



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Últimos avances en pancreatitis crónica

J. Enrique Domínguez-Muñoz y Julio Iglesias-García*

Servicio de Aparato Digestivo, Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato Digestivo (FIENAD), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis crónica;
Insuficiencia
pancreática exocrina;
Ultrasonografía
endoscópica

Resumen Los avances más importantes presentados sobre la pancreatitis crónica (PC) se han centrado en la etiopatogenia, en aspectos nutricionales, en la mejoría en las técnicas diagnósticas y en algunas opciones de tratamiento. Sobre la etiopatogenia se ha confirmado la importancia del tabaco y su asociación con el alcohol. La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) secundaria a la PC se asocia con alteraciones en el metabolismo óseo (osteopenia y osteoporosis), con una disminución de las vitaminas liposolubles y con una alteración en los valores de aminoácidos esenciales. La ultrasonografía endoscópica se ha confirmado como la técnica en mayor desarrollo para el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo por las nuevas tecnologías de optimización de la imagen. Se continúa con el desarrollo de los tests de aliento para el diagnóstico de la IPE (optimización del test de triglicéridos marcados con ^{13}C y desarrollo de un nuevo test basado en la determinación de bicarbonato marcado con ^{13}C). En el tratamiento del dolor se han mostrado resultados modestos con el uso de antioxidantes, enzimas pancreáticas y/o de secretina intravenosa. Destacar la asociación de la PC con el cáncer de páncreas, que obliga a un seguimiento estricto, sobre todo de pacientes con masas inflamatorias en el contexto de la PC.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic pancreatitis;
Exocrine pancreatic
insufficiency;
Endoscopic ultrasound

Latest advances in chronic pancreatitis

Abstract The most important advances in chronic pancreatitis concern its etiopathogenesis, nutritional aspects, and improvements in diagnostic techniques and some treatment options. In the etiopathogenesis of this disease, the importance of smoking and its association with alcohol have been confirmed. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) secondary to chronic pancreatitis is associated with bone metabolism alterations (osteopenia and osteoporosis), a reduction in liposoluble vitamins and alterations in essential amino acid levels. Endoscopic ultrasound has been confirmed as the most highly developed technique for the diagnosis of chronic pancreatitis, especially due to new image optimization technologies. Breath tests for the diagnosis of EPI continue to be developed (optimization of the C-13 mixed triglyceride test and the development

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(J. Iglesias-García\).](mailto:julio.iglesias.garcia@sergas.es)

of a new test based on C-13-labelled bicarbonate determination). Modest results in pain treatment have been achieved with the use of antioxidants, pancreatic enzymes and/or intravenous secretin. The association of chronic pancreatitis with pancreatic cancer requires strict follow-up, especially in patients with inflammatory masses in the context of chronic pancreatitis.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, la pancreatitis crónica (PC) se considera una enfermedad multifactorial, con diversos factores de riesgo que van a condicionar el desarrollo de la enfermedad. Dentro de estos factores destacan los tóxicos (sobre todo alcohol y tabaco), metabólicos, genéticos (básicamente mutaciones de los genes *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, etc.), inmunológicos, inflamatorios (pancreatitis aguda [PA]) y obstructivos (cualquier proceso que condicione una obstrucción del conducto pancreático principal)¹. Con el mayor conocimiento de la etiopatogenia de la PC y de la propia enfermedad, mayor es la prevalencia de ésta, sobre todo por su mayor diagnóstico².

Los avances más importantes presentados en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología se han centrado en la etiopatogenia de la enfermedad, en el estudio de aspectos nutricionales clave, en la mejoría en las técnicas diagnósticas (para el propio diagnóstico de la PC como de la insuficiencia pancreática exocrina [IPE]) y, finalmente, en algunas opciones de tratamiento.

Etiopatogenia

Dentro de los factores etiológicos de la PC es bien conocido el papel clave que juega el alcohol, si bien en los últimos años hay datos que apoyan la teoría de que el tabaco puede jugar, incluso, un papel igual de importante³. En este contexto, Kume et al⁴ realizaron un estudio multicéntrico, incluyendo 974 pacientes (574 PA y 402 con PC) y 1.001 controles. La prevalencia de bebedores de > 80 g/día fue del 20,4% en PA, del 38,3% en PC y del 7% en controles. La *odds ratio* (intervalo de confianza [IC] del 95%) para desarrollar una pancreatitis siendo un consumidor de 20-39, 40-59, 60-79, 80-99 y > 100 g/día de alcohol, fue de 1,4 (1,0-1,9), 1,8 (1,3-2,5), 3,3 (2,3-4,7), 4,5 (2,9-6,9) y 6,7 (4,7-9,6), respectivamente. El consumo de alcohol se confirma como un factor de riesgo independiente de PC. En este trabajo, el consumo de tabaco se asoció a un diagnóstico más precoz de la PC alcohólica (entre 5 y 7 años antes). Janarthanan et al⁵ realizaron un metaanálisis de 5 estudios en PC y 3 en PA (que cumplían los estrictos criterios de inclusión), para evaluar la asociación del tabaquismo con el desarrollo de estas patologías. En el caso de la PA, el riesgo relativo (RR) fue de 2,34 (IC del 95%, 1,65-3,31; p < 0,001), y en el caso de la PC, el RR fue de 6,94 (IC del 95%, 3,79-2,67; p < 0,001). La asociación encontrada fue mayor con la PC que con la PA.

Aspectos nutricionales en pancreatitis crónica

El desarrollo de IPE es una de las principales complicaciones de la PC. En esta patología, la secreción pancreática disminuye a medida que avanza la enfermedad, de forma que la mayoría de los pacientes desarrolla esta complicación a lo largo del tiempo. Junto con los síntomas típicos, no siempre evidentes, el estado de mala digestión que se asocia a la IPE puede originar diversos problemas clínicos^{6,7}.

Se han presentado estudios muy relevantes sobre las consecuencias de la IPE en pacientes con PC. Prabhakaran et al⁸ analizaron el metabolismo mineral óseo en pacientes con PC alcohólica e idiopática. Analizaron en 103 pacientes y 40 controles pareados los valores de calcio, fosfato, vitamina D3, fosfatasa alcalina, valores de iPTH y la densidad mineral ósea (DMO). El 20,4% de los pacientes presentaba IPE y el 37,8% una insuficiencia pancreática endocrina. Se encontraron valores bajos de calcio, altos de fosfatos y bajos de vitamina D3 en el 16,2, 64,3 y 60,2% de los pacientes, respectivamente. En comparación con los controles, los pacientes con PC presentaron valores más bajos de vitamina D3 (p < 0,01). Al analizar la DMO en la columna lumbar, el 46% de pacientes presentó osteopenia y el 12% osteoporosis, y en el fémur el 30,1% tenía osteoporosis y el 39,8% osteopenia. Es destacable que la mayoría de los pacientes con PC, independientemente de la etiología, tenía osteopenia y/u osteoporosis, con unos valores bajos de vitamina D3. Sikkens et al⁹ analizaron, en un estudio prospectivo de cohortes, la prevalencia de deficiencias en vitaminas liposolubles (A, D, E, K), pero también analizaron la DMO en pacientes con PC. Se analizaron 28 pacientes y compararon los resultados con los de referencia de la población holandesa. Los autores encontraron una deficiencia en las vitaminas liposolubles en los pacientes con PC, más acusada en aquellos con IPE (sobre todo si no recibían tratamiento enzimático sustitutivo). También objetivaron una disminución de la DMO. Los autores propugnan un seguimiento estricto de los pacientes con PC realizando estudios analíticos y densitometrías periódicas. Además, para evitar complicaciones recomiendan un tratamiento optimizado de la IPE. Por último, Kawaguchi et al¹⁰ investigaron las alteraciones en los valores de aminoácidos. Analizaron 39 pacientes (sin IPE 28 y con IPE 11) y 12 controles. Los valores de albúmina fueron mayores en el grupo control que en el grupo de PC sin IPE y con IPE. La concentración total de aminoácidos fue de 2.879,5 µmol/l en el grupo control, 2.473,1 µmol/l en PC sin IPE, y 2.251,1 µmol/l en PC con IPE (significativamente menor en PC que en el grupo control [p = 0,031 y p = 0,021, respectivamente]). En el grupo de PC con IPE se objetivó

una disminución significativa en las concentraciones séricas de histidina y metionina, en comparación con controles y PC sin IPE. En el grupo de PC se apreció una elevación significativa de la concentración sérica de glutamato. Los autores concluyen que los pacientes con PC, sobre todo aquellos con IPE, presentan alteraciones en los valores séricos de diversos aminoácidos. Probablemente sea necesaria la administración de suplementos de estos aminoácidos para evitar complicaciones derivadas de la malnutrición de proteínas.

Diagnóstico de pancreatitis crónica

El diagnóstico de la PC se basa en la demostración de las alteraciones morfológicas que aparecen con el desarrollo de la enfermedad. En la actualidad las 2 técnicas de elección son la ultrasonografía endoscópica (USE) y la colangio-pancreatografía por resonancia magnética (CPRM), con resonancia magnética (RM) pancreática¹¹, siendo la USE la técnica más extendida en el momento actual¹².

Sin embargo, 2 de los problemas de la USE son su subjetividad y la variabilidad interobservador en la valoración de los criterios ecoendoscópicos definidos para el diagnóstico de la enfermedad. De hecho se ha desarrollado un nuevo sistema de clasificación (clasificación de Rosemont), con el fin de mejorar este punto crítico¹³. En este contexto, el grupo de Del Pozo et al¹⁴ evaluó si dicha variabilidad interobservador empleando la nueva clasificación de Rosemont mejoraba la clasificación convencional. Tras analizar los hallazgos de 69 pacientes, vieron cómo la concordancia era moderada con ambas clasificaciones ($\kappa = 0,53$ [clasificación convencional] y $\kappa = 0,46$ [clasificación de Rosemont]).

Dos trabajos trataron de evaluar si nuevas tecnologías asociadas a la USE podrían mejorar la eficacia diagnóstica de la PC. Iglesias-García et al¹⁵ evaluaron la utilidad de los contrastes (Sonovue®) con armónicos de última generación. En un estudio piloto evaluaron 8 pacientes y 2 controles. En todos los pacientes se identificó un patrón trabecular de realce con el contraste, correspondiente al borde hiperecogénico de los lóbulos objetivados en el modo-B. Tras 90 s hubo un lavado completo del contraste del parénquima pancreático en todos los pacientes. Los controles presentaron un patrón homogéneo isovascular y un lavado lento de contraste con realce residual en el parénquima pancreático después de los 2 min. Con ello parece que esta metodología puede ser útil para el diagnóstico de la PC. El trabajo presentado por Irisawa et al¹⁶ empleó un análisis cuantitativo de la imagen obtenida mediante USE con una nueva tecnología empleado la imagen RAW para diferenciar la PC leve del páncreas normal. Esta imagen contiene datos mínimamente procesados del sensor de imagen y fue procesada con un programa informático específico diseñado por Olympus Medical Systems. El parámetro empleado para su medición se denomina “mid-band fit”. En este estudio, los autores analizaron los resultados de 67 pacientes y encontraron que los valores de “mid-band fit” eran significativamente superiores en los pacientes con PC con respecto a aquellos con un páncreas normal ($p < 0,01$), concluyendo que esta nueva metodología puede ser de ayuda en este contexto.

Pese a que la USE, como se ha dicho anteriormente, se considera como la técnica clave para el diagnóstico de la PC, persiste cierta controversia sobre cuál es la mejor prueba para la detección de calcificaciones en el conducto pancreatico principal. Hagan et al¹⁷ realizaron un estudio en 99 pacientes con PC confirmada mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), con litiasis intraductal confirmada en 59 pacientes, a los que se les realizó USE, CPRM/RM y tomografía computarizada (TC) con protocolo de páncreas. No se apreciaron diferencias a la hora de identificar calcificaciones entre las 3 técnicas. La USE se mostró como la técnica más eficaz, con mayor sensibilidad y mayor valor predictivo positivo, la TC como la de mayor especificidad, mientras que la CPRM/RM presentó el mayor valor predictivo negativo.

Diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina

La prueba diagnóstica de elección para determinar si un paciente presenta IPE es la cuantificación de la grasa fecal; sin embargo, por su complejidad, esta técnica apenas se emplea en la rutina clínica. En la actualidad existen alternativas eficaces y más sencillas en este contexto, destacando el test de aliento con triglicéridos marcados con ¹³C¹⁸. Con el fin de intentar reducir el tiempo del test (6 h), el grupo de Keller¹⁹ trató de evaluar la influencia de la velocidad del vaciamiento gástrico y la eficacia diagnóstica de una versión reducida del test (< 6 h). Los autores analizaron 200 tests de aliento de forma retrospectiva. Encontraron que la recuperación acumulada de ¹³C entre las horas 1 y 5 se correlacionaba con los parámetros estándar. Los resultados fueron satisfactorios cuando el test se redujo a 4 h y buenos cuando se redujo a 5 h. Sin embargo, el efecto del vaciamiento gástrico es considerable y afecta notablemente al resultado del test de aliento. Con ello, los autores concluyen que, si bien es posible reducir el tiempo del test de aliento a 4 h y que se podrían detectar todos los pacientes con IPE severa con una elevada especificidad, esta reducción no es realmente eficaz por la influencia del vaciamiento gástrico en el resultado del test. Otro grupo presentó sus resultados sobre el desarrollo de un nuevo test de aliento para detectar IPE²⁰. Éste se basa en la determinación de la cantidad de bicarbonato liberado por el páncreas tras el estímulo de una comida de prueba. En concreto, los autores miden la dilución de una pequeña dosis oral de bicarbonato marcado con ¹³C. Tras 8 h de ayuno se realizan 2 tomas basales de aliento, posteriormente se administra 1 dosis oral de 50 mg de sodio-1-¹³C-bicarbonato en agua y se realizan tomas de muestras de aliento tras 5, 10 y 15 min. Entonces se administra la comida de prueba 105 min tras la primera dosis de bicarbonato y se toman 2 muestras de aliento 15 min tras la comida. A continuación se administra una nueva dosis de bicarbonato y se recogen nuevas muestras a los 5, 10 y 15 min. Las muestras se analizan con un espectrómetro de masas, siendo el porcentaje recuperado 15 min antes y después de la comida el resultado del test. El estudio se realizó a 12 controles y a 7 pacientes con PC e IPE (definido como > 5 criterios USE de PC, test de secretina patológico, CPRE patológico, con unos valores de elastasa

fecal < 50 µg/g). Empleando un punto de corte del 6% de recuperación de ¹³C-bicarbonato tras la comida, la sensibilidad y especificidad diagnóstica para la detección de IPE fueron del 100 y el 92%, respectivamente; de hecho no hubo *overlap* en los resultados entre pacientes y controles.

Tratamiento de la pancreatitis crónica

El tratamiento del dolor de la PC continúa siendo un gran reto hoy en día. La patogenia del dolor en PC se considera multifactorial, incluyendo un incremento de la presión parenquimatoso (síndrome compartimental) secundaria a un aumento de la presión ductal por la obstrucción al flujo originada por estenosis, cálculos o seudoquistes, un infiltrado inflamatorio de los nervios sensitivos con/sin neuropatía asociada, una isquemia pancreática, liberación de radicales libres en respuesta al daño tisular. Todo esto hace especialmente complejo el tratamiento del dolor en estos pacientes²¹.

Se han presentado varios trabajos que tratan de mostrar alternativas para el tratamiento del dolor en PC. Siriwardena et al²² diseñaron un estudio aleatorizado, doble ciego, que analizó la eficacia del tratamiento antioxidante con respecto a placebo. Un total de 70 pacientes completaron el protocolo (92 fueron los inicialmente incluidos). El tratamiento antioxidante administrado fue Antox versión 1.2. El objetivo principal fue analizar el cambio en una escala clínica de dolor. Como objetivos secundarios se evaluaron los cambios diarios en las escalas de dolor, la evolución en la calidad de vida, los valores de antioxidantes, el uso de opiáceos, los ingresos hospitalarios, los efectos secundarios y las complicaciones. El grado de dolor se redujo en ambos grupos (placebo: -1,97; antioxidantes: -2,33), pero sin diferencias significativas (-0,36; IC del 95%, -1,44 a 0,72; p = 0,509). Los controles diarios del dolor, calidad de vida (EORTC QLQ-C30, PAN28, EQ-5D y EQ-VAS), el uso de opiáceos y las hospitalizaciones también fueron similares en ambos grupos. Como control de toma de tratamiento, en los pacientes en tratamiento antioxidante se identificaron unos valores circulantes elevados de vitaminas C, E, β-carotenos y selenio. Los autores concluyen que el tratamiento antioxidante no consiguió ni reducir el dolor ni mejorar la calidad de vida. Gardner et al²³ realizaron un metaanálisis y una revisión sistemática acerca del papel del tratamiento enzimático sustitutivo en el control de dolor de pacientes con PC. Los autores seleccionaron 5 ensayos clínicos con 169 pacientes, con un seguimiento máximo de 4 meses. En el análisis final, los pacientes en tratamiento con enzimas pancreáticas presentaron una disminución en las escalas del dolor, alcanzando prácticamente la significación estadística, pudiendo considerarse como una opción posible de tratamiento. Otra opción presentada fue el uso de secretina para tratar el dolor refractario tipo B de la PC (definido como dolor severo en intervalos largos de tiempo [1-2 meses] y considerado el de más difícil manejo). Los autores desarrollaron un ensayo prospectivo en el que los pacientes recibieron tratamiento con secretina intravenosa en varias dosificaciones en el día 1 (0,05, 0,1 y 0,2 µg/kg), día 2 (0,1, 0,2 y 0,4 µg/kg) y día 3 (0,2, 0,4 y 0,8 µg/kg). Se evaluaron no sólo las escalas habituales para la medición del dolor,

sino también la calidad de vida (SF-36) y el consumo de opiáceos. Se incluyeron 12 pacientes con una media de 9 años de duración del dolor, todos ellos en tratamiento con opiáceos. Los valores de la escala del dolor fueron de 5,79, 4,80, 4,72, y 4,90 en momento basal, día 4, día 10 y día 30 (p = 0,25, 0,19 y 0,27 cuando se compararon con los valores basales de dolor). El uso diario de opiáceos sí disminuyó a lo largo del estudio. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida. La mejor respuesta analgésica se obtuvo justo tras la administración de una dosis de 0,4 µg/kg²⁴.

Pancreatitis crónica y cáncer de páncreas

Un punto de gran controversia y difícil manejo es el de la asociación de la PC con el cáncer de páncreas²⁵. Burski et al²⁶ analizaron todos los pacientes diagnosticados de PC (> 4 criterios ecoendoscópicos) con una masa pancreática, con un seguimiento mínimo de 5 años (en total 125 masas pancreáticas en 436 pacientes). En todos ellos se realizó una punción guiada por USE. Los pacientes fueron seleccionados para un programa de seguimiento, control clínico o cirugía. A pesar de que la punción inicial no evidenció datos de malignidad, en el período de seguimiento 16 de los 125 (13%) pacientes presentaron un cáncer de páncreas (en 13 casos el tumor ya era irresecable). Ante estos hallazgos, los autores concluyen que la USE puede no diagnosticar cáncer de páncreas en una PC hasta en el 15% de los casos, que dada la rápida progresión el intervalo de seguimiento debe ser inferior a los 6 meses y que, probablemente, se deben incorporar nuevos métodos diagnósticos para mejorar el diagnóstico de estos casos (marcadores moleculares, elastografía, contrastes, etc.).

Conflictos de intereses

El Dr. J. Enrique Domínguez declara no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. Julio Iglesias-García es asesor internacional de Cook Medical.

Bibliografía

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
2. Banks PA, Conwell DL, Toskes PP. The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;6 Suppl 5:1-16.
3. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Inter Med*. 2009;169:1035-45.
4. Kume K, Masamune A, Shimisegawa T. Alcohol and tobacco consumption and the risk of pancreatitis in Japan. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S462.
5. Janarthanan S, Adler DG. Smoking and its association to acute and chronic pancreatitis: A meta-analysis to establish overall risk. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S850.

6. Petersen JM, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and maldigestion. *Semin Gastrointest Dis.* 2002;13:191-9.
7. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:12-6.
8. Prabhakaran A, Bhasin DK, Bhadada S, Khandelwal N, Bhansali A, Rana SS, et al. Bone mineral metabolism in patients with alcohol related and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S55.
9. Sikkens ECM, Cahen DJ, Kuipers EJ, Bruno MJ. Prospective evaluation of the prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and decreased bone mineral density on chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S461-2.
10. Kawaguchi Y, Ogawa M, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanesees. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S849-50.
11. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:114-20.
12. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:117-22.
13. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1251-61.
14. Del Pozo D, Poves E, Tabernero S, Villafruela M, Moral I, Sanz C, et al. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: Interobserver agreement in same day back-to-back procedures. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB201.
15. Iglesias-García J, Lindkvist B, Cruz-Soares JB, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Does contrast enhancement play a role as an adjunct to endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis? A pilot study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S243-4.
16. Irisawa A, Shibukawa G, Takagi T, Ikeda T, Suzuki R, Hikichi T, et al. A new EUS imaging for mild chronic pancreatitis: a pilot study of differential diagnosis between mild chronic pancreatitis and normal pancreas base don the quantitative analysis with new technology using Raw Image. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB196.
17. Hagan M, Kushnir VM, Wani S, Gupta N, Mullady D, Murad F, et al. The accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), endoscopic ultrasound (EUS) and pancreatic protocol CT (PPCT) in diagnosing main pancreatic duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB202.
18. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:233-41.
19. Keller J, Meier VS, Layer PH. Accuracy of a short versión ¹³C-Mixed Breath Test for evaluation of pancreatic exocrine function. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S456-7.
20. Wagner DA, Bolt D, Curington C, McLellan LV, Toskes PP. A pilot study of a novel breath test to detect chronic pancreatitis patients with exocrine pancreatic insufficiency (EPI). *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S54.
21. Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:323-35.
22. Siriwardena AK, Mason JM, Shah NS, Sheen AJ. Antioxidant therapy for chronic pancreatitis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S113.
23. Gardner TB, Michalak D, Harrington MW, Danford JW. Pancreatic enzyme supplementation for treatment of pain in adult patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S457.
24. Levenick JM, Andrews CL, Purich ED, Gordon SR, Gardner TB. A prospective trial of secretin infusion for refractory pain type B in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S457-8.
25. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:349-58.
26. Burski CM, Varadarajulu S, Trevino J. Diagnosing cancer in chronic pancreatitis: the struggle persists. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB193.