



Pancreatitis crónica en atención primaria: revisión bibliográfica

Chronic pancreatitis in primary health care: a review

¹Dr. Randall Castillo Arias

Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-7102-7858>

²Dr. Jordan Arriola Gutiérrez

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0076-2091>

²Dra. Allison Cascante Gutiérrez

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3940-5796>

Recibido
23/06/2022

Corregido
30/06/2022

Aceptado
10/07/2022

RESUMEN

La pancreatitis crónica es un complejo síndrome fibroinflamatorio que desencadena graves comorbilidades para aquellos quienes la padecen. No obstante, es una patología que en sus estadios iniciales es difícil de reconocer, y suele pasarse por alto en sus primeras visitas al médico de atención primaria. Sus síntomas iniciales son inespecíficos e involucran dolor abdominal, náuseas y vómitos. Tiene un curso progresivo hasta desarrollar insuficiencia exocrina y endocrina con empeoramiento del dolor y complicaciones asociadas a patología intrínseca del páncreas. Los principales factores de riesgo para desarrollar este padecimiento son el consumo a tasas elevadas de tabaco y alcohol. La sospecha inicial se basa en el reconocimiento de factores de riesgo con sintomatología como la mencionada. Su tratamiento es multidisciplinario e involucra el manejo de dolor crónico, insuficiencia exocrina y endocrina.

PALABRAS CLAVE: Pancreatitis, atención primaria de salud, dolor abdominal, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis crónica, factores de riesgo.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a complex fibroinflammatory syndrome characterized by irreversible damage to the pancreas. It is cause of many comorbidities including malnutrition and chronic pain whose management is so complicated that some cases will need a surgical approach besides the medical one. In its initial stages is quite subtle and hard to distinguish, and often physicians overlook this syndrome due to this lack of overt symptomatology. Initially, the main symptom is abdominal pain, which is described as dull. As the disease progresses, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency develops. By identifying risk factors in a patient with the aforementioned symptoms, early management can be ideally started. Management of a patient



with chronic pancreatitis is complex and requires a multidisciplinary team to address multiple axis such as pain management, nutrition, exocrine and endocrine insufficiency.

KEY WORDS: Pancreatitis, pancreas, primary health care, abdominal pain, exocrine pancreatic insufficiency, risk factors.

¹ Médico especialista en cirugía general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED4417](#). Correo: rgcastilloa21@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED17333](#). Correo: jariolagu97@gmail.com

³ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED17351](#). Correo: allison.cascante@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica es un complejo síndrome fibroinflamatorio que desencadena graves comorbilidades para aquellos quienes la padecen. Frecuentemente, estos sujetos se presentarán al primer nivel de atención con dolor abdominal como síntoma más frecuente; se trata de un dolor sumamente inespecífico en sus etapas iniciales, por lo que suele pasar desapercibido por el médico tratante del momento.

La fisiopatología de fondo de este síndrome involucra un daño irreversible del páncreas que conduce a insuficiencia endocrina y exocrina, con una amplia variabilidad de síntomas y signos que se presentaron a lo largo de los años, siendo el dolor la que conlleva el mayor cargo económico y un gran peso sobre la calidad de vida de los pacientes. A continuación, se desglosa la definición, teorías de su fisiopatogénesis, factores de riesgo y sintomatología en sus estadios iniciales; de este modo, se pretende que el médico de atención primaria tenga presente esta patología para su captación temprana.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda relacionada con pancreatitis crónica en diversas bases de datos (PubMed, Google Scholar), usando

una serie de términos relacionados con pancreatitis crónica (“pancreatitis crónica”, “chronic pancreatitis”, “chronic pancreatitis management”, “chronic pancreatitis pain management”, “chronic pancreatitis etiology”, “chronic pancreatitis risk factors”, “tratamiento pancreatitis crónica”). Se incluyeron artículos de revisión, metaanálisis o revisiones sistemáticas; así como aquellos dentro de margen temporal menor a 5 años (2017-2022). Se excluyeron artículos si estos desarrollaban un tema que involucrara manejo altamente especializado, o cuyo enfoque escapara a las posibles herramientas de un médico de atención primaria. Se excluyeron artículos cuya redacción no fuera en inglés o español. Posterior a la búsqueda, se obtuvieron 32 artículos. Al aplicarse los criterios de exclusión, se obtuvieron 21 artículos que cumplen con los requisitos propuestos.

DEFINICIÓN

Síndrome fibroinflamatorio del páncreas exocrino, en el cual episodios repetitivos de inflamación de intensidad y duración conducen a daño irreversible del páncreas (1,2).

La pancreatitis crónica se caracteriza por atrofia pancreática, fibrosis, cicatrices ductales, distorsión ductal, calcificaciones, displasia, insuficiencia exocrina, diabetes y dolor crónico (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia regional de pancreatitis se ha estimado en 167 por cada 100.000 personas para Latinoamérica tropical y 86,4 por cada 100.000 habitantes para el Caribe. Por otro lado, la incidencia se estima en 20,2 por cada 100.000 habitantes y 16,9 por cada 100.000 habitantes, respectivamente (3). A nivel global, el mismo estudio establece una prevalencia global en 76,2 por cada 100.000 habitantes y una incidencia de 20,6 por cada 100.000 habitantes. Otras fuentes mencionan una incidencia global de 34 casos por cada 100.000 habitantes por año (4).

Entre un 3-35% de los pacientes con un primer episodio de pancreatitis aguda progresará a pancreatitis crónica en un lapso de 3-8 años. Por otro lado, de aquellos pacientes con pancreatitis crónica, solamente un 50% tienen historial de haber sufrido la forma aguda de la enfermedad (1).

ETIOLOGÍA

La causa más prevalente de pancreatitis crónica sigue siendo el abuso crónico de alcohol. En poblaciones occidentales, el 40-70% de los casos se pueden atribuir dicha causa (5).

La pancreatitis crónica por causas hereditarias es rara, y suele deberse a mutaciones del gen que codifica para la tripsina 1, donde estas mutaciones pueden causar activación prematura de la tripsina o reducción en su inactivación, lo que conduce a actividad autodigestiva e inflamatoria (5). Asimismo, mutaciones para el gen que codifica el Regulador de Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR, por sus siglas en inglés) pueden conducir a fibrosis quística y está a pancreatitis crónica.

En el 2001, el grupo NAPS2 (*North American Pancreatitis Study II*, por sus siglas en inglés) genera una herramienta para resumir los agentes principales involucrados en la etiología de la pancreatitis crónica. Esta herramienta fue revisada recientemente (6) para una actualización de las etiologías, dando paso a una lista extensa de posibles causas. Esta herramienta consiste en un acrónimo donde los términos fueron ordenados según la prevalencia esperada, de mayor a menor. TIGAR-O representa tóxicos/metabólico, idiopático, genético, autoinmune, recurrente y pancreatitis severa aguda y obstructiva. El último elemento está separado por un guion para representar las patologías extra-acinares. Esta es una lista extensa cuyo desglose sobrepasa el enfoque del presente artículo; no obstante, es importante recalcar que los principales agentes etiológicos con los tóxico-metabólicos, dentro de los que cabe mencionar el alcohol, el fumado, la hipercalcemia, la hipertrigliceridemia, entre otros (6).

FACTORES DE RIESGO

Alcohol y tabaco son los factores de riesgo más prevalentes entre adultos con pancreatitis crónica (1). Particularmente, el alcohol constituye la segunda causa de pancreatitis aguda (después de la litiasis biliar) y la primera causa de pancreatitis crónica (2). Es importante recalcar que algunos estudios han evidenciado que el alcohol no confiere un riesgo para pancreatitis crónica hasta que se sobrepasa un umbral de cinco bebidas alcohólicas por día, mientras que una toma de una bebida diaria podría inclusive ser protectora contra todo tipo de pancreatitis (7). Asimismo, a mayor consumo de alcohol, mayor riesgo de sufrir esta patología (5).

El tabaco es un factor de riesgo independiente para esta patología. El riesgo aumenta conforme aumenta la magnitud del fumado (5). En pacientes que son fumadores activos, el riesgo relativo de desarrollar pancreatitis crónica es estimado en 2,8; en aquellos pacientes que dejaron el hábito del fumado se disminuye el riesgo a un 1,4; es decir, siempre persiste un riesgo, aunque ya no sea un fumador activo.

En cuanto a factores genéticos, se han relacionado aquellas mutaciones donde se genere un desdoblamiento inadecuado de enzimas digestivas. Las principales mutaciones asociadas con aquellas sobre Tripsinógeno catiónico (PRSS1) y Carboxipeptidasa A1 (CPA1) (8).

FISIOPATOLOGÍA

Aunque el conocimiento de los factores de riesgo es amplio, la fisiopatología de fondo todavía es un poco incierta (9). El ataque al páncreas inicia lentamente iniciando con lesión celular seguida de inflamación y fibrosis (2), el proceso donde existe un bloqueo de la exocitosis apical de las células acinares pancreáticas (2). Se cree también que el proceso es desencadenado por un evento inicial que desencadena una activación inadecuada de tripsina; posteriormente, una respuesta inmune inadecuada, en conjunto con otros factores ambientales, conduce a una escalonada de la inflamación y fibrosis local (9).

Dicho de otro modo, se puede hablar de una teoría de dos *hits*. El primer *hit* es pancreatitis aguda desencadenada por cualquier factor, este genera daño al páncreas. El segundo *hit* es una respuesta inflamatoria anormal a esta lesión inicial (10). Esto desencadena activación anormal de células profibróticas (10). Este daño conlleva a destrucción ductal, acinar y de islotes pancreáticos que conduce a la

pérdida de función endocrina y exocrina pancreática (11).

MECANISMO DEL DOLOR

A pesar de que el dolor en la pancreatitis crónica es de sus principales características clínicas, su etiología no está clara todavía (2). Se sabe que dentro del mecanismo fisiopatológico de la pancreatitis se incluye la liberación de moléculas inflamatorias. Estas envían una señal nociceptiva al centro del dolor en el cerebro por medio los ganglios de la raíz dorsal (2).

Se considera que uno de los principales mecanismos para el dolor es la inflamación; no obstante, no se ha logrado correlacionar severidad de dolor con el grado de inflamación. Adicionalmente, no siempre los picos de dolor correlacionan con aumento de la inflamación (12). Por otro lado, también se considera el papel neurogénico del dolor. En este se postula el rol de la hipersensibilización al dolor a la estimulación pancreática y la sensibilización central (12). Se cree que la exposición local a diversos agentes como iones de potasio, moléculas inflamatorias y tripsina conducen a aumento de actividad espontánea manifestada como sensibilización periférica (13).

El dolor a largo plazo se puede deber a complicaciones estructurales como compresión de la cabeza pancreática, pseudoquistes o cáncer gástrico; no obstante, muchos pacientes no tienen dichas complicaciones (2).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En más del 76-85% de los pacientes se presenta dolor abdominal como síntoma inicial, lo que representa el síntoma más frecuente. Según otras fuentes, el dolor abdominal no solo es el síntoma inicial en la

mayoría de casos, sino que es el más frecuente a lo largo de la enfermedad; es decir, durante el curso de la enfermedad, 85-97% de los pacientes presentará dolor abdominal en algún momento (12). Este es caracterizado como sordo, epigástrico e irradiado a la espalda, que empeora después de las comidas. Se puede presentar además náuseas, vómito o ambas (2,14,15). En un 9,2% de la población, el síntoma inicial fue diabetes (14).

Algunos pacientes son más propensos a sufrir de dolor abdominal, como aquellos con inicio temprano de la enfermedad (previo a los 35 años) o cuando la etiología es por alcohol (2).

El dolor de pancreatitis crónica se ha dividido en dos tipos. El primero, "dolor tipo A", se presenta con episodios de dolor separados por intervalos libres de este. Alrededor del 44% de pacientes presentan "dolor tipo B", descrito como persistente (diario) por periodos prolongados de tiempo asociado a exacerbaciones de dolor severo (12).

Inicialmente, los pacientes presentan sintomatología de pancreatitis aguda recurrente, con cambios progresivos en el páncreas a lo largo de un periodo de años a décadas (1). Es sino al cabo de muchos años que se presenta la triada clásica de dolor abdominal, insuficiencia exocrina y diabetes (14). El 70% de los pacientes con pancreatitis crónica presentará al menos un episodio de pancreatitis aguda, y 50% de los pacientes sufrirá de pancreatitis aguda recurrente (2). Algunos autores reportan que durante el curso de la enfermedad se pueden presentar calcificaciones pancreáticas y dilatación ductal hasta en un 69% y 57% de los casos, respectivamente (15).

La pancreatitis crónica se manifiesta con una amplia variedad de insuficiencias de su

porción endocrina y exocrina. La clínica mediada por la insuficiencia exocrina se relaciona con mal digestión, que se puede traducir como esteatorrea, pérdida de peso y deficiencias de vitaminas liposolubles (2). Algunos autores reportan que la esteatorrea estuvo presente hasta en 22,1% de los pacientes, inclusive previo a la aparición de dolor abdominal (14).

Aumenta la prevalencia de diabetes de nuevo inicio: 15% después de 36 meses, 33% después de 60 meses del diagnóstico inicial de pancreatitis crónica (2). A esta diabetes pancreatogénica se la ha designado como diabetes mellitus 3C, para diferenciarla de la diabetes tipo 1 y 2 (16).

Otras complicaciones que pueden aparecer son pseudoquistes, masas pancreáticas (de las cuales alrededor del 2% del total de sujetos correspondieron con proliferaciones malignas), hipertensión portal y pseudoaneurismas (14).

DIAGNÓSTICO

Su diagnóstico puede ser claro en etapas avanzadas o cuando la sospecha es alta (en el escenario de pancreatitis recurrente o abuso de alcohol o tabaco), pero en etapas iniciales es un diagnóstico difícil y frustrante tanto para el paciente como para el médico o la médica tratante (17). De aquí se deriva que se debe tener una alta sospecha para este padecimiento para aquellos pacientes que se presenten al servicio con dolor abdominal recurrente en presencia de factores de riesgo, como consumo de alcohol y tabaco.

Algunas fuentes mencionan que la mejor herramienta para diagnosticar pancreatitis crónica es una tomografía computarizada o una resonancia magnética (18); no obstante, al tratarse de un primer nivel de atención, esta es una herramienta que podría no ser tan expedita como se quisiera. En caso de

que se tuviera la oportunidad de emplear esta herramienta, se sabe que las calcificaciones pancreáticas intraductales son el signo sonográfico más específico y confiable. La tomografía computarizada es útil para detectar las complicaciones de pancreatitis crónica y diagnosticar otras condiciones. Por otro lado, la guía de Gastroenterología de la Unión Europea indica que el ultrasonido tiene relevancia diagnóstica sobre todo en estadios avanzados, y que su especificidad y sensibilidad son menores comparados con las de la tomografía computarizada (19).

Otras herramientas para el diagnóstico de pancreatitis temprana son el ultrasonido endoscópico, colangiopancreatografía por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o pruebas de función pancreática (17). En el escenario de atención primaria, no siempre se tiene a la mano dichas pruebas, por lo que se debe sospechar inicialmente con los factores de riesgo que presente el paciente, así como su sintomatología.

En el caso de la diabetes, cuando es secundaria a patologías pancreáticas, se le denomina diabetes pancreatogénica o diabetes mellitus 3C (16). Esta se caracteriza por la presencia de insuficiencia pancreática exógena, morfología pancreática anormal y ausencia de diabetes mellitus 1 o marcadores asociados. El origen de la diabetes 3C es causada en 80% de los casos por pancreatitis crónica, siendo el resto de casos debido a fibrosis quística, hemocromatosis, cáncer pancreático y pancreatectomía (16).

TRATAMIENTO

Es importante recordar que la mayoría de pacientes presentan dolor abdominal.

Un estudio donde se siguió a 89 pacientes con pancreatitis crónica por 10 años, reportó que en 76% de ellos se presentó dolor abdominal, pero solo 30% requirió endoscopia, cirugía o ambos. Lo anterior implica que una gran parte de los pacientes puede manejarse con terapia médica adecuadamente (15). Cuando aplique, se le debe recomendar al paciente el cesado de alcohol y tabaco (2,12), medidas que han demostrado reducción en el dolor, además de reducir la progresión de la enfermedad (12).

Manejo del dolor

Como se comentó antes, el dolor es el principal síntoma que causa que los pacientes busquen ayuda médica. Además, es el principal factor que contribuye a los elevados costos de atención y la importante disminución en la calidad de vida de los pacientes (12). Naturalmente, se deben descartar causas reversibles de dolor crónico.

Algunas medidas no farmacológicas que han demostrado ser útiles en el manejo del dolor, son el cese del tabaco, cese de alcohol y terapia cognitiva conductual (esta última enfocada en aquellos pacientes que quieren dejar el hábito del fumado) (12).

El tratamiento debe iniciarse con terapia médica. Se ha recomendado utilizar la escala de manejo de dolor de 1986 de la OMS, la cual consiste de inicio con acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos, progresando a analgésicos no opioides y opioides leves, finalizando en opioides fuertes (2,12). También se ha visto un efecto beneficioso cuando se inicia la terapia de remplazo enzimático (12).

La pregabalina ha mostrado ser eficiente en el manejo del dolor, lo que apoya la hipótesis

de dolor mediado por mecanismos neuropáticos (2).

Otras herramientas terapéuticas para el manejo del dolor involucran terapia endoscópica y quirúrgica, que se escapan del enfoque del presente artículo (12).

Manejo de insuficiencia exocrina y endocrina

Se requiere de Terapia de Reemplazo de Enzimas Pancreáticas. Usualmente, las dosis van de 40-50.000 unidades con comidas, y 10-25.000 con meriendas. La dosis se ajusta hasta que los síntomas de insuficiencia exocrina resuelvan (16). La toma de esta terapia enzimática ha mostrado tener un rol facilitador en el control glicémico (16). La fisiopatología de la diabetes 3C es compleja y caracterizada por un cuadro clínico que puede ser leve o inestable y errático, con episodios impredecibles de hipoglicemia asociados. Se considera complicado de tratar y, por lo tanto, es recomendable el manejo especializado (16). Es importante mencionar que, debido a la potencial combinación de consumo calórico inadecuado y malabsorción, se necesita atención nutricional detallada (20).

COMPLICACIONES

La pancreatitis crónica sigue un curso progresivo, con poca terapéutica aplicable que pueda mermar su evolución. Las etapas tardías de la enfermedad se caracterizan de complicaciones como dolor crónico, insuficiencia pancreática (tanto exocrina como endocrina), enfermedad mineral ósea y adenocarcinoma ductal pancreático (21). Otras complicaciones menos frecuentes son trombosis de la vena esplénica,

pseudoquistes, obstrucción duodenal y obstrucción biliar (21).

CONCLUSIONES

1. La pancreatitis crónica es una enfermedad que genera complicaciones (trastornos de la absorción, diabetes, dolor crónico de difícil manejo, entre otros) cuyo manejo temprano mejora la calidad de vida del paciente.
2. La sintomatología de este complejo síndrome es inespecífica inicialmente; no obstante, mantenerse alerta a identificar pacientes con factores de riesgo (consumo de alcohol o tabaquismo) permite generar una visión clínica que oriente la anamnesis y terapéutica.
3. Ante un padecimiento tan complejo como este, es de mayor beneficio para el paciente el abordaje multidisciplinario (nutricionista, endocrinólogo, gastroenterólogo, cirujano general y médico de atención primaria).

RECOMENDACIONES

1. Tener presente el diagnóstico de pancreatitis crónica en aquellos pacientes con dolor abdominal recurrente inespecífico sin diagnóstico claro.
2. Tener presente el diagnóstico de pancreatitis crónica en aquellos pacientes con múltiples factores de riesgo como los mencionados previamente (consumo de alcohol y consumo de tabaco, entre otros).
3. Generar comunicación con los distintos especialistas que deben involucrarse en el complejo manejo de este síndrome (endocrinología, gastroenterología, cirugía general, nutrición clínica).

El presente artículo ha sido redactado por medios propios. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet Lond Engl*. [Internet]. Aug 15, 2020 [cited May 29, 2022];15;396(10249):499–512. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31318-0)
2. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. [Internet]. Dec 24, 2019 [cited May 29, 2022];24;322(24):2422–34. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19411>
3. Ouyang G, Pan G, Liu Q, Wu Y, Liu Z, Lu W, et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*. [Internet]. Dec 10, 2020 [cited May 31, 2022];18(1):388. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01859-5>
4. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. Mar, 2019 [cited May 31, 2022];16(3):175–84. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
5. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primer*. [Internet]. Sep 07, 2017 [cited May 31, 2022];7;3:17060. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
6. Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist with Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. [Internet]. Jun, 2019 [cited Jun 5, 2022];4;10(6):e00027. Doi: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000027>
7. Gupte A, Goede D, Tuite R, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *BMJ*. [Internet]. Jun 07, 2018 [cited Jun 5, 2022];7;361:k2126. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2126>
8. Sahin-Tóth M. Genetic risk in chronic pancreatitis: the misfolding-dependent pathway. *Curr Opin Gastroenterol*. [Internet]. Sep, 2017 [cited Jun 5, 2022];33(5):390–5. Doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000380>
9. Maatman TK, Zyromski NJ. Chronic Pancreatitis. *Curr Probl Surg*. [Internet]. Mar, 2021 [cited Jun 5, 2022];58(3):100858. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100858>
10. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. [Internet]. Mar 15, 2018 [cited Jun 5, 2022] 15;97(6):385–93. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0315/p385.html>
11. Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. [Internet]. Jul 09, 2020 [cited Jun 5, 2022];80(12):1155–68. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6>
12. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. [Internet]. Sep, 2017 [cited Jun 12, 2022] 1;17(5):720–31. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.006>
13. Kuhlmann L, Olesen SS, Olesen AE, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Mechanism-based pain management in chronic pancreatitis – is it time for a paradigm shift? *Expert Rev Clin Pharmacol*. [Internet]. Feb 06, 2019 [cited Jun 12, 2022];4;12(3):249–58. Doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1571409>
14. Agarwal S, Sharma S, Gunjan D, Singh N, Kaushal K, Poudel S, et al. Natural course of chronic pancreatitis and predictors of its progression. *Pancreatol*. [Internet]. Apr, 2020 [cited Jun 12, 2022];1;20(3):347–55. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.02.004>
15. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. [Internet]. Jan, 2018 [cited Jun 12, 2022];18(1):39–45. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.11.012>
16. Johnston PC, Thompson J, Mckee A, Hamill C, Wallace I. Diabetes and Chronic Pancreatitis: Considerations in the Holistic Management of an Often Neglected Disease. *J Diabetes Res*. [Internet]. Oct 07, 2019 [cited Jun 12, 2022] ;7;2019:2487804. Doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2487804>
17. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. [Internet]. Sep, 2017 [cited Jun 12, 2022];33(5):396–403. Doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000377>
18. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. [Internet]. Mar, 2020 [cited Jun 18, 2022];115(3):322–39. Doi:

<https://doi.org/https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000535>

19. Löhr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J*. [Internet]. Mar 01, 2017 [citado 18 de junio de 2022];1;5(2):153–99. Doi: <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>
20. O'Brien SJ, Omer E. Chronic Pancreatitis and Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. [Internet]. Sep 19 [cited Jun 18, 2022];34 Suppl 1:S13–26. Doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.10379>
21. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. [Internet]. Mar 09, 2017 [cited Jul 03, 2022];62(7):1745–50. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4518-x>