



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 2 (tratamiento)[☆]

Enrique de-Madaria^{a,*}, Ángel Abad-González^b, José Ramón Aparicio^a, Luis Aparisi^c, Jaime Boadas^d, Evangelina Boix^e, Gonzalo de las Heras^f, Enrique Domínguez-Muñoz^g, Antonio Farré^h, Laureano Fernández-Cruzⁱ, Luis Gómez^j, Julio Iglesias-García^g, Katherine García-Malpartida^k, Luisa Guarnier^l, José Lariño-Noia^g, Félix Lluís^a, Antonio López^m, Xavier Molero^l, Óscar Moreno-Pérez^b, Salvador Navarroⁱ, José María Palazónⁿ, Miguel Pérez-Mateo^a, Luis Sabater^o, Yolanda Sastre^j, Eva C. Vaqueroⁱ y Juan Martínez^a, en representación del Club Español Pancreático

^a Unidad Pancreática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Hígado y Páncreas, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^d Servicio de Digestología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España

^e Sección de Endocrinología, Hospital Universitario de Elche, Elche, España

^f Unidad de Gastroenterología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^g Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^h Departamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

^j Unidad del Dolor, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^k Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital La Fe, Valencia, España

^l Grupo de Investigación en Pancreatología, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^m Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitari Dr. Peset, Valencia, España

ⁿ Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^o Servicio de Cirugía General y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 18 de junio de 2012; aceptado el 27 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 30 de abril de 2013

[☆] Está publicado previamente en lengua inglesa: The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de-Las-Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarnier L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez O, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, Martínez J. Pancreatol. 2013 Jan-Feb;13(1):18–28.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: madaria@hotmail.com (E. de-Madaria).

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis crónica;
Consenso;
Guías de práctica
clínica;
Insuficiencia
pancreática exocrina;
Tratamiento

KEYWORDS

Chronic pancreatitis;
Consensus;
Clinical practice
guidelines;
Exocrine pancreatic
insufficiency;
Treatment

Resumen La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad compleja, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que abarca desde pacientes asintomáticos a pacientes con síntomas inhabilitantes o con complicaciones serias. El manejo de la PC frecuentemente difiere entre áreas geográficas e incluso entre centros. Ello se debe a la escasez de estudios de calidad y guías de práctica clínica que aborden el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. El objetivo del Club Español Pancreático fue elaborar recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la PC. Dos coordinadores eligieron un panel multidisciplinario de 24 expertos en esta enfermedad. Estos expertos se seleccionaron por su experiencia clínica e investigadora en PC. Se elaboró una lista de preguntas, cada una de las cuales se revisó por 2 panelistas. Con ello se produjo un borrador que se discutió en una reunión presencial por todos los participantes. Los niveles de evidencia se basaron en la clasificación del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. En la segunda parte del consenso se dieron recomendaciones para el manejo del dolor, pseudoquistes, estenosis biliar y duodenal, fístula pancreática y ascitis, hipertensión portal izquierda, diabetes mellitus, insuficiencia pancreática exocrina y soporte nutricional en PC. © 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment)

Abstract Chronic pancreatitis (CP) is a complex disease with a wide spectrum of clinical manifestations ranging from asymptomatic disease to disabling forms or serious complications. The management of CP frequently differs among geographical areas and even among centers. These differences are due to the scarcity of high-quality studies and clinical practice guidelines that focus on the diagnosis and treatment of this disease. The aim of the Spanish Pancreatic Club was to create evidence-based recommendations for the management of CP. Two coordinators chose a multidisciplinary panel of 24 experts in this disease. These experts were selected on the basis of their clinical and research experience in CP. A list of questions was drawn up and each question was then reviewed by two panelists. These questions were then used to produce a draft, which was discussed in a face-to-face meeting with all the participants. Levels of evidence were based on the classification of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. In the second part of the consensus process, recommendations were established for the management of pain, pseudocysts, biliary and duodenal stenosis, pancreatic fistula and ascites, left portal hypertension, diabetes mellitus, exocrine pancreatic insufficiency, and nutritional support in CP. © 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El objetivo, justificación y metodología del presente consenso se detallan en la primera parte del consenso «Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 1 (diagnóstico)». De forma resumida, 2 coordinadores eligieron un panel multidisciplinario de 24 expertos en esta enfermedad. Estos expertos se seleccionaron por su experiencia clínica e investigadora en pancreatitis crónica (PC). Se elaboró una lista de preguntas, cada una de las cuales se revisó por 2 panelistas. Con ello se produjo un borrador que se discutió por todos los participantes en una reunión presencial. Los niveles de evidencia se basaron en la clasificación del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine¹.

¿Cuál es el tratamiento farmacológico óptimo del dolor por pancreatitis crónica?

Antes de abordar el tratamiento del dolor asociado a PC se deben descartar otras posibles causas coexistentes, como la

presencia de pseudoquistes, neoplasia gástrica o pancreática, úlcus péptico gástrico o duodenal o litiasis biliar. También es deseable eliminar la causa de la PC, como el cese del consumo de alcohol, tabaco, solucionar obstrucción ductal o administrar el tratamiento específico de la pancreatitis autoinmune. Hay pocos estudios de calidad sobre el tratamiento del dolor por PC. Los fármacos analgésicos deben administrarse a una dosis efectiva y a intervalos apropiados, monitorizando la función renal, respiratoria y hepática. El tratamiento farmacológico debe tener en cuenta la naturaleza del dolor (continuo frente a episódico) y el contexto (durante ingreso hospitalario o de forma ambulatoria). Se debe promover un adecuado cumplimiento terapéutico. El método de la OMS para el alivio del dolor puede ser la base para el tratamiento médico del dolor en la PC².

El primer paso propuesto para el tratamiento farmacológico del dolor es paracetamol (con un notable perfil de seguridad) en el caso de dolor agudo o crónico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo metamizol para el dolor agudo. El paracetamol parece seguro en pacientes con consumo excesivo crónico de alcohol³⁻⁵. El metamizol no está disponible en muchos países debido a su asociación con agranulocitosis, aunque su incidencia real parece ser muy

baja⁶⁻⁸. En dolor crónico los AINE y el metamizol deben evitarse por la mayor incidencia de efectos adversos durante su consumo prolongado. La pregabalina se ha asociado a una disminución moderada del dolor en PC⁹. La pregabalina se puede administrar en el dolor crónico por PC combinada con paracetamol.

Si el dolor no se controla se propone como segundo escalón el tramadol. Es eficaz en el control del dolor asociado a PC y presenta menos efectos adversos que los opioides mayores, en especial en lo que a la motilidad intestinal se refiere¹⁰. Si no se ha introducido previamente pregabalina, se puede asociar esta a tramadol.

Cuando la respuesta al tramadol no es adecuada, el tercer escalón sería el uso de opioides mayores, preferentemente en formas de liberación sostenida, para evitar picos plasmáticos y conseguir un acceso lento al sistema nervioso central (lo que permite obviar el efecto euforizante)¹¹. La dosis se debe ajustar según el dolor del paciente. En un ensayo clínico que comparaba fentanilo transdérmico y morfina oral en un preparado de liberación sostenida, el grupo de fentanilo precisó una mayor dosis de morfina de liberación inmediata de rescate, y mayor incidencia en reacciones locales cutáneas¹². Se debe valorar el uso de tratamientos invasivos del dolor si la administración de opiáceos mayores se extiende más de 3 meses, en casos de efectos adversos o si no tiene un claro beneficio. En pacientes con dolor

moderado a grave se puede iniciar el tratamiento médico del dolor directamente en el segundo o tercer escalón respectivamente. Algunos pacientes se pueden beneficiar de tratamiento invasivo precoz, por ejemplo en la PC obstructiva.

El uso de enzimas pancreáticas en dolor por PC es controvertido. Los estudios disponibles tienen defectos en su metodología y diseño¹³, y los resultados son heterogéneos. En algunos estudios no se encontró una disminución significativa del dolor¹⁴⁻¹⁶, pero en otros sí¹⁷⁻¹⁹. La mayor parte de estudios con resultados positivos usaron enzimas pancreáticas sin cubierta entérica^{17,18}, no disponibles en muchos países. El empleo de enzimas pancreáticas no ha mostrado un claro efecto sobre el control del dolor en revisiones sistemáticas recientes^{13,20}. No obstante, dado su perfil de baja toxicidad, en casos rebeldes se podría plantear una prueba terapéutica con enzimas pancreáticas¹³. En ese caso recomendamos un tratamiento de prueba durante 2 meses. El empleo de fármacos antioxidantes ha mostrado una reducción discreta a largo plazo del dolor en 2 estudios doble ciego controlados por placebo^{21,22}. En el estudio mejor diseñado y con mayor número de pacientes, se administró un cóctel de antioxidantes que incluía dosis diarias de selenio orgánico, ácido ascórbico, betacaroteno, alfatocoferol y metionina²². Los pasos recomendados para el tratamiento médico del dolor están resumidos en la figura 1.

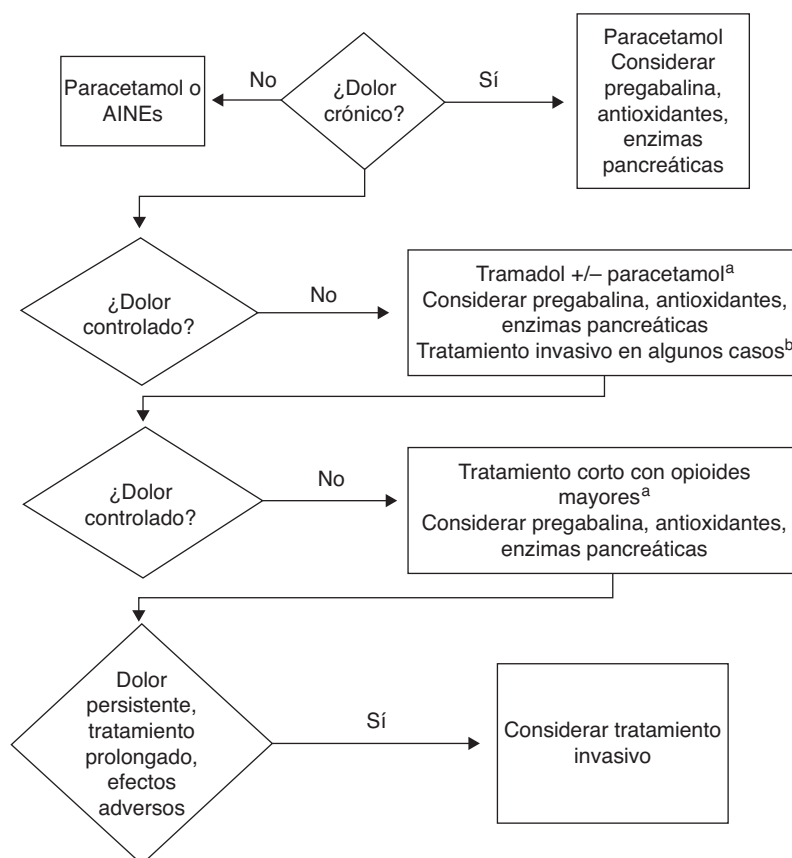


Figura 1 Escalones propuestos para el tratamiento médico del dolor en pancreatitis crónica.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

^aConsiderar en pacientes con dolor moderado o grave empezar en el segundo o tercer escalón, respectivamente.

^bAlgunos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento invasivo precoz, por ejemplo en pancreatitis crónica obstructiva.

Recomendación

Ante dolor en un paciente con PC se debe eliminar la etiología de la enfermedad, descartar complicaciones y otras enfermedades. Tras ello se recomienda tratamiento analgésico con paracetamol (dolor agudo o crónico) o AINE-metamizol (en dolor agudo) (nivel de evidencia 5; grado de recomendación: D). Se puede asociar pregabalina (nivel de evidencia 1 b; grado de recomendación: A).

Como segundo escalón se recomienda tramadol (asociado o no a pregabalina) (nivel de evidencia 5; grado de recomendación: D). En caso de persistencia del dolor se debe realizar una prueba de tratamiento con opiáceos mayores ajustando las dosis al dolor (nivel de evidencia 2 b; grado de recomendación: B). Es aconsejable reconsiderar su empleo si el tratamiento se prolonga más de 3 meses, en caso de efectos adversos o falta de beneficio real (nivel de evidencia 5; grado de recomendación: D).

El empleo de antioxidantes reduce discreta, pero significativamente el dolor a largo plazo en la pancreatitis crónica (nivel de evidencia 1 b; grado de recomendación: A).

No se ha demostrado una eficacia concluyente del tratamiento con enzimas pancreáticas (nivel de evidencia 1 a; grado de recomendación: A). Algunos pacientes pueden beneficiarse de un periodo de prueba de dos meses (nivel de evidencia 5; grado de recomendación: D).

¿Cuál es el tratamiento endoscópico del dolor en la pancreatitis crónica? ¿Cuál es el papel de la litotricia extracorpórea en el tratamiento de los pacientes con pancreatitis crónica?

El tratamiento invasivo del dolor en la PC está indicado cuando falla el tratamiento médico o cuando se necesita administrar tratamiento opiáceo a largo plazo para su control. El tratamiento endoscópico descompresivo (TED) es una opción para tratar el dolor en pacientes con dilatación del conducto pancreático principal (aumento de la presión ductal) y en pacientes con litiasis pancreática obstructiva o estenosis del sistema ductal^{23,24}. Cuando se valore el TED para el dolor, se debe tener en cuenta sus limitaciones: a) los ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaba TED con cirugía mostraron mejores resultados para la cirugía^{25,26}; ni el TED ni el tratamiento quirúrgico se han controlado de forma aleatorizada frente al tratamiento médico; b) es difícil determinar la efectividad del TED para el control del dolor en estudios de largo seguimiento sin grupo control, dada la tendencia de desaparecer su efecto con el tiempo^{3,27}. c) El TED es técnicamente difícil y, por lo tanto, dependiente del operador.

El TED mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) consiste en la dilatación y colocación de una prótesis a través de estenosis y la extracción de litiasis del conducto pancreático principal. Con este abordaje, el 70 a 94% de los pacientes presentan una mejoría del dolor a corto plazo y del 52 a 82% a largo plazo²⁸⁻³³. La obstrucción del conducto pancreático puede producirse por litiasis, estenosis o ambas; el TED produce resultados similares en los 3 tipos de obstrucción²⁹. El TED parece disminuir el número de hospitalizaciones relacionadas con dolor

y la necesidad de tratamiento analgésico^{34,35}, pero no ha mostrado mejorar claramente la calidad de vida^{26,36,37}. La dilatación de una estenosis del conducto pancreático principal no es un tratamiento útil a menos que se acompañe de la colocación de una o varias prótesis. Además, las prótesis deben mantenerse un periodo largo de tiempo (uno a 2 años) y requieren la recolocación en casos de obstrucción y recurrencia del dolor³⁸. Múltiples prótesis pueden mejorar el resultado del TED³⁹. Un tercio de los pacientes presenta recidiva del dolor tras la extracción de las prótesis^{28,30,31}, mejorando frecuentemente con una nueva prótesis.

La litotricia extracorpórea por ondas de choque (ESWL, de sus siglas en inglés) ha mostrado su utilidad en el tratamiento del dolor de la PC en un meta-análisis de series de casos⁴⁰ y en un estudio aleatorizado en el que se comparaba ESWL frente a ESWL asociada a endoscopia⁴¹. En este ensayo clínico no se evidenció que la asociación de endoscopia a ESWL fuera mejor que ESWL sola en la prevención del dolor.

El bloqueo/neurólisis del plexo celíaco guiado por USE, mediante el empleo de alcohol y/o corticoides, es una de las alternativas para intentar mejorar el dolor y la calidad de vida de los pacientes con PC, y se puede utilizar en pacientes con el conducto pancreático principal no dilatado⁴². El bloqueo/neurólisis guiado por USE parece asociarse a mejores resultados y ser más coste-efectivo que el guiado por TC, con una baja incidencia de efectos secundarios^{43,44}. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento es incierta. No hay estudios aleatorizados comparados con placebo que evalúen la utilidad del bloqueo/neurólisis del plexo celíaco guiado por USE en pacientes con PC y hay pocos estudios con seguimiento a largo plazo⁴⁵. En general, el alivio del dolor oscila entre el 55 y el 70% a corto plazo⁴⁴⁻⁴⁹, pero podría ser duradero (más de 24 semanas) en menos del 10%⁴⁴.

Recomendación

El tratamiento descompresivo endoscópico es menos eficaz y menos duradero que el tratamiento quirúrgico (nivel de evidencia 1 b; grado de recomendación B).

El tratamiento endoscópico del dolor en pacientes con PC se ha mostrado eficaz si los pacientes presentan una dilatación del conducto pancreático principal, preferiblemente mediante la combinación de diferentes técnicas endoscópicas (nivel de evidencia 3 b; grado de recomendación B).

La colocación de una prótesis pancreática es eficaz para tratar el dolor a corto plazo en pacientes con estenosis del conducto pancreático, pero precisa de múltiples CPRE durante el seguimiento (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C). Las prótesis pancreáticas se deben mantener al menos 12 meses (nivel de evidencia 3 b; grado de recomendación B).

La ESWL es eficaz en eliminar los cálculos intraductales y conseguir alivio del dolor (nivel de evidencia 2 a; grado de recomendación B).

El bloqueo del plexo celíaco guiado por USE puede ser una alternativa para el tratamiento del dolor en la PC en algunos casos seleccionados, que no respondan a otras opciones terapéuticas (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

¿Cuál es el tratamiento quirúrgico del dolor?

La cirugía en pacientes con PC está indicada en 3 escenarios: dolor incapacitante, cuando se sospecha o no se puede descartar cáncer de páncreas y en ciertas complicaciones de la PC.

No hay un umbral validado para indicar la cirugía para el control del dolor⁵⁰. Actualmente no hay estudios aleatorizados y controlados que comparen cirugía con tratamiento conservador o diferentes momentos evolutivos para indicar cirugía. Como se comentó previamente se recomienda considerar el tratamiento invasivo en pacientes con dolor bajo tratamiento con opioides mayores que se prevé se extienda más de 3 meses, en casos de efectos adversos o falta de beneficio real.

Existen básicamente 3 tipos de cirugía del dolor: la descompresiva (que se centra en la hipertensión ductal⁵¹), la resectiva (que aborda las masas inflamatorias⁵²⁻⁵⁴ y la cabeza pancreática como marcapasos del dolor^{55,56}) y técnicas mixtas.

Técnicas descompresivas

Las técnicas descompresivas deben aplicarse a pacientes con el conducto pancreático principal dilatado (> 7-8 mm)⁵⁷, siempre que no exista una masa inflamatoria. La técnica descompresiva más frecuente es la descrita por Partington y Rochelle en 1966⁵⁸. Produce alivio del dolor en el 66-91% de los pacientes, con una morbilidad y mortalidad bajas (20 y 2%, respectivamente)^{26,59-61}.

Sin embargo, los resultados a largo plazo revelan que hasta el 50% de los pacientes presentan una recurrencia del dolor y del 15 al 30% de los pacientes persisten con las manifestaciones dolorosas⁶¹⁻⁶³. En un estudio prospectivo aleatorizado se comparó la técnica de pancreatoyeyunosomía longitudinal con la técnica endoscópica de drenaje transampular²⁶. Al final del estudio a los 24 meses, el alivio completo o parcial se consiguió en el 32% de los pacientes con drenaje endoscópico y en el 75% de los pacientes con drenaje quirúrgico.

Técnicas resectivas

Están indicadas en pacientes con masa inflamatoria en la cabeza del páncreas, especialmente si se sospecha o no se puede descartar un cáncer de páncreas. La resección distal de páncreas está indicada en caso de masa inflamatoria o PC postobstructiva que afecta al cuerpo o cola de páncreas⁶⁴.

Hay autores que consideran la cabeza pancreática como el lugar desencadenante del dolor pancreático en la PC, por lo que preconizan la realización de técnicas resectivas^{55,56}. En las 3 series quirúrgicas más importantes, la técnica de la duodenopancreatectomía cefálica demostró un alivio del dolor a los 4 y 6 años en el 71 y el 89% de los pacientes, respectivamente⁶⁵⁻⁶⁷. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados han mostrado alivio del dolor a corto plazo en el 70 a 100% de los pacientes (tabla 1) y a largo plazo en el 70-87% (tabla 2)^{53,68-71}. Sin embargo la morbilidad asociada con la duodenopancreatectomía⁶⁸⁻⁷⁰ ha favorecido el empleo de las técnicas mixtas, más conservadoras (tablas 1 y 2).

Tabla 1 Estudios controlados aleatorizados que comparaban diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica (seguimiento entre 1 y 4 años)

Primer autor	Procedimiento	N	Mortalidad quirúrgica (%)	Morbilidad perioperatoria (%)	Fístula (%)	Estancia hospitalaria (días)	Alivio del dolor (%)	Diabetes (%)	Insuficiencia exocrina (%)	Ganancia de peso (kg)
Klempa et al. ⁶⁸	Beger	22	1	54	0	16	100	12	20	6,4
	DP	21	0	51	5	22	70	38	100	4,9
Buchler et al. ⁵³	Beger	20	0	15	0	13	94	-	100	4,1
	DP	20	0	20	5	14	77	-	100	1,9
Izbicki et al. ⁶⁹	Frey	31	3	19	3	-	80	0	58	6,7
	DP	30	0	53	7	-	75	10	83	1,9
Farkas et al. ⁷⁰	Beger	20	0	0	-	8	100	0	-	7,8
	DP	20	0	40	-	14	100	15	-	3,2
Izbicki et al. ⁷³	Beger	20	0	20	5	-	70	0	50	6,7
	Frey	22	0	9	0	-	70	0	50	6,4
Koninger et al. ⁷⁴	Beger	32	0	20	7	15	-	-	-	-
	Frey	33	0	21	3	11	-	-	-	-

Beger: intervención de Beger; DP: duodenopancreatectomía; Frey: intervención de Frey; N: número de pacientes.

Tabla 2 Resultados a largo plazo (7 a 10 años) de estudios controlados aleatorizados que comparaban diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica

Primer autor	Procedimiento	N	Alivio del dolor (%)	Mortalidad tardía (%)	Diabetes (%)	Insuficiencia exocrina (%)
Klempa et al. ⁶⁸	Beger	22	100	5	25	20
	DP	21	70	5	20	100
Izbicki et al. ⁶⁹	Frey	31	90	3	29	58
	DP	30	87	0	37	83
Strate et al. ⁷¹	Frey	31	82	20	61	86
	DP	30	81	13	65	96

Beger: intervención de Beger; DP: duodenopancreatectomía; Frey: intervención de Frey; N: número de pacientes.

Técnicas mixtas

También hay técnicas mixtas de resección y drenaje. Su base es la extirpación de la masa inflamatoria en la cabeza del páncreas y el drenaje del conducto pancreático principal (cuerpo y cola). Actualmente las 2 técnicas mixtas más utilizadas son: a) la resección parcial de la cabeza del páncreas con preservación duodenal o técnica de Beger⁵⁶, y b) enucleación de la cabeza del páncreas con pancreatoyeyunostomía longitudinal o técnica de Frey⁷². En ensayos controlados aleatorizados, las intervenciones mixtas han mostrado un alivio a corto plazo del 70-100% de los pacientes (tabla 1) y a largo plazo en 82-100% (tabla 2)^{53,68-71,73,74}.

Se ha descrito un procedimiento quirúrgico que puede ser útil en pacientes con PC de pequeño ducto sin masa inflamatoria: la escisión longitudinal en «v» de la zona ventral del páncreas combinada con una pancreatoyeyunostomía longitudinal⁷⁵.

La tabla 1 muestra los estudios prospectivos, controlados y aleatorizados que compararon 2 o más intervenciones^{53,68-70,73,74}. La tabla 2 incluye estudios aleatorizados y controlados con seguimiento a largo plazo^{68,69,71}.

Recomendación

Las técnicas de resección, descompresivas o mixtas consiguen un alivio del dolor del orden del 80% de los pacientes que se mantiene a lo largo del tiempo (nivel de evidencia 1a; grado de recomendación A).

¿Cuál es el tratamiento intervencionista del dolor por pancreatitis crónica?

En general, los pacientes con el ducto principal dilatado serían candidatos a técnicas endoscópicas o quirúrgicas descompresivas, ya comentadas previamente. Sin embargo, en pacientes sin dilatación ductal pueden estar indicadas otras técnicas intervencionistas tratadas en esta pregunta, que también pueden barajarse en caso de fallo del tratamiento endoscópico o quirúrgico. El bloqueo del plexo celíaco se ha discutido también previamente. Hay poca evidencia para el uso de estos tratamientos intervencionistas. Los estudios publicados carecen de grupo control.

La ablación bilateral de los nervios esplácnicos mayores por toracoscopía se estudió prospectivamente en pacientes con PC⁷⁶ mostrando un alivio del dolor a largo plazo en el

28% de los pacientes. En una revisión sistemática se concluyó que esta técnica alivia el dolor y se asocia a una mejora de la calidad de vida⁷⁷. Se ha descrito la ablación por radiofrecuencia percutánea⁷⁸.

La terapia intratecal con morfina mediante bombas de infusión continua se ha estudiado en una serie de casos⁷⁹ con buen resultado analgésico. En todos los casos se realizó el procedimiento en enfermos en los que habían fallado previamente otras técnicas más habituales. Se ha publicado una serie de casos de PC con dolor resistente que alcanzó mejoría mediante el implante de un estimulador de cordones posteriores⁸⁰.

La radioterapia se ha probado como tratamiento del dolor en PC^{81,82}. En el último estudio publicado se administraba una dosis única de 8 Gy en pacientes con brotes repetidos de reagudización de PC o en dolor crónico, quedando 13 de 15 pacientes asintomáticos⁸².

Recomendación

La ablación de los nervios esplácnicos puede aliviar el dolor en PC (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

¿Cómo debe tratarse un pseudoquistes pancreático y sus complicaciones?

Un pseudoquistes pancreático es una colección de líquido con elevada concentración de amilasa, rodeada de tejido fibroso. La mayoría de los trabajos no distinguen entre pseudoquistes en la pancreatitis aguda y crónica, y abarcan a pocos pacientes, lo que dificulta dar pautas para la toma de decisiones. La mayoría de pseudoquistes son pequeños y asintomáticos⁸³. Los pseudoquistes asociados a PC tienen menos probabilidades de resolverse espontáneamente que en otras enfermedades.

Un 39% de los pseudoquistes en PC se resuelven con una actitud expectante⁸⁴. La duración y el tamaño del pseudoquistes no son fiables para predecir la probabilidad de resolución espontánea ni el desarrollo de complicaciones aunque, en general, los de mayor tamaño (> 4 cm) y/o mayor duración (> 6 semanas) son los que con más frecuencia precisarán tratamiento activo⁸⁵.

El tratamiento invasivo de los pseudoquistes incluye el drenaje percutáneo, endoscópico o la cirugía. Está indicado en el caso de compresión vascular, compresión gástrica o duodenal sintomática, estenosis biliar, infección, hemorragia,

fístula pancreático-pleural y síndrome de pancreatitis poliartritis paniculitis; es decir, en general ante la existencia de sintomatología atribuible al pseudoquiste. En algunos casos los pseudoquistes presentan crecimiento progresivo, pudiendo estar indicado un tratamiento agresivo si el crecimiento es inexorable ante el riesgo de rotura, pese a estar asintomático el paciente.

En principio, el drenaje percutáneo solo está indicado en presencia de infección⁸⁶, cuando el tratamiento endoscópico o quirúrgico no estén disponibles. Se debe considerar cuando la situación clínica del paciente obligue a drenarlo rápidamente, y los riesgos quirúrgicos sean muy elevados. El drenaje percutáneo debe utilizarse con precaución dado que una obstrucción ductal proximal se asociará al desarrollo de una fístula pancreática⁸⁷.

La mayor parte de los pseudoquistes se pueden drenar endoscópicamente, ya sea a través de la papila colocando una prótesis en el Wirsung si existe comunicación, o mediante drenaje transmural. El drenaje por ecoendoscopia es muy eficaz, con baja incidencia de efectos secundarios y mortalidad⁸⁸. En los pseudoquistes multiloculados y con restos necróticos puede ser preferible el drenaje quirúrgico⁸⁹.

El tratamiento quirúrgico está indicado en los quistes de gran tamaño, múltiples o que se acompañan de estenosis, litiasis o disrupción ductal. Las técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento de los pseudoquistes consisten en la creación de una comunicación con el tubo digestivo (estómago, duodeno o yeyuno) y resección del pseudoquiste (en ocasiones asociado a resección pancreática). En algunas ocasiones puede ser necesario drenar el conducto pancreático principal. La cirugía es una técnica muy resolutive⁹⁰. El tratamiento quirúrgico presenta una proporción de éxito, complicaciones y recidivas similar al drenaje por USE, pero la estancia hospitalaria y el coste son menores en este último⁹¹.

La complicación más temida de un pseudoquiste es la rotura de un pseudoaneurisma de alguna de las arterias peripancreáticas, lo que puede asociarse a sangrado masivo interno con gran riesgo vital. La angioembolización es el tratamiento de elección. La cirugía debe reservarse para una segunda línea de tratamiento cuando la embolización no resuelve la hemorragia⁹²⁻⁹⁴. La recidiva hemorrágica y morbilidad son más frecuentes después de la cirugía que después de la angioembolización⁹⁵.

Recomendación

La resolución espontánea de los pseudoquistes en la PC es poco frecuente (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

El tratamiento activo debe reservarse para los pseudoquistes sintomáticos o complicados (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

El drenaje interno endoscópico es una opción preferible al drenaje quirúrgico (nivel de evidencia 2c; grado de recomendación B).

El tratamiento de la rotura de un pseudoaneurisma es preferible realizarlo con técnicas angiográficas aprovechando la angiografía diagnóstica, reservando la cirugía para las situaciones en las que la angiografía no haya sido eficaz (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

¿Cómo deben tratarse la estenosis biliar y la estenosis duodenal asociadas a pancreatitis crónica?

La incidencia de estenosis biliar en pacientes con PC es variable afectando hasta un 60% en los pacientes que presentan masa en la cabeza pancreática⁹⁶. La presencia de ictericia es frecuente resolviéndose espontáneamente en el 20-50% de los casos en un mes y siendo improbable su resolución si persiste más tiempo⁹⁷⁻¹⁰¹. En un 10% de los casos se produce colangitis⁹⁶.

Se ha propuesto como indicaciones de drenaje biliar en PC: episodios de colangitis, progresivo aumento de la estenosis biliar con dilatación de vía biliar, coledocolitiasis asociada, ictericia o elevación de bilirrubina durante más de un mes y persistencia de parámetros de colestasis como fosfatasa alcalina elevada durante más de un mes¹⁰².

El tratamiento de la estenosis biliar puede realizarse por vía endoscópica o quirúrgica. No hay estudios comparativos adecuados. Dado que el tratamiento mediante prótesis biliar endoscópica conlleva un elevado índice de recidivas y colangitis a medio-largo plazo, sigue considerándose la derivación quirúrgica como la técnica de elección reservando la prótesis en pacientes inoperables^{103,104}. Esta puede usarse como puente hasta estabilizar al paciente o como intento de tratamiento definitivo en los casos en los que el alto riesgo quirúrgico no permita asumir la cirugía o en pacientes que la rechacen. En estos casos los mejores resultados se obtienen con la colocación de múltiples prótesis o con prótesis metálicas recubiertas^{105,106}. En cuanto a los tipos de derivación biliar quirúrgica, en los casos con masa pancreática o dolor pancreático con dilatación de Wirsung, la derivación biliar se realizará asociada a la intervención correspondiente. En los casos de obstrucción biliar aislada se realizará hepático-yeyunostomía o colédoco-duodenostomía.

La obstrucción duodenal es algo menos frecuente que la biliar, afectando al 1,2% de los pacientes ingresados por PC, al 12% de los que requieren intervención y al 36% de los que presentan masa inflamatoria⁹⁶. Puede ser debida no solo a la presencia de masa en cabeza de páncreas, también a pancreatitis paraduodenal¹⁰⁷. Cuando la obstrucción es parcial y se presenta aislada se puede intentar un manejo conservador con reposo digestivo y nutrición parenteral durante 2-3 semanas y, en caso de fracaso, intervención quirúrgica mediante gastroyeyunostomía. En los casos en los que la obstrucción duodenal se asocia a masa pancreática, dolor pancreático o estenosis biliar, el tratamiento de la obstrucción duodenal se asociará a la técnica quirúrgica correspondiente, resectiva o derivativa.

Recomendación

La cirugía es el tratamiento de elección para la estenosis biliar sintomática. Las prótesis deben reservarse para los pacientes de alto riesgo quirúrgico, temporalmente para estabilizar o mejorar al paciente para la cirugía o en aquellos que rechacen el tratamiento quirúrgico (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).

La obstrucción duodenal tiene indicación quirúrgica en caso de ser completa o en los casos parciales tras fracasar

el tratamiento conservador durante 2 o 3 semanas (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).

¿Cómo diagnosticar y tratar las fístulas y ascitis asociadas a pancreatitis crónica?

La comunicación entre el sistema ductal pancreático (frecuentemente tras la rotura de un pseudoquiste) y la cavidad abdominal produce ascitis pancreática, y la comunicación con la cavidad pleural se asocia a derrame pleural. El origen pancreático se puede confirmar con el hallazgo de niveles elevados de amilasa (> 1.000 U/l) en su contenido. En estos casos, la CPRE o la colangiopancreatografía por resonancia magnética son técnicas de imagen útiles que nos permiten en ocasiones detectar el origen de la fuga^{108,109}.

El manejo de estas situaciones se basa fundamentalmente en series de casos y estudios retrospectivos, no existen estudios aleatorizados ni se compara la evolución con grupo control. Recomendamos un manejo escalonado^{108,110,111}: a) tratamiento médico con nutrición enteral o parenteral, al que se le puede añadir somatostatina o sus análogos, que reducen el volumen de secreción pancreática aunque su eficacia no está demostrada¹¹²; b) tratamiento endoscópico de la disrupción del sistema ductal^{109,110,112}, y c) tratamiento quirúrgico^{110,112-114}. En ocasiones, generalmente tras punciones percutáneas o intervenciones quirúrgicas, pueden aparecer fístulas externas, de manejo similar al de las internas¹¹⁵. Es posible que el uso de análogos de la somatostatina de forma profiláctica en pacientes intervenidos permita disminuir la incidencia de esta complicación¹¹⁶.

Recomendación

Las fístulas y ascitis asociadas a PC se diagnostican al comprobar niveles elevados de amilasa en el derrame asociado. Recomendamos manejo inicial conservador con nutrición enteral o parenteral, pudiéndose asociar somatostatina o sus análogos. En caso de no mejoría, recomendamos tratamiento endoscópico de la disrupción del sistema ductal y, en casos rebeldes, cirugía (nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

¿Cómo manejar la hipertensión portal izquierda causada por trombosis o estenosis de la vena esplénica?

La hipertensión portal izquierda (HPI) es un síndrome cuya consecuencia clínica más grave es la aparición de un episodio de hemorragia digestiva por sangrado de varices gástricas. Es secundaria a la obstrucción de la vena esplénica¹¹⁷, en la mayoría de los casos por trombosis que se desarrolla durante el curso evolutivo de la PC¹¹⁸.

El diagnóstico de las varices gástricas es posible realizarlo en la mayoría de los casos mediante la endoscopia convencional. La USE puede incrementar la sensibilidad del diagnóstico¹¹⁹. No se conoce bien la historia natural de los pacientes con HPI; según las series más recientes, el riesgo de hemorragia por varices en pacientes con HPI es cercano al 5%^{120,121} por lo que se estima que en los enfermos

que nunca han sangrado no se debería llevar a cabo una esplenectomía profiláctica^{118,121,122} aunque no existe ningún estudio controlado que avale esta afirmación. Parece razonable, dada la potencial gravedad de una hemorragia por varices fúndicas¹²³ y teniendo en cuenta que la incidencia de hemorragia digestiva entre los pacientes con HPI y varices gástricas es cercana al 20%¹²⁴, evaluar su presencia en los pacientes con HPI que vayan a precisar tratamiento quirúrgico de la enfermedad pancreática, para proceder entonces a la esplenectomía si las varices están presentes^{118,125,126}. Se desconoce cuál debe ser la actitud terapéutica en los pacientes con HPI y varices que no precisan cirugía por su enfermedad pancreática. El papel de los betabloqueantes en este contexto no está aclarado. El control temporal de una hemorragia aguda por varices gástricas puede realizarse mediante el taponamiento con una sonda de Linton y con el uso del cianocrilato mediante la endoscopia¹²⁷⁻¹²⁹. Una vez que un paciente con PC e HPI ha presentado una hemorragia por varices se debe realizar una esplenectomía que es curativa^{117,118,125,126,129}.

Recomendación

A los pacientes con hipertensión portal izquierda se les debe realizar una exploración endoscópica para conocer si se han desarrollado varices gastroesofágicas (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

En los pacientes con hipertensión portal izquierda y varices gastroesofágicas a los que se les va a practicar tratamiento quirúrgico para su pancreatitis crónica debería realizarse una esplenectomía profiláctica (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

Los pacientes con hipertensión portal izquierda que han presentado hemorragia digestiva por sangrado varicoso deben ser tratados mediante esplenectomía (nivel de evidencia 2b; grado de recomendación B).

¿Qué peculiaridades en el tratamiento son propias de la diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica?

La diabetes mellitus asociada a PC (DM-PC) difiere de la DM tipos 1 y 2 en el mayor riesgo de hipoglucemia debido a la alteración en la secreción de glucagón, lo cual es particularmente problemático en pacientes con inadecuado cumplimiento terapéutico, consumo de alcohol o con neuropatía autonómica¹³⁰. Por el contrario, se asocia a un menor riesgo de cetoacidosis diabética. El manejo puede ser difícil, sobre todo en fases avanzadas de insuficiencia endocrina y tras la cirugía pancreática¹³¹. Las complicaciones micro y macroangiopáticas son superponibles a las presentes en la DM tipos 1 y 2.

Un manejo similar al de la DM tipo 2 podría ser adecuado, con empleo de metformina inicial y secretagogos de insulina (sulfonilureas, repaglinida) como segundo escalón, aunque es necesario individualizar la terapia en función del tiempo de evolución de la DM, índice de masa corporal y presencia de comorbilidades^{132,133}. Es importante la disponibilidad de los preparados autoinyectables de glucagón, para el manejo de los episodios de hipoglucemias graves. La posible

asociación del empleo de terapias incretín-miméticas (inhibidores de la enzima DPP4 y agonistas del receptor de GLP-1), con la aparición de pancreatitis de bajo grado en humanos, desaconseja su uso en esta población en espera de disponer de mayor información¹³⁴. La presencia de hiperglucemia sintomática, péptido-C basal < 1 ng/ml, la intolerancia o el fracaso del tratamiento hipoglucemiante oral en términos de HbA1c, o una HbA1c al diagnóstico > 9,5%, condicionaría el empleo de insulino terapia. Se aconseja el empleo de análogos de insulina basal (detemir, glargina) en monoterapia o en combinación con análogos de insulina preprandial (aspart, lispro, glulisina), por su menor riesgo de hipoglucemias. Además, el tratamiento comprendería un programa educacional de automanejo de la DM-PC (comidas fraccionadas, suprimir el consumo de alcohol, actividad física programada y la adherencia al tratamiento con enzimas pancreáticas). El objetivo de control metabólico para la población con DM-PC debe ser individualizado (en función del pronóstico y presencia de hipoglucemias de repetición), siendo en general una HbA1c menor del 7%¹³⁵.

Recomendación

El tratamiento de la diabetes pancreática no difiere del de la DM tipos 1 y tipo 2, evitando pautas agresivas que predispongan a hipoglucemias (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D).

¿Cómo tratar la insuficiencia pancreática exocrina y cómo monitorizar el tratamiento?

El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se basa en la sustitución oral de enzimas pancreáticas con el objetivo de normalizar el proceso de digestión y absorción de nutrientes. Aunque en la IPE se puede dar mal-digestión de grasas, hidratos de carbono y proteínas, en su tratamiento la mayoría de los autores tienen principalmente en cuenta la primera por considerar su aparición más precoz y frecuente en la PC^{136,137}. Inicialmente el tratamiento con enzimas orales debe recomendarse en los pacientes donde se demuestra la presencia de esteatorrea franca (> 15 g/día)¹³⁸ o se constata una malabsorción de lípidos (prueba del aliento de triglicéridos)¹³⁹ o se da diarrea, pérdida de peso u otros signos clínicos o analíticos de desnutrición^{138,139}. Es motivo de debate el tratamiento de los pacientes con esteatorrea leve (7-15 g/día).

Entre los preparados enzimáticos que han llegado a estar disponibles solo las minimicrosféricas o microsféricas con cubierta entérica han demostrado una eficacia terapéutica adecuada en IPE secundaria a PC¹³⁹, incluyendo estudios aleatorizados, doble ciego^{140,141}. El tratamiento enzimático sustitutivo no solo mejora la digestión y absorción de nutrientes, sino que se asocia a una mejoría significativa de la calidad de vida de pacientes con PC¹⁹. La dosis de enzimas administrada debe ser lo suficientemente elevada para reemplazar la función pancreática exocrina. En general, y aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen distintas dosis de enzimas, los diferentes estudios que demuestran eficacia clínica lo hacen con la administración de una dosis mínima de 40.000-50.000 Ph.Eur.U. de lipasa en cada una de las comidas principales y la mitad

(20.000-25.000 Ph.Eur.U.) en meriendas de mañana y tarde¹³⁹⁻¹⁴². Las enzimas deben administrarse distribuidas a lo largo de la comida o justo al finalizar la ingesta¹⁴³.

A pesar del uso de preparados de enzimas en minimicrosféricas con cubierta entérica y de usar dosis adecuadas con una pauta de administración óptima, el tratamiento enzimático sustitutivo no consigue normalizar la digestión grasa en alrededor del 40% de los casos de IPE secundaria a PC^{139,144}. Un cumplimiento terapéutico inadecuado por parte del paciente, el pH intestinal ácido que presentan la mayoría de los pacientes con IPE y la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal son los principales factores que impiden la normalización de la digestión. La inhibición de la secreción ácida mediante el uso de inhibidores de la bomba de protones permite mejorar significativamente la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en pacientes con IPE secundaria a PC y respuesta insuficiente a la monoterapia con enzimas¹⁴⁴. La respuesta sintomática al tratamiento enzimático sustitutivo (mejoría o abolición de síntomas y signos como diarrea, flatulencia o pérdida de peso) no permite asegurar la normalización del proceso digestivo y del estado nutricional en pacientes con IPE secundaria a PC^{139,142}. Por tanto, el seguimiento de la respuesta al tratamiento debe basarse en parámetros objetivos, bien de normalización del proceso de digestión medido mediante coeficiente de absorción de grasas o prueba de aliento, o bien de normalización del estado nutricional del paciente. Debido a la escasa disponibilidad de las pruebas diagnósticas mencionadas, la normalización de los parámetros nutricionales y la mejoría sintomática son suficientes para evaluar la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en la mayoría de los casos.

Recomendación

El tratamiento con enzimas orales debe indicarse en pacientes con esteatorrea franca o malabsorción de lípidos o diarrea y pérdida de peso u otros signos clínicos o de laboratorio de malnutrición (nivel de evidencia 2b; grado de recomendación B).

Las minimicrosféricas o microsféricas con cubierta entérica han demostrado eficacia en el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a PC. Es recomendable la administración de una dosis mínima de 40.000-50.000 Ph.Eur.U. de lipasa en cada una de las comidas principales y la mitad en almuerzo y merienda (nivel de evidencia 5; grado de recomendación D). Se deben administrar repartidas a lo largo o bien al final de las comidas (nivel de evidencia 1b; grado de recomendación A).

La inhibición de la secreción ácida mediante el uso de inhibidores de la bomba de protones permite mejorar la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en pacientes con respuesta insuficiente a la monoterapia con enzimas (nivel de evidencia 1b; grado de recomendación A). Otras causas de respuesta insuficiente son el incumplimiento terapéutico y el sobrecrecimiento bacteriano.

Para evaluar la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo es suficiente en la mayoría de los casos comprobar la normalización de los parámetros nutricionales y la mejoría sintomática (nivel de evidencia 2b; grado de recomendación B).

Soporte nutricional en la pancreatitis crónica: cómo detectar, prevenir y tratar el déficit nutricional

El mecanismo subyacente a la desnutrición más importante es la IPE, otros factores son el aumento del gasto energético basal, la coexistencia de dolor abdominal, diabetes y abuso de alcohol¹⁴⁵. Así, es frecuente encontrar déficit de vitaminas liposolubles¹⁴⁶⁻¹⁵⁰, calcio, cinc^{151,152} y ocasionalmente de vitamina B12¹⁵³.

Debido a este riesgo elevado de desnutrición es imperativo realizar una valoración del estado nutricional que comprendería: peso, síntomas que dificulten la alimentación, hábito etílico, evaluación dietética (haciendo un cálculo de energía), porcentaje de macronutrientes y cantidad de micronutrientes consumidos, datos antropométricos, valoración de masa magra y grasa y existencia de ascitis o edema, así como analítica que incluya albúmina, vitaminas liposolubles y metabolismo hidrocarbonado y óseo¹⁵⁴.

Antes de comenzar con una terapia nutricional específica es importante controlar el dolor abdominal y cesar el consumo de alcohol. Una dieta que aporte 35 kcal/kg/día, 1-1,5 g/kg/día de proteínas y un 30% de grasas, rica en hidratos de carbono complejos y baja en fibra, fraccionada en varias tomas, suele ser suficiente para mantener el estado nutricional¹⁵⁴. Los suplementos polivitamínicos con minerales diarios junto a una dieta normocalórica son recomendables para prevenir déficits nutricionales en pacientes normonutridos^{155,156}.

Clásicamente se recomendaba reducir el consumo de grasa a menos de 20 g diarios en pacientes con esteatorrea, aunque no hay evidencia que lo apoye¹⁵⁷. En este contexto se debe optimizar el tratamiento de la IPE antes que restringir el consumo de grasa.

El aporte de fibra insoluble será moderado por posible interferencia con los suplementos enzimáticos¹³⁶. En caso de pérdida ponderal pese a tratamiento optimizado de la IPE, se iniciarán suplementos nutricionales orales con fórmulas poliméricas normo/hipercalóricas normo/hiperproteicas, según necesidades. Las fórmulas con proteína intacta suelen ser bien toleradas, en caso contrario se puede suplementar con fórmulas de péptidos parcialmente digeridos. Los suplementos de triglicéridos de cadena media no han demostrado beneficios consistentes. En un estudio aleatorizado controlado un preparado comercial enriquecido con triglicéridos de cadena media no ofreció ventajas respecto a una dieta casera equilibrada para mejorar el estado nutricional de pacientes con PC¹⁵⁸. Además, los suplementos con triglicéridos de cadena media tienen poca adherencia por su escasa palatabilidad y coste alto^{155,159}.

La nutrición enteral está indicada en los siguientes casos: a) pérdida de peso a pesar de las medidas anteriores; b) baja ingesta por dolor abdominal; c) complicaciones agudas en las que esté indicada la nutrición artificial, y d) previo a cirugía programada en caso de desnutrición moderada-grave. Se iniciará nutrición enteral con acceso yeyunal (sonda nasoyeyunal), usando dietas con péptidos parcialmente hidrolizados y MCT, aunque no existen estudios a largo plazo que demuestren eficacia. Si se prolonga esta situación más de 8 semanas, se planteará una yeyunostomía definitiva: quirúrgica o mediante gastrostomía

endoscópica/radiológica percutánea^{155,157,160}. La nutrición parenteral está indicada en caso de: a) estenosis duodenal; b) fístula pancreática, y c) malnutrición grave previa a la cirugía cuando la nutrición enteral no es posible. Un déficit de tiamina clínico y el conocido como síndrome de realimentación pueden desarrollarse en pacientes gravemente malnutridos sin un adecuado soporte nutricional, especialmente en los primeros días de la nutrición parenteral¹⁵⁹.

Si existen déficits vitamínicos se deben corregir. Se ha descrito déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), calcio, magnesio, cinc, cobre, tiamina, vitamina B12 y ácido fólico. Aunque clínicamente suelen pasar inadvertidos, pueden provocar enfermedad metabólica ósea y astenia. Se suplementarán oralmente si se objetivan déficits, recurriendo a administración parenteral si no se alcanza normalización. Si hay déficit de vitamina D es preferible suplementar con calcifediol por su mayor polaridad, monitorizándose los niveles de calcio por su mayor riesgo de hipercalcemia^{155,157}.

Recomendación

La gran prevalencia de desnutrición en PC hace necesario la identificación de individuos subsidiarios de soporte nutricional (nivel de evidencia 2c; grado de recomendación B).

Un adecuado soporte dietético, la corrección de los déficit de micronutrientes presentes, el uso de enzimas pancreáticas y el tratamiento del dolor han demostrado un impacto positivo en el estado nutricional de pacientes con PC (nivel de evidencia 2c; grado de recomendación B).

Conclusiones

El Club Español Pancreático ha desarrollado el presente consenso para guiar el manejo de la PC. La escasez de estudios aleatorizados, controlados, bien diseñados, la heterogeneidad de los datos disponibles y los defectos metodológicos de los estudios publicados se reflejan en el número de recomendaciones grado D: 8 de 34 (23,5%), similar a consensos previos¹⁶¹.

Recomendamos un tratamiento escalonado para el manejo médico del dolor por PC basado en el algoritmo de la OMS para el tratamiento del dolor, detallado en la figura 1. El tratamiento invasivo del dolor más efectivo y duradero es la cirugía. El tratamiento endoscópico descompr-esivo puede ser útil en pacientes con dilatación de conducto pancreático principal. La litotricia por ondas de choque extracorpórea es efectiva para eliminar cálculos intraductales y mejorar el dolor. El bloqueo o ablación de plexo celiaco guiado por ecoendoscopia o la ablación de los nervios espláncnicos puede ser una opción para el tratamiento del dolor en pacientes con PC de pequeño ducto. El drenaje endoscópico es el tratamiento de elección de los pseudoquistes sintomáticos o complicados. Un pseudoaneurisma roto debe ser tratado por medio de embolización por angiografía. La cirugía es el tratamiento de elección de la estenosis biliar o duodenal sintomáticas. Recomendamos un tratamiento médico inicial para las fístulas y ascitis relacionadas con PC. Si no hay mejoría, se debe intentar el tratamiento endoscópico de la disrupción ductal; la cirugía está indicada en casos resistentes. Los pacientes con hipertensión portal izquierda deben ser explorados por endoscopia para descartar varices

gastroesofágicas. La esplenectomía se debe realizar en pacientes con hipertensión portal izquierda y varices gastroesofágicas que vayan a recibir cirugía por su PC, o bien en caso de sangrado varicoso. El tratamiento de la diabetes asociada a PC no es diferente del de la DM tipos 1 y 2, debiendo evitarse pautas agresivas que predispongan a hipoglucemia. El tratamiento con enzimas pancreáticas orales está indicado en pacientes con esteatorrea franca, malabsorción de lípidos o en aquellos con diarrea, pérdida de peso u otros signos clínicos o de laboratorio de malnutrición. Para comprobar la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo es suficiente en la mayor parte de los casos verificar la normalización de los parámetros nutricionales y mejoría sintomáticas. Un soporte dietético adecuado, la corrección de déficit de micronutrientes, el uso de enzimas pancreáticas y el manejo adecuado del dolor han mostrado un impacto positivo en el estado nutricional de los pacientes con PC.

Conflicto de intereses

Enrique de-Madaria, Enrique Domínguez-Muñoz, Julio Iglesias-García y José Lariño-Noia han participado en cursos remunerados por Laboratorios Abbott. Enrique Domínguez-Muñoz es asesor de Laboratorios Abbott y Pentax. Julio Iglesias-García es asesor de Cook Medical Company. Luis Gómez y Yolanda Sastre han participado en charlas remuneradas por Mundipharma, Zambon, Ferrer Pharma y Grunenthal Pharma. José Ramón Aparicio es asesor para Boston Scientific.

Dedicado a Luisa Guarner y Miguel Pérez-Mateo.

Bibliografía

- Oxford Center for Evidence-Based Medicine. Disponible en: www.cebm.net/index.aspx?o=1025. 2012. Ref Type: Online Source.
- World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986.
- Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:291–301.
- Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther*. 2000;7:123–34.
- Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001;161:2247–52.
- Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit*. 2004;10:193–5.
- Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:821–9.
- Basak GW, Drozd-Sokolowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int Med Res*. 2010;38:1374–80.
- Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, Van GH, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;141:536–43.
- Wilder-Smith CH, Hill L, Wilkins J, Denny L. Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:639–47.
- van Esch AA, Wilder-Smith OH, Jansen JB, van GH, Drenth JP. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2006;38:518–26.
- Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000;27:235–40.
- Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis—a review. *Pancreatol*. 2009;9:344–50.
- Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21:104–8.
- Mossner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion*. 1992;53:54–66.
- Malesci A, Gaia E, Fioretta A, Bocchia P, Ciravegna G, Cantor P, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:392–8.
- Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, Curington C, Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology*. 1984;87:44–52.
- Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983;28:97–102.
- Czako L, Takacs T, Hegyi P, Pronai L, Tulassay Z, Lakner L, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:597–603.
- Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmbay SS, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD006302.
- Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WD, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:499–503.
- Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136:149–59.
- Gabbriellini A, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V, Petruzzello L, 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.
- Dumonceau JM, Deviere J, Le MO, Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:547–55.
- Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003;35:553–8.
- Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356:676–84.
- Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999;116:1132–40.
- Binmoeller KF, Jue P, Seifert H, Nam WC, Izbicik J, Soehendra N. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results. *Endoscopy*. 1995;27:638–44.
- Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships

- between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:821-6.
30. Eleftheriadis N, Dinu F, Delhay M, Le MO, Baize M, Vandermeeren A, et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2005;37:223-30.
 31. Vitale GC, Cothron K, Vitale EA, Rangnekar N, Zavaleta CM, Larson GM, et al. Role of pancreatic duct stenting in the treatment of chronic pancreatitis. *Surg Endosc.* 2004;18:1431-4.
 32. Ishihara T, Yamaguchi T, Seza K, Tadenuma H, Saisho H. Efficacy of s-type stents for the treatment of the main pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:744-50.
 33. Weber A, Schneider J, Neu B, Meining A, Born P, Schmid RM, et al. Endoscopic stent therapy for patients with chronic pancreatitis: results from a prospective follow-up study. *Pancreas.* 2007;34:287-94.
 34. Delhay M, Arvanitakis M, Verset G, Cremer M, Deviere J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1096-106.
 35. Brand B, Kahl M, Sidhu S, Nam VC, Sriram PV, Jaecle S, et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3428-38.
 36. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Frulloni L, Cavestro GM, Ferri B, Comparato G, et al. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire. *Dig Liver Dis.* 2006;38:109-15.
 37. Pezzilli R, Morselli Labate AM, Ceciliato R, Frulloni L, Cavestro GM, Comparato G, et al. Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2005;37:181-9.
 38. Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Rouben LD, Paliard P, Napoleon B, et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:452-6.
 39. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabbrielli A, Spada C, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy.* 2006;38:254-9.
 40. Guda NM, Partington S, Freeman ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *JOP.* 2005;6:6-12.
 41. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhay M, Hittlet A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut.* 2007;56:545-52.
 42. Michaels AJ, Draganov PV. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3575-80.
 43. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:900-5.
 44. Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, Reddy DN, Rao GV, Tandan M, et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:979-84.
 45. Leblanc JK, Dewitt J, Johnson C, Okumu W, McGreevy K, Symms M, et al. A prospective randomized trial of 1 versus 2 injections during EUS-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis pain. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:835-42.
 46. Sahai AV, Lemelin V, Lam E, Paquin SC. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: a comparative study of short-term effectiveness. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:326-9.
 47. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. 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.
 48. Kaufman M, Singh G, Das S, Concha-Parra R, Erber J, Micames C, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:127-34.
 49. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2330-7.
 50. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-del CC. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1998;115:765-76.
 51. Bradley III EL. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1982;144:313-6.
 52. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Rogiers X, Kuechler T. Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surg Clin North Am.* 1999;79:913-44.
 53. Buchler MW, Friess H, Muller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1995;169:65-9.
 54. Traverso LW, Tompkins RK, Urrea PT, Longmire Jr WP. Surgical treatment of chronic pancreatitis. Twenty-two years' experience. *Ann Surg.* 1979;190:312-9.
 55. Sirivatanauksorn V, Sirivatanauksorn Y, Lemoine NR. Molecular pattern of ductal pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 1998;383:105-15.
 56. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Buchler MW. 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.
 57. Rios GA, Adams DB, Yeoh KG, Tarnasky PR, Cunningham JT, Hawes RH. Outcome of lateral pancreaticojejunostomy in the management of chronic pancreatitis with nondilated pancreatic ducts. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:223-9.
 58. Partington PF, Rochelle RE. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg.* 1960;152:1037-43.
 59. Schnellendorfer T, Lewin DN, Adams DB. Operative management of chronic pancreatitis: longterm results in 372 patients. *J Am Coll Surg.* 2007;204:1039-45.
 60. Nealon WH, Thompson JC. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified puestow procedure. *Ann Surg.* 1993;217:458-66.
 61. Isaji S. Has the Partington procedure for chronic pancreatitis become a thing of the past? A review of the evidence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:763-9.
 62. Nealon WH, Matin S. Analysis of surgical success in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2001;233:793-800.
 63. Bradley III EL. Long-term results of pancreaticojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1987;153:207-13.
 64. Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Farnell MB. Postobstructive chronic pancreatitis: results with distal resection. *Arch Surg.* 2001;136:643-8.

65. Gall FP, Muhe E, Gebhardt C. Results of partial and total pancreaticoduodenectomy in 117 patients with chronic pancreatitis. *World J Surg.* 1981;5:269–75.
66. Jimenez RE, Fernandez-del CC, Rattner DW, Warshaw AL. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27:1211–6.
67. Russell RC, Theis BA. Pancreatoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27:1203–10.
68. Klempa I, Spatny M, Menzel J, Baca I, Nustede R, Stockmann F, et al. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation]. *Chirurg.* 1995;66:350–9.
69. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998;228:771–9.
70. Farkas G, Leindler L, Daroczi M, Farkas Jr G. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391:338–42.
71. Strate T, Bachmann K, Busch P, Mann O, Schneider C, Bruhn JP, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134:1406–11.
72. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1987;2:701–7.
73. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann Surg.* 1995;221:350–8.
74. Koninger J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Muller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection—a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery.* 2008;143:490–8.
75. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Kuechler T, Broelsch CE. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg.* 1998;227:213–9.
76. Buscher HC, Schipper EE, Wilder-Smith OH, Jansen JB, Van GH. Limited effect of thoracoscopic splanchnicectomy in the treatment of severe chronic pancreatitis pain: a prospective long-term analysis of 75 cases. *Surgery.* 2008;143:715–22.
77. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F, Ammori BJ. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc.* 2008;22:580–8.
78. Garcea G, Thomasset S, Berry DP, Tordoff S. Percutaneous splanchnic nerve radiofrequency ablation for chronic abdominal pain. *ANZ J Surg.* 2005;75:640–4.
79. Kongkam P, Wagner DL, Sherman S, Fogel EL, Whittaker SC, Watkins JL, et al. Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1249–55.
80. Kapural L, Cywinski JB, Sparks DA. Spinal cord stimulation for visceral pain from chronic pancreatitis. *Neuromodulation.* 2011;14:423–6.
81. Werner G, Wetterfors J. Treatment of pain in chronic pancreatitis by irradiation. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1973;12:9–16.
82. Guarner L, Navalpotro B, Molero X, Giral J, Malagelada JR. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:349–55.
83. Talar-Wojnarowska R, Wozniak B, Pazurek M, Malecka-Panas E. Outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2010;57:631–4.
84. Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M, Eyre-Brook IA. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85:313–6.
85. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Zinner MJ, Cameron JL. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:411–7.
86. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, Sielenkamper AW, Heidecke CD, Lerch MM. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36:105–12.
87. Nealon WH, Bhutani M, Riall TS, Raju G, Ozkan O, Neilan R. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2009;208:790–9.
88. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, Arvanitakis M, Le MO, Deviere J. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:635–43.
89. Delhaye M, Arvanitakis M, Bali M, Matos C, Deviere J. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Scand J Surg.* 2005;94:143–53.
90. Behrns KE, Ben-David K. Surgical therapy of pancreatic pseudocysts. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:2231–9.
91. Varadarajulu S, Lopes TL, Wilcox CM, Drelichman ER, Kilgore ML, Christein JD. EUS versus surgical cyst-gastrostomy for management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:649–55.
92. Toyoki Y, Hakamada K, Narumi S, Nara M, Ishido K, Sasaki M. Hemorrhagic pancreatitis: problems and pitfalls in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2776–9.
93. Udd M, Leppaniemi AK, Bidet S, Keto P, Roth WD, Haapiainen RK. Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2007;31:504–10.
94. Balthazar EJ, Fisher LA. Hemorrhagic complications of pancreatitis: radiologic evaluation with emphasis on CT imaging. *Pancreatol.* 2001;1:306–13.
95. Bergert H, Dobrowolski F, Caffier S, Bloomenthal A, Hinterseher I, Saeger HD. Prevalence and treatment of bleeding complications in chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:504–10.
96. Vijungco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27:1258–70.
97. Petrozza JA, Dutta SK, Latham PS, Iber FL, Gadacz TR. Prevalence and natural history of distal common bile duct stenosis in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1984;29:890–5.
98. Littenberg G, Afroudakis A, Kaplowitz N. Common bile duct stenosis from chronic pancreatitis: a clinical and pathologic spectrum. *Medicine (Baltimore).* 1979;58:385–412.
99. Wislooff F, Jakobsen J, Osnes M. Stenosis of the common bile duct in chronic pancreatitis. *Br J Surg.* 1982;69:52–4.
100. Scott J, Summerfield JA, Elias E, Dick R, Sherlock S. Chronic pancreatitis: a cause of cholestasis. *Gut.* 1977;18:196–201.
101. Creaghe SB, Roseman DM, Saik RP. Biliary obstruction in chronic pancreatitis: indications for surgical intervention. *Am Surg.* 1981;47:243–6.
102. Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World J Surg.* 1990;14:59–69.
103. Abdallah AA, Krige JE, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2007;9:421–8.
104. Regimbeau JM, Dumont F, Yzet T, Chatelain D, Bartoli ER, Brazier F, et al. Surgical management of chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31 8–9 Pt 1:672–85.

105. Catalano MF, Linder JD, George S, Alcocer E, Geenen JE. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:945-52.
106. Avula H, Sherman S. What is the role of endotherapy in chronic pancreatitis? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3:367-82.
107. Adsay NV, Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying cystic dystrophy of heterotopic pancreas, para-duodenal wall cyst, and groove pancreatitis. *Semin Diagn Pathol.* 2004;21:247-54.
108. O'Toole D, Vullierme MP, Ponsot P, Maire F, Calmels V, Hentic O, et al. Diagnosis and management of pancreatic fistulae resulting in pancreatic ascites or pleural effusions in the era of helical CT and magnetic resonance imaging. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31 8-9 Pt 1:686-93.
109. Pai CG, Suvana D, Bhat G. Endoscopic treatment as first-line therapy for pancreatic ascites and pleural effusion. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:1198-202.
110. Kurumboor P, Varma D, Rajan M, Kamlesh NP, Paulose R, Narayanan RG, et al. Outcome of pancreatic ascites in patients with tropical calcific pancreatitis managed using a uniform treatment protocol. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28:102-6.
111. Parekh D, Segal I. Pancreatic ascites and effusion. Risk factors for failure of conservative therapy and the role of octreotide. *Arch Surg.* 1992;127:707-12.
112. Gomez-Cerezo J, Barbado CA, Suarez I, Soto A, Rios JJ, Vazquez JJ. Pancreatic ascites: study of therapeutic options by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:568-77.
113. Dhar P, Tomey S, Jain P, Azfar M, Sachdev A, Chaudhary A. Internal pancreatic fistulae with serous effusions in chronic pancreatitis. *Aust N Z J Surg.* 1996;66:608-11.
114. da Cunha JE, Machado M, Bacchella T, Penteado S, Mott CB, Jukemura J, et al. Surgical treatment of pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Hepatogastroenterology.* 1995;42:748-51.
115. Rana SS, Bhasin DK, Nanda M, Siyad I, Gupta R, Kang M, et al. Endoscopic transpapillary drainage for external fistulas developing after surgical or radiological pancreatic interventions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1087-92.
116. Koti RS, Gurusamy KS, Fusai G, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. *HPB (Oxford).* 2010;12:155-65.
117. Madsen MS, Petersen TH, Sommer H. Segmental portal hypertension. *Ann Surg.* 1986;204:72-7.
118. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Splenic-vein thrombosis complicating chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:1171-7.
119. Boustiere C, Dumas O, Jouffre C, Letard JC, Patouillard B, Etaix JP, et al. Endoscopic ultrasonography classification of gastric varices in patients with cirrhosis. Comparison with endoscopic findings. *J Hepatol.* 1993;19:268-72.
120. Bernades P, Baetz A, Levy P, Belghiti J, Menu Y, Fekete F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci.* 1992;37:340-6.
121. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg.* 2004;239:876-80.
122. Loftus JP, Nagorney DM, Ilstrup D, Kunselman AR. Sinistral portal hypertension. Splenectomy or expectant management. *Ann Surg.* 1993;217:35-40.
123. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology.* 1992;16:1343-9.
124. Agarwal AK, Raj KK, Agarwal S, Singh S. Significance of splenic vein thrombosis in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 2008;196:149-54.
125. Weber SM, Rikkers LF. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27:1271-4.
126. Sakorafas GH, Sarr MG, Farley DR, Farnell MB. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 2000;179:129-33.
127. De FR. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53:762-8.
128. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology.* 2006;43:690-7.
129. Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1-17.
130. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology.* 2007;132:1557-73.
131. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg.* 2001;25:452-60.
132. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
133. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15:540-59.
134. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care.* 2010;33:428-33.
135. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
136. Waljee AK, DiMaggio MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:235-46.
137. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, DiMaggio MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:57-72.
138. Layer P, Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. *Pancreas.* 2003;26:1-7.
139. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:484-8.
140. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33:156-62.
141. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2276-86.

142. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP*. 2010;11:158–62.
143. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:993–1000.
144. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006;55:1056–7.
145. Nakamura T, Takeuchi T, Tando Y. Pancreatic dysfunction and treatment options. *Pancreas*. 1998;16:329–36.
146. Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med*. 1982;97:549–52.
147. Johnson EJ, Krasinski SD, Howard LJ, Alger SA, Dutta SK, Russell RM. Evaluation of vitamin A absorption by using oil-soluble and water-miscible vitamin A preparations in normal adults and in patients with gastrointestinal disease. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:857–64.
148. Nakamura T, Takebe K, Imamura K, Tando Y, Yamada N, Arai Y, et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol Belg*. 1996;59:10–4.
149. Teichmann J, Mann ST, Stracke H, Lange U, Hardt PD, Klor HU, et al. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *Eur J Med Res*. 2007;12:347–50.
150. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2008;8:583–6.
151. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency. *JOP*. 2009;10:651–6.
152. Dutta SK, Procaccino F, Aamodt R. Zinc metabolism in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Coll Nutr*. 1998;17:556–63.
153. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Buchler M, Kuhn K, Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *Klin Wochenschr*. 1991;69:168–72.
154. Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr Clin Pract*. 2010;25:362–70.
155. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr*. 2006;25:275–84.
156. Bretón I. Pancreatitis crónica. En: León M, editor. *Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria*. Barcelona: Editorial Glosa; 2010. p. 128–34.
157. Tiu A. Pancreatitis. En: Gottschlich M, editor. *The ASPEN Nutrition Support Core Curriculum: a case-based approach: the adult patient*. New York: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2007. p. 558–74.
158. Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:353–9.
159. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr*. 2009;28:428–35.
160. Stanga Z, Giger U, Marx A, DeLegge MH. Effect of jejunal long-term feeding in chronic pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:12–20.
161. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 6:S381–406.