de la rotura del conducto pancreático principal y pacientes en quienes no se puede abordar la papila para la colocación de prótesis pancreáticas^{35,36}.

La indicación del tratamiento quirúrgico se haría en el grado moderado de la clasificación de Manchester antes del *end-stage*³⁷.

El dolor por pancreatitis crónica se asocia a una mayoría de pacientes con un conducto de Wirsung dilatado y a un 6–10% con un ducto principal fino. De esta dilatación del conducto principal, de su localización en el páncreas, de la sospecha de malignidad y de la comorbilidad del paciente dependerá la indicación de tratamientos derivativos o

resectivos^{3,38,39}. A estos procedimientos quirúrgicos se les suele asociar frecuentemente derivaciones biliares o duodenales por una obstrucción secundaria a una fibrosis pancreática.

En general, con el tratamiento quirúrgico se persigue la abolición del dolor abdominal, una preservación de la función restante endocrina y exocrina y una calidad de vida correcta del paciente. La literatura médica apoya los procesos derivativos sobre los resectivos, ya que mejoran estos dos últimos puntos, y ambos disminuyen por igual el dolor^{40,41}.

Hay factores anatómicos que condicionan el tipo de tratamiento quirúrgico:

1. El diámetro del conducto de Wirsung (superior o inferior a 7 mm).
2. La localización de la dilatación (cabeza, cuello, cuerpo o cola pancreática).
3. La presencia de masas.
4. Las intervenciones previas pancreáticas.

Muchos de los procedimientos (tabla 1) son técnicamente complejos, generalmente realizados en centros con experiencia en cirugía del páncreas y algunos procedimientos se pueden realizar con abordaje mínimamente invasivo, como la pancreatectomía distal o la pancreaticoyeyunostomía laterolateral.

La evolución de la cirugía derivativa desde su primera descripción en 1954, por Duval y Zollinger, ha evolucionado hasta las técnicas actuales de Beger y Frey. El procedimiento de Frey abre longitudinalmente el conducto de Wirsung y reseca superficialmente el tejido afectado de la cabeza pancreática, preservando el duodeno y la vía biliar.

Tabla 1 Técnicas de derivación y resección pancreática en la pancreatitis crónica

Wirsung > 7 mm	Endoscópico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Drenaje transpapilar 2. Prótesis transpapilar 3. Litotricia
Wirsung > 7 mm	Derivación ductopancreática ⁴²⁻⁴⁴	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pancreaticoyeyunostomía laterolateral (Partington y Rochelle) 2. Resección local de la cabeza del páncreas y apertura del conducto pancreático con pancreaticoyeyunostomía (Frey) 3. Preservación duodenal con resección parcial de la cabeza y pancreaticoyeyunostomía (Beger)
Wirsung < 7 mm	Derivación ductopancreática	<ol style="list-style-type: none"> 1. Escisión longitudinal en V pancreática (Izbicki)⁴⁵
	Resección quirúrgica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica⁴⁶ 2. Duodenopancreatectomía total 3. Pancreatectomía distal
	Técnicas de denervación	<ol style="list-style-type: none"> 1. Simpacectomía bilateral 2. Esplanicectomía torácica izquierda⁴⁷ 3. Esplanicectomía toracoscópica bilateral 4. Bloqueo del ganglio celíaco

La técnica de Beger es más compleja: extirpa la cabeza pancreática hasta los vasos portales, preservando el marco duodenal y la vía biliar intraglandular. Ambos tratamientos requieren reconstrucciones con pancreaticoyeyunostomías con asa en Y de Roux. En la literatura médica ambos procesos mejoran el dolor abdominal y la calidad de vida de los pacientes más que los procedimientos resectivos, ya que preservan el parénquima pancreático funcional.

Especial mención requiere la cirugía pancreática con conducto de Wirsung fino y dolor intratable. Parece ser que el dolor se produciría por la imposibilidad de dilatar el conducto debido a la fibrosis adyacente, igual que ocurre en los síndromes compartimentales. La descompresión quirúrgica, mediante la técnica de la escisión ventral longitudinal en V (Izbicki) mejora el dolor y la calidad de vida de estos pacientes⁴⁸. Algunos autores abogan por la pancreatectomía total en este tipo de situación⁴⁹.

Se han realizado autotrasplantes de islotes pancreáticos en las resecciones totales para intentar paliar la diabetes. Los resultados son dispares, y se requieren aportes insulínicos en todos los pacientes, pero las diabetes son más controlables.

Si comparamos el drenaje quirúrgico (Partington Rochelle, Frey, Beger...) con el tratamiento de drenaje transpilar endoscópico, los pacientes presentan una mejor calidad de vida y menos dolor en el seguimiento a largo plazo con los procedimientos quirúrgicos⁵⁰.

Igualmente, la preservación de tejido pancreático mantiene la función exocrina y endocrina, lo que permite ganar años a la esteatorrea y la diabetes, y mejora la calidad de vida de los pacientes. No hay estudios aleatorizados con evidencia suficiente para determinar qué procedimiento quirúrgico es el idóneo; en función de las características anatómicas, de la comorbilidad acompañante y de la experiencia del cirujano y del centro habrá que acomodar un tratamiento a medida para cada paciente⁵¹.

Como conclusión, cabe citar que el tratamiento quirúrgico del dolor abdominal en la pancreatitis crónica es efectivo. Las pruebas de imagen nos ayudan a determinar la técnica quirúrgica más adecuada. La dilatación del conducto de Wirsung aconseja técnicas derivativas: Partington Rochelle, Frey, Beger...

Las resecciones pancreáticas condicionan una peor calidad de vida de los pacientes a largo plazo, pero están indicadas ante la sospecha tumoral o conducto de Wirsung fino.

El fracaso del tratamiento quirúrgico del dolor obliga a realizar un tratamiento mediante neurólisis de los ganglios celíacos o una esplenectomía toracoscópica.

Bibliografía

1. Ammann RW, Muellhaupt B and Zurich Pancreatitis Study Group. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999;116:1132-40.
2. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic pancreatitis and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107:1481-7.
3. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-del Castillo C. AGA Technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998;115:765-76.
4. Karanjia ND, Widdison AL, Leung FW, et al. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg*. 1994;81:259-64.
5. Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1988;94: 1459-69.
6. Di Sebastiano P, Fink T, Weihe E, et al. Immune cell infiltration and growth-associated protein 43 expression correlate with pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;112: 1648-55.
7. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1988;95:1063-8.
8. Lankish PG, Seidensticker F, Lohr-Hape A, Otto J, Creutzfeldt W. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1995;10:338-41.
9. Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2000;21:115-9.
10. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005;54:510-4.
11. Mullhaupt B, Truninger K, Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long term prospective study. *Z Gastroenterol*. 2005;43:1293-301.
12. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92: 2032-5.
13. De las Heras G, García de la Paz A, Fernández MD, Fernández JL. Utilización de antioxidantes en el tratamiento del dolor de la pancreatitis crónica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2000;92:375-80.
14. Kirk GR, White JS, McKie LL, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:499-503.
15. Banks PA, Hughes M, Ferrante M, et al. Does allopurinol reduce pain of chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol*. 1997;22:171-6.
16. Volkova LP, Sarova LA. Experience in radiation therapy of the chronic pain pancreatitis. *Ter Arkh*. 1964;36:21.
17. Werner G, Weterfors J. Treatment of pain in chronic pancreatitis by irradiation. *Acta Radiol Oncol*. 1973;12:9-16.
18. Liebermeister E, Sauter-Bihl ML. Strahlentherapie bei chronischer pankreatitis. *Strahlenther Onkol*. 1998;174:284-5.
19. Guarner L, Molero X, Navalpotro B, Giralt J, Malagelada JR. Novel radiotherapeutic management of painful flare ups in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;130(Suppl 2):83A.
20. Geenen JE, Rolny P. Endoscopic therapy of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:377-82.
21. Gabrielli A, Pandolfi M, Mutignani M, et al. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:576-81.
22. Rosch T, Daniel S, Scholz M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: A multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy*. 2002;34:765.
23. Ponchon T, Bory RM, Medeluis F, et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:452-6.
24. Smits ME, Badiga SM, Rauws AJ, et al. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:461-7.
25. Binmoeller JL, Jue P, Seifert M, et al. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: Long-term results. *Endoscopy*. 1995;27:638.
26. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology*. 1992;102:610-20.

27. Schneider HT, May A, Benninger J, et al. Piezoelectric shock wave lithotripsy of pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:2042–8.
28. Smits ME, Rauws EAJ, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Endoscopic treatment of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:556–60.
29. Dumonceau JM, Deviere J, Le Moine O, et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:547–55.
30. Schreiber F, Gurakuqi GCH, Pristautz H, et al. Sonographically guided extracorporeal shockwave lithotripsy for pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:247–51.
31. Ashby K, Lo SK. The role of pancreatic stenting in obstructive ductal disorders other than pancreas divisum. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:306–11.
32. Tran QN, Urayama S, Meyers FJ. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain: a single-institution experience and review of the literature. *J Support Oncol.* 2006;4:460–2.
33. Gress FG, Schmitt C, Sherman S, et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus bloc for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:900–6.
34. Gress F, Schmitt C, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:409–16.
35. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester Classification System for Chronic Pancreatitis JOP. *J Pancreas (Online).* 2006;7:390–6.
36. Pericoli Ridolfini M, Gourgiotis S, Alfieri S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G, et al. Indications and outcomes of surgical management of chronic pancreatitis: literature review. *G Chir.* 2007;28:164–74.
37. Duffy JP, Reber HA. Surgical treatment of chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9:659–68.
38. Mihaljevic AL, Kleeff J, Friess H, Büchler MW, Beger HG. Surgical approaches to chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:167–81.
39. Mihaljevic AL, Kleeff J, Friess H, Büchler MW, Beger HG. Surgical approaches to chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:167–81.
40. Regimbeau JM, Dumont F, Yzet T, Chatelain D, Bartoli ER, Brazier F, et al. Surgical management of chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:672–85.
41. Partington PF, Rochelle REL. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg.* 1960;152:1037–43.
42. Frey CF. The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure. *Adv Surg.* 1999;32:41–85.
43. Beger HG, Buchler M, Bittner R. Duodenum preserving resection of the head of the pancreas: an alternative to Whipple's procedure in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1990;37:283–90.
44. Beger HG, Schlosser W, Freiss HM, et al. Duodenum preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single center 26-year experience. *Ann Surg.* 1999;230:512–9.
45. Izicki JR, Bloechle C, Broering DC, et al. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 1998;227:213–9.
46. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146:959–62.
47. Leksowski K. Thoracoscopic splanchnicectomy for control of intractable pain due to advanced pancreatic cancer. *Surg Endosc.* 2001;15:592–6.
48. Izicki JR, Bloechle C, Broering DC, et al. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 1998;227:213–9.
49. Behrman SW, Mulloy M. Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations. *Am Surg.* 2006;72:297–302.
50. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007;356:676–84.
51. Devière J, Bell Jr RH, Beger HG, Traverso LW. Treatment of chronic pancreatitis with endotherapy or surgery: critical review of randomized control trials. *J Gastrointest Surg.* 2008;23:127–9.