



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

TESIS DOCTORAL:

**VALIDEZ DE LA ELASTASA FECAL Y DEL TEST DE ALIENTO
CON TRIGLICÉRIDOS MARCADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE
LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN
LA PANCREATITIS CRÓNICA**

MEMORIA DE DOCTORADO

Víctor González Sánchez

DIRECTORES DE LA TESIS

Antonio Picó Alfonso

Enrique de Madaria Pascual

Alicante 2016

D. ANTONIO MIGUEL PICÓ ALFONSO y D. ENRIQUE
DE MADARIA PASCUAL, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "Validez de la elastasa fecal y del test de aliento con triglicéridos marcados en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina en la pancreatitis crónica" realizado por D. Víctor Luis González Sánchez ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a
Cinco de Diciembre de Dos Mil Dieciséis.

Fdo. Dr. D. Antonio Miguel Picó Alfonso
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Enrique de Madaria Pascual
Director
Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

D. JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel
Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
"Validez de la elastasa fecal y del test de aliento con triglicéridos marcados en
el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina en la pancreatitis crónica"
presentado por D. Víctor Luis González Sánchez bajo la dirección del Dr. D.
Antonio Miguel Picó Alfonso y del Dr. D. Enrique de Madaria Pascual.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Cinco de Diciembre de Dos Mil
Dieciséis.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

A mis padres



Agradecimientos

A los tutores de la tesis, el Dr. Antonio Picó Alfonso y el Dr. Enrique de Madaria Pascual, sin cuyo conocimiento, profesionalidad y supervisión no hubiese sido posible completar esta memoria.

A todos los compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Alicante, por ayudarme cada día a ser mejor médico; y en particular, a Rahma Amrani cuyo trabajo como dietista de la Unidad de Nutrición me ha facilitado la realización de esta tesis doctoral.

A mi familia, puesto que gracias a ellos he llegado hasta aquí. En especial a mi madre, por enseñarme que con esfuerzo, trabajo y constancia podemos conseguir nuestros objetivos.

A mis amigos, por estar siempre a mi lado; y a Héctor, por su infinita paciencia y apoyo.

A los pacientes que participaron en el estudio y a todos aquellos que han colaborado de algún modo en la realización de este trabajo.

A la Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Alicante y a laboratorios Abbott, por la financiación del estudio.



ÍNDICE

ÍNDICE	I
ABREVIATURAS	V
RESUMEN	1
ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO	4
I. 1. PANCREATITIS CRÓNICA.....	5
I. 1.1. Definición	5
I.1.2. Epidemiología	6
I.1.3. Etiología.....	7
I.1.4. Manifestaciones clínicas	8
I. 1.4.1. Dolor abdominal.....	8
I.1.4.2. Insuficiencia pancreática endocrina	9
I.1.4.3. Insuficiencia pancreática exocrina	9
I. 2. INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA	10
I. 2.1. Definición	10
I. 2.2. Epidemiología.....	11
I. 2.3. Manifestaciones clínicas	11
I. 2.4. Consecuencias clínicas	12
I. 3. DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA.....	15
I. 3.1 Métodos directos.....	15
I. 3.2. Métodos indirectos.....	16
I.3.2.1. Coeficiente de absorción de grasa.....	17
I.3.2.2. Elastasa pancreática fecal.....	19
I.3.2.3. Test de aliento con triglicéridos marcados.....	23
JUSTIFICACIÓN	27
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	29
III. 1. Hipótesis nulas	30

III.2. Objetivos.....	31
III.2.1. Objetivos principales.....	31
III.2.2. Objetivos secundarios	31
MATERIAL Y MÉTODOS	32
IV.1. Ámbito y diseño del estudio	33
IV.1.1 Ámbito del estudio.....	33
IV.1.2 Diseño del estudio.....	33
IV.2. Sujetos del estudio	33
IV.2.1. Criterios de inclusión	33
IV.2.2. Criterios de exclusión	34
IV.2.3. Muestra y tipo de muestreo.....	35
IV.3. Variables del estudio	35
IV.3.1. Variable principal de resultado	35
IV.3.2. Variables explicativas	35
IV.3.3. Otras variables	35
IV.4. Recogida de variables.....	37
IV.4.1. Coeficiente de absorción de grasa.....	37
IV.4.2. Elastasa pancreática fecal	37
IV.4.3. Test de aliento con triglicéridos marcados.....	38
IV.5. Consideraciones éticas.....	39
IV.6. Análisis estadístico	39
IV.6.1 Etapas del análisis	39
IV.6.2 Test estadísticos	40
RESULTADOS.....	41
IV.1. Primera etapa: Muestra global de pacientes	42
IV.1.1. Descripción de la muestra.....	42
IV.1.2. Coeficiente de absorción de grasa.....	44

IV.1.3. Elastasa pancreática fecal	45
IV.1.4. Test de aliento con triglicéridos marcados.....	51
IV.2. Segunda etapa: Análisis por subgrupos de pacientes	56
IV.2.1. Descripción de los subgrupos	56
IV.2.2. Coeficiente de absorción de grasa.....	56
IV. 2.3. Elastasa pancreática fecal.....	57
IV. 2.4. Test de aliento con triglicéridos marcados.....	62
DISCUSIÓN.....	67
V.1. Elastasa pancreática fecal.....	68
V.2. Test de aliento con triglicéridos marcados.....	73
V.3. Consideraciones finales.....	75
LIMITACIONES	76
CONCLUSIONES.....	78
TABLAS Y FIGURAS.....	80
BIBLIOGRAFÍA	84
ANEXOS	94
Anexo 1. Protocolo Coeficiente de Absorción de Grasa	96
Anexo 2. Protocolo Elastasa Pancreática Fecal	98
Anexo 3. Protocolo Test de Aliento con Triglicéridos Marcados	99
Anexo 4. Hoja de información.....	102
Anexo 5. Consentimiento informado.....	106

ABREVIATURAS



CAG: coeficiente de absorción de grasa.

COR: característica operativa del receptor.

DM-PC: diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica.

E: especificidad.

EF-1: elastasa pancreática fecal.

FN: falsos negativos.

FP: falsos positivos.

GPA: glucemia plasmática en ayunas.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

IPE: insuficiencia pancreática exocrina.

PC: pancreatitis crónica.

S: sensibilidad.

TATG: test de aliento con triglicéridos marcados.

VN: verdaderos negativos.

VP: verdaderos positivos.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

RESUMEN



Estado actual del conocimiento: El coeficiente de absorción de grasa (CAG) es considerado el patrón oro para el diagnóstico indirecto de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en pacientes con pancreatitis crónica (PC), pero su uso está condicionado por múltiples limitaciones. Por ello, se necesita estudiar la validez de otras técnicas más fáciles de realizar en la práctica clínica, como son la elastasa fecal (EF-1) y el test de aliento con triglicéridos marcados (TATG).

Objetivos: El objetivo principal fue establecer la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de la EF-1 y del TATG en el diagnóstico de IPE en pacientes con PC. Los objetivos secundarios fueron determinar el rendimiento diagnóstico y definir los puntos de corte óptimos de la EF-1 y del TATG para la detección de IPE en función del antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar.

Material y métodos: Estudio prospectivo de validez de dos métodos diagnósticos de IPE, usando el CAG como test de referencia. IPE se definió como un CAG \leq 93%. La EF-1 fue determinada por enzimoanálisis y para el TATG se utilizó el Pancreo-kit®. Se establecieron S, E y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) para diferentes puntos de corte. Se usaron las curvas Característica Operativa del Receptor (COR) para definir el rendimiento diagnóstico y los puntos de corte óptimos.

Resultados: Se incluyeron 54 pacientes, 87% varones, 83.3% PC tóxico-metabólicas, 24% intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar. El 29.6% de los pacientes presentaron un CAG patológico, 53.7% tuvieron concentraciones de EF-1 $<$ 200 μ g/g y 35.2% concentraciones de TATG $<$ 29%. La S, E, VPP y VPN para un umbral de EF-1 $<$ 200 μ g/g fueron 93.8%, 63.2%, 51.7% y 96% respectivamente. Los mismos parámetros para un TATG $<$ 29% fueron 81.3%, 84.2%, 68.4% y 91.4%.

En la muestra global, el umbral óptimo para la EF-1 fue 84µg/g con S 87.5%, E 81.6%, VPP 66.7% y VPN 93.9% y para el TATG fue 22.7% con S 81.3%, E 94.7%, VPP 86.7% y VPN 92.3%. El área bajo la curva COR fue 0.842 para la EF-1 y 0.794 para el TATG en pacientes con PC no intervenidos y 0.917 para la EF-1 y 1 para el TATG en operados. En el análisis por subgrupos, el umbral óptimo de EF-1 se mantuvo en 84µg/g en intervenidos y se fijó en 60µg/g para no intervenidos. El umbral óptimo para el TATG se fijó en 24.3% en operados y se mantuvo en 22.7% para no operados.

Conclusiones: La EF-1 y el TATG presentan una validez similar en el diagnóstico de IPE en pacientes con PC. La EF-1 proporciona mayor sensibilidad (87.5% contra 81.3%) pero menor especificidad (81.6% contra 94.7%) que el TATG. El TATG es más exacto para la valoración de IPE en casos de PC con cirugía pancreática o derivación biliar, pero la EF-1 mantiene en estos pacientes una alta capacidad discriminativa de un CAG patológico. El punto de corte óptimo de EF-1 para la detección de IPE en pacientes con PC intervenidos es 84µg/g y para no intervenidos es 60µg/g y el punto de corte óptimo para el TATG en operados es 24.3% y para no operados es 22.7%.

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO



I. 1. PANCREATITIS CRÓNICA

I. 1.1. Definición

En la actualidad no existe una definición clínica de pancreatitis crónica (PC) que sea aceptada mayoritariamente, por lo que su definición se fundamenta en los métodos de diagnóstico disponibles, desde la histología hasta las técnicas de imagen (1).

Desde un punto de vista genérico, la PC se define como una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles que típicamente provocan dolor abdominal y una pérdida progresiva de las funciones pancreáticas exocrina o endocrina. Los cambios morfológicos pueden incluir la dilatación irregular del conducto principal y de los conductos secundarios, calcificaciones en ductos y en parénquima, contorno irregular del parénquima, pseudoquistes y atrofia de la glándula (1). El examen microscópico detecta un componente variable de infiltrado inflamatorio crónico, fibrosis parenquimatosa y destrucción de células acinares e islotes de Langerhans. Los cambios histológicos descritos son consecuencia de un incremento en la síntesis proteica de la matriz extracelular debido a la activación continua, por factores paracrinos y autocrinos, de las células estrelladas situadas en la porción exocrina pancreática (2).

El diagnóstico de PC suele basarse en la conjunción de datos clínicos, métodos de imagen y pruebas funcionales, ya que la toma de muestras pancreáticas para su análisis histológico es compleja y la afectación tisular puede ser parcheada (1). La realidad es que la PC tiene una definición difusa pues su espectro es amplio y poco predecible, abarcando desde pacientes con mínimos cambios morfológicos a otros con páncreas desestructurados que pueden conservar las funciones exocrina o endocrina.

I.1.2. Epidemiología

La mayoría de los datos epidemiológicos sobre PC se extraen de largas series de casos y de estudios transversales. Los estudios basados en datos poblacionales son escasos dada su baja incidencia y prevalencia, la dificultad para establecer un diagnóstico precoz en pacientes oligosintomáticos y la variabilidad existente en el tiempo de evolución de la pancreatitis de aguda a crónica.

La incidencia anual de PC descrita en los diferentes estudios varía entre 4.4 y 11.9 casos nuevos anuales por 100.000 habitantes, y es mayor en hombres que en mujeres, con una proporción de 1.5:1 a 3:1 (3). Los datos sobre la prevalencia son todavía más escasos y varían según los criterios diagnósticos utilizados, el diseño del estudio y el área geográfica evaluada. En Europa y Estados Unidos, la PC es relativamente infrecuente y su prevalencia varía entre 0.2% y 0.6% (4). Sin embargo, Peery y colaboradores registraron en un estudio nacional realizado en Estados Unidos, que la PC es la causa de aproximadamente 14.000 hospitalizaciones anuales ocasionando unos gastos totales estimados en 150 millones de dólares (5).

La edad media al diagnóstico de PC se sitúa en 37 ± 9 años y la práctica totalidad de los pacientes presentan complicaciones durante su evolución (6). Algunas de las complicaciones que se pueden producir son pseudoquistes, estenosis biliar o duodenal, fístulas con ascitis o derrame pleural, así como una mayor incidencia de cáncer de páncreas (7). Lankisch y colaboradores estimaron que el 50% de los enfermos con PC fallecen entre los 12 y los 20 años después del diagnóstico (6). Además, en un estudio danés se describió que tener el antecedente de PC cuadruplica la tasa de mortalidad con respecto al resto de la población (8).

Todos estos hechos confieren a la PC una elevada relevancia clínica.

I.1.3. Etiología

En 2001 se publicó el sistema de clasificación etiológica de PC denominado TIGAR-O (tabla 1) (9).

Tabla 1. Factores etiológicos de riesgo asociados a pancreatitis crónica. Clasificación TIGAR-O.

Tóxico-metabólica	Idiopática	Genética
Alcohol Tabaco Hipercalcemia Hiperlipidemia Insuficiencia renal crónica Fármacos	Diagnóstico temprano Diagnóstico tardío Tropical	Mutaciones PRSS 1 (pancreatitis hereditaria) Mutaciones SPINK 1 Mutaciones CFTR
Autoinmune	Pancreatitis aguda recurrente	Obstruictiva
PC autoinmune aislada Síndrome autoinmune (asociado a otras enfermedades)	Postnecrótica Pancreatitis aguda recurrente Enfermedad vascular Post-irradiación	Páncreas <i>divisum</i> Disfunción del esfínter de Oddi Obstrucción ductal Post-traumática

Posteriormente, se propuso una clasificación similar denominada M-ANNHEIM (10). Ambas clasificaciones se basan en que, en la mayoría de los casos, la PC es la consecuencia de la interacción de múltiples factores de riesgo, si bien en ocasiones su etiología no se llega a conocer.

En la actualidad, el alcoholismo es la principal causa de PC en los países industrializados, pero se estima que coexisten cofactores ambientales y una susceptibilidad individual con base genética, ya que sólo el 5% de los bebedores importantes desarrolla PC (6, 11). Se considera que el alcohol es la etiología dominante en un paciente con PC si consume al menos 60 g diarios durante un período de tiempo superior a los 10 años (12). El hecho de que los individuos bebedores sean también importantes fumadores limita los estudios que analizan la relación entre el tabaco y la pancreatitis. Aunque el tabaco se ha propuesto como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PC, también podría comportarse como un cofactor y acelerar la progresión de los enfermos con PC alcohólica, independientemente de la cantidad de alcohol consumido (13). Diversos estudios sugieren que muchos pacientes con una PC previamente considerada idiopática, en realidad padecen una PC debido al tabaquismo (14).

La presencia de una obstrucción ductal o episodios recurrentes de pancreatitis aguda pueden también causar una PC. Otras causas menos prevalentes son la pancreatitis autoinmune y la pancreatitis hereditaria.

I.1.4. Manifestaciones clínicas

I. 1.4.1. Dolor abdominal

El dolor abdominal secundario a PC es un síntoma potencialmente debilitante que con frecuencia aparece en fases precoces de la enfermedad. Se caracteriza de forma típica por empeorar después de las comidas, especialmente tras alimentos con alto contenido en grasa y, por tanto, puede asociar hiporexia, pérdida de peso y malnutrición (15).

I.1.4.2. Insuficiencia pancreática endocrina

La diabetes secundaria a PC (DM-PC), también denominada diabetes tipo 3c, se caracteriza por una hiperglucemia secundaria a un déficit en la secreción de insulina debido a una progresiva destrucción de los islotes de células β del parénquima pancreático (1, 16). El 30-50% de los pacientes con PC desarrolla DM-PC (17).

Para el diagnóstico de DM-PC se aconseja la determinación de glucemia plasmática en ayunas (GPA) y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Una GPA ≥ 126 mg/dl o una HbA1c $\geq 6.5\%$ serían diagnósticas de DM-PC; en ausencia de hiperglucemia inequívoca (GPA ≥ 200 mg/dl) el resultado debe confirmarse repitiendo la prueba (16).

La DM-PC supone entre 5 y 10% de todos los casos de diabetes, y se caracteriza por ser una diabetes muy lábil y con alto riesgo de hipoglucemias, debido a que también existe déficit en la secreción de glucagón por la destrucción de las células α de los islotes pancreáticos. Por el contrario, asocia menor riesgo de cetoacidosis diabética (16).

La insuficiencia pancreática endocrina puede ser la primera manifestación de la PC. Esta presentación puede conducir a un error diagnóstico, catalogando a dichos pacientes como diabetes mellitus tipo 2, y suponer, por tanto, una pérdida de opciones terapéuticas de la enfermedad pancreática (18).

I.1.4.3. Insuficiencia pancreática exocrina

La definición de insuficiencia pancreática exocrina, su epidemiología, las manifestaciones y las consecuencias clínicas de la misma se desarrollan en el siguiente apartado.

I. 2. INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

I. 2.1. Definición

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se define como la situación en la que la alteración de la función pancreática se asocia a una incapacidad del páncreas para realizar un proceso normal de digestión de las grasas, las proteínas y los carbohidratos, así como de las vitaminas y los minerales (1).

El proceso de digestión normal requiere una adecuada estimulación de la secreción pancreática, una producción suficiente de enzimas digestivas por las células acinares, un sistema ductal sin obstrucciones significativas y una correcta mezcla del jugo pancreático con la comida ingerida (19).

La IPE en la PC se atribuye a la pérdida de la masa celular acinar, que resulta en un descenso en la producción de las enzimas digestivas (amilasa, lipasa, tripsina, etc), o a la obstrucción de los conductos pancreáticos, que conlleva una disminución en la secreción ductal del bicarbonato, que es requerido para que las enzimas digestivas inactivas en medio ácido, como la lipasa, actúen en la luz duodenal (19).

La disfunción pancreática exocrina también es una complicación frecuente en pacientes que presentan fibrosis quística, una pancreatitis aguda necrotizante, tumores pancreáticos o una resección pancreática. Además, otras enfermedades digestivas no pancreáticas como la enfermedad de Crohn o la enfermedad celiaca, así como cirugías gastrointestinales, pueden asociar una IPE secundaria (20).

I. 2.2. Epidemiología

La prevalencia de IPE en PC se incrementa con la duración de la enfermedad, presentándose aproximadamente en el 50% de los pacientes con PC tras 12 años de seguimiento, y en la mayoría de los casos en las fases avanzadas de la enfermedad (21). La progresión de la fibrosis pancreática a la consecuente IPE en la PC varía en función de su etiología. En PC alcohólica, el intervalo medio entre los primeros síntomas de PC y la aparición de signos de maldigestión se sitúa entre 8 y 9 años, mientras que en PC idiopáticas se eleva a 15 años (21).

La prevalencia de IPE tras cirugías pancreáticas por PC es muy alta. En duodenopancreatectomías cefálicas, los estudios muestran frecuencias entre el 35-100%, y en cirugías derivativas, más del 80% de los casos presentan alteraciones en los test de función pancreática (22, 23). Dado que la prevalencia de IPE es alta en pacientes con PC, y pocos estudios evalúan la función pancreática exocrina previa a la cirugía, es difícil cuantificar la contribución específica del procedimiento quirúrgico (22, 24).

I. 2.3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos iniciales de IPE leve son inespecíficos, incluyendo hinchazón y molestias abdominales, mientras que, en las fases avanzadas de la PC, cuando la secreción de lipasa pancreática se reduce a menos del 10% de lo normal, puede aparecer una diarrea grasa o esteatorrea (25, 26). La esteatorrea se caracteriza clínicamente por heces voluminosas y malolientes con apariencia grasa. Esta maldigestión de las grasas puede contribuir a la pérdida de peso, a déficits nutricionales y a complicaciones específicas como la nefropatía por oxalato (15, 27).

El descenso en la secreción de amilasa es la causa de la maldigestión de carbohidratos o amilorrea, que provoca distensión abdominal, flatulencia, heces blandas y pérdida de peso. La amilorrea ocurre en PC graves y va a condicionar también una pérdida fecal de calorías. El descenso en la secreción de tripsina condiciona una maldigestión de proteínas o creatorrea, que sucede cuando la pérdida fecal diaria de proteínas supera los 2.5 g de nitrógeno y puede causar edema o ascitis (15).

La esteatorrea típicamente se presenta antes que la amilorrea y la creatorrea debido a que la lipasa es más susceptible a la degradación ácida y proteolítica que el resto de enzimas pancreáticas y no sobrevive en el tránsito intestinal. Mientras la tripsina y la amilasa todavía mantienen un 30% y un 74% de actividad en el íleon respectivamente, la lipasa pancreática alcanza menos del 5% (28). Por otra parte, existen otros mecanismos para la absorción de los carbohidratos y de las proteínas que son independientes de la secreción de enzimas pancreáticas (29).

Dumasy y colaboradores describieron, en un estudio realizado en 60 pacientes con PC, que la sensibilidad de la esteatorrea clínica como prueba de cribado de IPE era del 38%, por lo que la ausencia de clínica de esteatorrea no descarta la existencia de IPE (30).

I. 2.4. Consecuencias clínicas

La principal consecuencia clínica de la IPE es la malnutrición (31). En pacientes con PC se han descrito déficits de diferentes nutrientes en sangre, incluidas apolipoproteínas, colesterol total, magnesio, vitaminas liposolubles, proteína fijadora del retinol, calcio, zinc y selenio, pero la mayoría de estos estudios no han considerado el estado de la función pancreática exocrina (32).

Los estudios que han investigado la asociación entre parámetros nutricionales e IPE en PC han sugerido que los déficits de vitaminas liposolubles están asociados con una probabilidad aumentada de IPE (33), mientras que no lo están las concentraciones de ácido fólico y vitamina B12 (32). Entre las vitaminas liposolubles, el déficit de vitamina E parece ser el mejor marcador de IPE, mientras que la vitamina D es un parámetro menos útil en su diagnóstico debido a que existe una alta prevalencia de este déficit en la población general de los países industrializados (34).

La osteopatía (osteomalacia, osteopenia, osteoporosis) puede suceder en el 39-69% de los pacientes con PC (35-37). La malabsorción de calcio y vitamina D₃, la baja ingesta dietética y otros factores como el consumo concomitante de tabaco y alcohol en sujetos con PC, conducen a una pérdida en la densidad mineral ósea y a un incremento del riesgo de fracturas (38, 39). Varios estudios han detectado que la existencia de IPE aumenta el porcentaje de casos con PC que presentan reducción en la densidad mineral ósea (33, 35).

El impacto de la malnutrición en el pronóstico de los enfermos con PC ha sido escasamente investigado. Sin embargo, e independientemente de la causa, la malnutrición se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad (40, 41). Montalto y colaboradores observaron déficit de lipoproteína C de alta densidad, Apo A-I y lipoproteína A en pacientes con PC (42). Dado que estas lipoproteínas son factores protectores frente a la aterogénesis, su déficit podría relacionarse con el aumento de eventos cardiovasculares en situaciones de IPE (43). Otro estudio mostró en un grupo de 57 casos con PC, que el 61% presentaban calcificación aórtica en comparación con un 30% de controles sanos (44).

Finalmente, las consecuencias clínicas de la IPE afectan la calidad de vida. Diferentes estudios han revelado que la diarrea crónica y la malnutrición en enfermos con PC son factores predictores independientes de deterioro en la calidad de vida (45-47).

Por lo tanto, el diagnóstico precoz y preciso de la IPE va a permitir el inicio de un tratamiento correcto con el objetivo de conseguir reducir la sintomatología digestiva, asegurar la normalización del estado nutricional, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar la morbilidad y la mortalidad asociada a la PC (48).



I. 3. DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

En la actualidad, se dispone de diversas pruebas aplicables en la práctica clínica para la evaluación de la función pancreática que han conseguido mejorar el diagnóstico de IPE. Sin embargo, existe incertidumbre en cuanto a cuál es el mejor método de detección de IPE. El test ideal para su diagnóstico debe ser preciso, no invasivo, ampliamente disponible, y no laborioso.

I. 3.1 Métodos directos

Las pruebas directas determinan la función pancreática basándose en el análisis del volumen de secreción pancreática, la concentración de bicarbonato y la actividad del contenido enzimático en una muestra de jugo pancreático, que se obtiene, por sondaje duodenal o por endoscopia, tras la estimulación de la función pancreática exocrina. Esta estimulación puede ser de carácter exógeno, mediante la administración por vía intravenosa de secretina y colecistoquinina, o endógena, mediante la administración de una comida de prueba, como el test de Lundh, que prácticamente no se emplea en la actualidad (20).

Las pruebas diagnósticas directas de IPE han sido tradicionalmente consideradas como el patrón oro del diagnóstico, pero su uso se está abandonando dada su relevancia clínica dudosa y su carácter invasivo, molesto, con gran consumo de tiempo y recursos. Es por ello que sólo están disponibles en unos pocos centros a nivel mundial (20).

Las limitaciones de los métodos directos han favorecido el desarrollo de métodos indirectos para el diagnóstico de IPE (18).

I. 3.2. Métodos indirectos

Este grupo de exploraciones se basa en la evaluación de la función pancreática exocrina sin requerir intubación duodenal. La secreción pancreática exocrina se valora de forma indirecta, determinando la concentración de enzimas pancreáticas en las heces, cuantificando alimentos no digeridos en heces (grasa fecal), o detectando en muestras biológicas (heces, sangre, aliento u orina) metabolitos de moléculas administradas al paciente y catabolizadas por las enzimas pancreáticas (20). Estos métodos indirectos, aunque presentan menos sensibilidad y especificidad que los directos, son más fáciles de realizar en la práctica clínica, utilizándose, por tanto, más frecuentemente.

Debido a que la información aportada por cada método es diferente, es importante seleccionar el test óptimo a realizar en cada situación clínica (20). El uso más relevante de las pruebas funcionales es permitir el diagnóstico de IPE primaria o secundaria para iniciar un tratamiento sustitutivo con enzimas digestivas. Además, algunos métodos indirectos posibilitan monitorizar la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo permitiendo asegurar una adecuada dosificación (18, 49). Sikkens y colaboradores estimaron en un estudio holandés que el 70% de los enfermos en tratamiento con enzimas digestivas estaban infratratados (50).

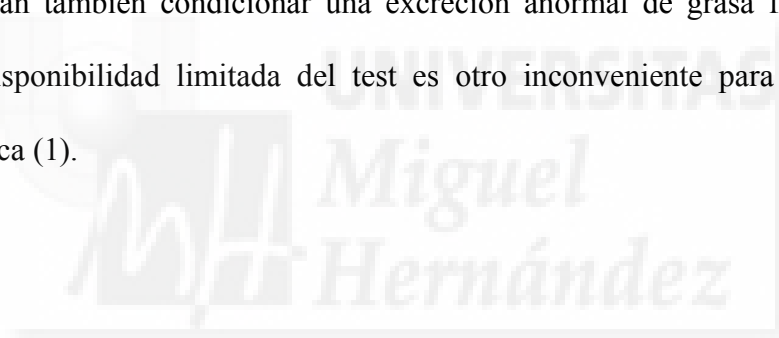
Dentro de los métodos indirectos de diagnóstico de IPE, *el coeficiente de absorción de grasa (CAG)* es considerado el patrón oro para el diagnóstico de IPE. La determinación de *elastasa pancreática fecal (EF-1)* como evaluación indirecta de la secreción pancreática, y *el test de aliento con triglicéridos marcados (TATG)* para la valoración de la digestión y la absorción de las grasas, son otras técnicas de diagnóstico indirecto relevantes. La utilidad clínica de cada prueba está condicionada por su validez, su aplicabilidad en la práctica clínica y su coste (20).

I.3.2.1. Coeficiente de absorción de grasa

El concepto de CAG es el cálculo de la proporción de grasa ingerida que es absorbida por el paciente, y requiere conocer la cantidad de grasa consumida y cuantificar la grasa fecal. La prueba clásica para cuantificar la grasa en heces es la de Van de Kamer, que consiste en seguir durante 5 días una dieta con un contenido fijo en grasa, entre 80 y 120 g diarios, y recoger la totalidad de las heces durante los 3 últimos días (51). El CAG se calcula dividiendo la diferencia entre gramos de grasa diaria ingerida y gramos de grasa diaria excretada entre los gramos de grasa diaria ingerida, y multiplicando el resultado por 100 para obtener un porcentaje. Un CAG inferior al 93%, que corresponde a una excreción diaria de grasa superior a 7 g, manteniendo una ingesta de 100 g, es considerado patológico (25). La cantidad de grasa presente en la muestra de heces se determina mediante homogeneización de las mismas, hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos en presencia de un álcali, acidificación, extracción en disolvente y tritación de los ácidos grasos (51). Actualmente se dispone de una prueba alternativa para el análisis de rutina de la grasa fecal, mediante un análisis de reflectancia de infrarrojos. Este método se fundamenta en la medida de la radiación del espectro infrarrojo en una muestra aislada de heces, obteniéndose resultados en menos de un minuto y sin procesar las muestras ni emplear reactantes químicos (52). Sin embargo, la recogida de heces de 3 días va a reducir los errores y la variabilidad que puede suceder si se utiliza un periodo de recogida más corto (20).

El CAG demuestra la presencia de IPE clínicamente relevante y permite evaluar la maldigestión secundaria a otras causas diferentes de la disminución de la secreción enzimática pancreática. Además, va a ser útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas (20).

Sin embargo, el CAG presenta importantes desventajas que limitan su aplicabilidad clínica. En primer lugar, los pacientes deben mantener una dieta con un contenido fijo de grasa durante 5 días consecutivos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los enfermos con PC son alcohólicos con una baja adherencia, esto supone un inconveniente a destacar (53). Además, los pacientes tienen que recoger las heces durante los 3 últimos días de la dieta, lo cual tampoco es fácil de llevar a cabo. Asimismo, la manipulación de las muestras de heces de 3 días es desagradable e incómoda para el personal de laboratorio. Por otra parte, debe ser considerado que el CAG es un test de función pancreática no específico debido a que otras causas de maldigestión como la ictericia obstructiva, o de malabsorción como la enfermedad de Crohn, podrían también condicionar una excreción anormal de grasa fecal (20). Por último, la disponibilidad limitada del test es otro inconveniente para su uso en la práctica clínica (1).



I.3.2.2. Elastasa pancreática fecal

La elastasa es una enzima proteolítica específica del páncreas que fue descubierta por Sziegoleit y colaboradores en los años 80 (54, 55). Esta enzima representa aproximadamente el 6% de las enzimas pancreáticas, es altamente estable en la luz intestinal y presenta concentraciones en heces hasta 5 veces superiores a las del jugo pancreático (56). Diversos estudios demostraron la correlación de la EF-1 con las concentraciones de elastasa-1 en el jugo pancreático, y con las de lipasa, amilasa y tripsina pancreáticas (57, 58).

La determinación de la EF-1, mediante un enzoinmunoensayo específico en una muestra puntual de heces, se aplica de forma habitual en la evaluación de la IPE en el contexto de PC por su disponibilidad y su carácter no invasivo (18). Clásicamente se considera que una concentración de EF-1 ≥ 200 $\mu\text{g/g}$ es normal, y que concentraciones < 100 $\mu\text{g/g}$ son consistentes con la presencia de IPE grave (59). Sin embargo, no existe ningún estudio a gran escala en individuos sanos que determine si son exactos los actuales puntos de corte de EF-1 establecidos como patológicos (18). Herzig y colaboradores describieron que uno de cada cinco individuos sanos mayores de 60 años presentaba concentraciones de EF-1 < 200 $\mu\text{g/g}$ (60). Por otra parte, se han publicado estudios que han mostrado que las concentraciones de EF-1 pueden estar descendidas en pacientes con enfermedades de la mucosa intestinal como la enfermedad de Crohn o la enteritis aguda, o bien en diabetes mellitus (18, 61).

En comparación con los test directos de función pancreática, la eficacia de la EF-1 en el diagnóstico de IPE es superior a otras enzimas, presentando una sensibilidad (S) del 100% en casos de IPE moderada y grave, y una especificidad (E) del 90%, estando solamente limitada por la dilución de la muestra en casos de diarrea acuosa o

por la coexistencia de otras enfermedades intestinales como el sobrecrecimiento bacteriano (58, 62). Sin embargo, cuando la afectación es leve y el diagnóstico de IPE es un reto, la S de la EF-1 es mejorable (63, 64). De los tres estudios existentes en la literatura, que comparan la EF-1 con los test directos, sólo uno proporciona una S y E aceptables para la EF-1 en pacientes con IPE leve (58). Los otros dos estudios encontraron una S y E bajas (65, 66). Debido al reducido número de casos incluidos en estos estudios, el verdadero valor de la EF-1 en IPE leve definida por test directos está por determinar (18).

En comparación con otros test indirectos de función pancreática, en la actualidad existen pocos trabajos en la literatura que hayan estudiado la validez de la EF-1 en pacientes con pancreatopatía (64, 67).

Weintraub y colaboradores estudiaron la correlación entre el CAG y la EF-1 en 21 casos con fibrosis quística, resultando una correlación pobre entre ambas pruebas ($\kappa = 0.213$). La E de la EF-1 para la determinación de una absorción de grasa patológica fue del 81% pero con una S de tan sólo el 40%, por lo que los autores consideran que el CAG es necesario para la evaluación de la función pancreática en fibrosis quística (68).

Benini y colaboradores estudiaron la relación existente entre el CAG y la EF-1 en 42 pacientes con enfermedad pancreática no intervenidos (22 con PC, 13 con fibrosis quística, 4 con antecedente de pancreatitis aguda grave y 3 con neoplasia mucinosa papilar intraductal). El estudio mostró una S del 93.3% con una E del 66.7% para la EF-1 cuando se utilizaba un umbral $< 200 \mu\text{g/g}$. Cuando el umbral de EF-1 se reducía a $< 15 \mu\text{g/g}$, la E de la técnica aumentaba a 81.5%, por lo que los autores lo proponen como punto de corte predictivo de IPE para enfermedad pancreática no intervenida y destacan la utilidad de la EF-1 en estos pacientes (69).

Por tanto, la EF-1 es un método de diagnóstico indirecto que presenta una alta eficacia y, además, un bajo coste relativo, por lo que podría considerarse de elección para el cribado de IPE en pacientes con PC y para la realización de estudios epidemiológicos de detección de la alteración funcional exocrina pancreática (20).

Sin embargo, el estudio de Benini también analizó la relación entre el CAG y la EF-1 en otro contexto clínico diferente, estudiando 40 pacientes con antecedente de una resección pancreática por tumores. En esta situación, el umbral de EF-1 para predecir IPE se eleva a 207 $\mu\text{g/g}$, por lo que se concluye que tras la cirugía pancreática el valor predictivo de la EF-1 es más limitado y debe considerarse otra herramienta diagnóstica alternativa para la valoración de IPE. Los autores sugieren que, tras la cirugía pancreática, la malabsorción no sólo estaría condicionada por la capacidad de secreción pancreática, sino también por una asincronía entre el vaciado gástrico de los nutrientes y las secreciones biliopancreáticas secundaria a cambios anatómicos postquirúrgicos (69).

Por otra parte, Halloran y colaboradores estudiaron la validez de la EF-1 como método diagnóstico de IPE en 40 pacientes con antecedente de resección parcial pancreática por cáncer, definiendo IPE como $\text{CAG} < 93\%$ y $\text{EF-1} < 200 \mu\text{g/g}$. El 55% de los casos presentaban un $\text{CAG} < 93\%$ a las 12 semanas de la cirugía, mientras que el 83% tenían concentraciones de $\text{EF-1} < 200 \mu\text{g/g}$. La S, E, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la exactitud de la EF-1, usando un punto de corte $< 200 \mu\text{g/g}$, fueron 91%, 35%, 70%, 71% y 70% respectivamente. Para verificar si 200 $\mu\text{g/g}$ de EF-1 representaba un umbral adecuado, los autores del estudio generaron una curva COR en la que se mostró que el punto de corte óptimo era 128 $\mu\text{g/g}$. Tras optimizar el punto de corte, la EF-1 continuaba sin ser un buen sustituto del CAG en el diagnóstico de IPE tras cirugía pancreática, dado que su E nunca excedía el 50% (70).

Los resultados de estos dos últimos estudios son altamente sugestivos de una baja reproducibilidad y exactitud de la EF-1 como prueba diagnóstica de IPE tras una resección pancreática por tumores.

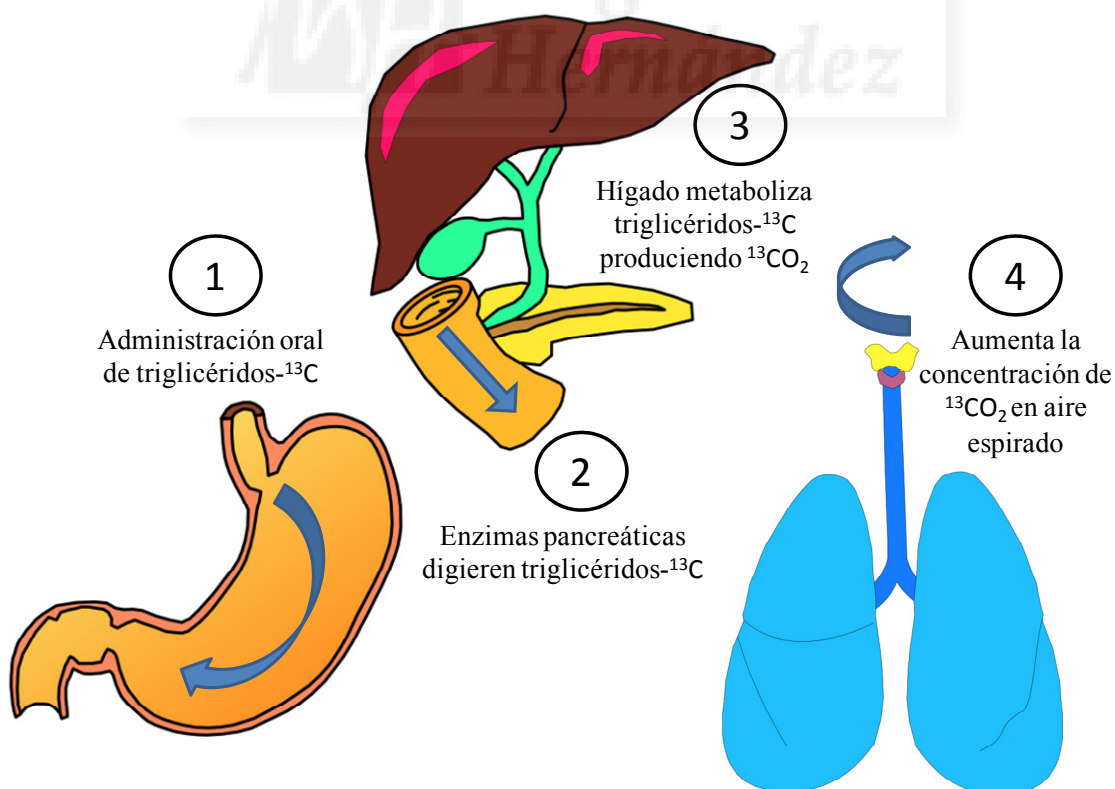
Por último, otras limitaciones destacadas de la EF-1 son que no sirve para el diagnóstico de la maldigestión secundaria a otras causas diferentes de la disminución de la secreción enzimática pancreática y que no puede utilizarse en la monitorización de la respuesta al tratamiento con enzimas pancreáticas. Debido a que la metodología usada para su cuantificación está basada en anticuerpos monoclonales específicos humanos, va a medir la elastasa específica humana, sin interferencias con los preparados exógenos, y, por ello, no requiere la suspensión del tratamiento enzimático sustitutivo antes de su determinación (18).



I.3.2.3. Test de aliento con triglicéridos marcados

El TATG fue introducido por Vantrappen y colaboradores en 1989 (71). Consiste en la administración por vía oral de triglicéridos marcados con ^{13}C , un isótopo no radioactivo del carbono, junto a una comida de prueba. Posteriormente se realizará la recogida de muestras de aire espirado en tubos de 10 ml cada 30 minutos durante un periodo de 6 horas. Si existe una adecuada función exocrina, las enzimas pancreáticas digieren los ácidos grasos marcados que se absorben en el intestino y se metabolizan en el hígado. Como consecuencia del metabolismo hepático se formará $^{13}\text{CO}_2$, que es eliminado en el aire espirado (Figura 1) (20).

Figura 1. Fundamento de los test de aliento para la evaluación de la función pancreática.



La cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ espirado, que refleja indirectamente la función pancreática exocrina, puede ser medido por análisis de infrarrojos o por espectrometría de masas en el aliento. Por tanto, en el caso de IPE, la cantidad de CO_2 marcado en el aliento es baja.

El TATG, en contraste con la EF-1 que evalúa indirectamente la secreción pancreática, va a reflejar la actividad intraduodenal de las enzimas pancreáticas en condiciones fisiológicas, por lo que supone una técnica alternativa al CAG para valorar la absorción de las grasas. Actualmente, no existe un acuerdo general sobre el diseño óptimo del método y se han propuesto diferentes protocolos. El protocolo desarrollado por Domínguez-Muñoz y colaboradores ha sido adoptado por varios grupos. Según dicho protocolo, concentraciones inferiores a 29% son consideradas patológicas (72).

En comparación con los test directos de función pancreática, Keller y colaboradores describieron, en un estudio realizado en un grupo de 10 voluntarios sanos y 9 casos con sospecha de enfermedad pancreática, una S del 100% y una E del 92% para el TATG en el diagnóstico de IPE definida por test directos (73).

En comparación con otros test indirectos de función pancreática, destaca el trabajo realizado por Domínguez-Muñoz y colaboradores. Dichos autores determinaron, en un estudio realizado en 78 pacientes con PC, una elevada correlación entre el CAG y el TATG ($r = 0.736$, $p < 0.001$), mostrando una S (IC 95%) del 92.9% (83.9-100%), una E (IC 95%) del 91.7% (81.3-100%) y una exactitud (IC 95%) del 92.3% (85.8-98.9%) (72).

Asimismo, se ha descrito que el TATG podría tener una elevada precisión para el diagnóstico de maldigestión en situaciones clínicas de IPE secundaria como sucede tras una gastrectomía parcial o total o tras una duodenopancreatectomía (20, 74).

El TATG es un método no invasivo que puede repetirse cuantas veces se considere necesario, de forma que podría utilizarse para la optimización del tratamiento individualizado de la IPE (20).

Domínguez-Muñoz y colaboradores describieron en un estudio realizado en 29 enfermos con maldigestión secundaria a PC, que el TATG era una herramienta válida para evaluar el efecto del tratamiento con enzimas pancreáticas en la digestión de las grasas (75). Además, en 20 pacientes con PC que presentaban malnutrición y resultados del TATG alterados, a pesar de tener una adecuada respuesta clínica al tratamiento con enzimas pancreáticas, optimizaron las dosis de las mismas para normalizar los resultados del TATG y evaluaron el impacto en el estado nutricional. La normalización de la absorción de las grasas, evaluada con el TATG, asoció un aumento significativo del peso ($p < 0.001$) y de las concentraciones de prealbúmina ($p < 0.001$) (75).

El TATG presenta una serie de limitaciones que condicionan su uso en la práctica clínica. Su disponibilidad está limitada a centros especializados de ciertos países europeos, y no ha sido aprobado para su uso en práctica clínica en varias naciones debido a que sólo ha sido estudiado por unos pocos grupos de investigadores, y a que se ha descrito que enfermedades hepáticas, respiratorias o intestinales pueden afectar la precisión de dicho método. Además, varios factores metodológicos pueden influir el resultado del test, y las condiciones en las que se realiza el método deben ser estandarizadas para eliminar factores de confusión (72-77). Por último, la variación intraindividual del TATG en condiciones estandarizadas es razonable, pero mayor de la deseada (77).

Las ventajas e inconvenientes de los tres métodos de diagnóstico indirecto de IPE se resumen en la tabla 2 (24, 78).

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los principales métodos de diagnóstico indirecto de insuficiencia pancreática exocrina.

	Ventajas	Inconvenientes
CAG	<ul style="list-style-type: none"> - Clínicamente relevante - Detecta otras causas de maldigestión / malabsorción - Útil para monitorización del tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Prueba compleja para el paciente, menor reproducibilidad entre muestras - Técnica incómoda para el personal de laboratorio - No específica de IPE - Disponibilidad limitada - Interferencia con TSEP
EF-1	<ul style="list-style-type: none"> - Sencillez - Ampliamente disponible - No interferencia con TSEP - Poca variabilidad entre las distintas muestras - Estabilidad a temperatura ambiente - Específica de IPE 	<ul style="list-style-type: none"> - No detecta otras causas de maldigestión / malabsorción - No válido en la monitorización del tratamiento - Falsos positivos en pacientes con diarrea - Baja correlación con la excreción fecal de grasa tras cirugías pancreáticas
TATG	<ul style="list-style-type: none"> - Teóricamente detecta otras causas de maldigestión / malabsorción - Probablemente útil para monitorización del tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Pocos estudios de estandarización - Disponibilidad limitada - Precio elevado - Larga duración: pacientes 6 horas en el centro sanitario, consumo de recursos sanitarios - Resultados alterados en pacientes con enfermedad hepática o respiratoria - Interferencia con TSEP

CAG: coeficiente de absorción de grasa; EF-1: elastasa pancreática fecal; IPE: insuficiencia pancreática exocrina; TATG: test de aliento con triglicéridos marcados; TSEP: tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas.

JUSTIFICACIÓN



El coeficiente de absorción de grasa continúa considerándose el patrón oro en el diagnóstico indirecto de insuficiencia pancreática exocrina pero presenta importantes limitaciones recogidas en la introducción. La necesidad de emplear en la práctica clínica otros métodos de diagnóstico indirecto de insuficiencia pancreática exocrina, como la elastasa pancreática fecal y el test de aliento con triglicéridos marcados, justifica la realización de estudios de validez de ambas pruebas diagnósticas teniendo como patrón oro el coeficiente de absorción de grasa.

Por tanto, el propósito de este estudio es identificar la técnica de diagnóstico indirecto de insuficiencia pancreática exocrina que mejor contribuya a optimizar su detección en pacientes con pancreatitis crónica.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



III. 1. Hipótesis nulas

La elastasa pancreática fecal (EF-1) y el test de aliento con triglicéridos marcados (TATG) no disponen de la validez necesaria para el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) definida por un coeficiente de absorción de grasa (CAG) patológico en pacientes con pancreatitis crónica (PC).

No existen diferencias en la validez de ambos métodos para el diagnóstico de la IPE en pacientes con PC en función del antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar.



III.2. Objetivos

III.2.1. Objetivos principales

- Establecer la sensibilidad y la especificidad de la EF-1 en el diagnóstico de IPE definida por CAG patológico en pacientes con PC.
- Establecer la sensibilidad y la especificidad del TATG en el diagnóstico de IPE definida por un CAG patológico en pacientes con PC.

III.2.2. Objetivos secundarios

- Establecer el valor predictivo positivo y negativo de la EF-1 en el diagnóstico de IPE definida por un CAG patológico en pacientes con PC.
- Determinar el rendimiento diagnóstico y definir los puntos de corte óptimos de la EF-1 para la detección de IPE clínicamente relevante en enfermos con PC.
- Establecer el valor predictivo positivo y negativo del TATG en el diagnóstico de IPE definida por un CAG patológico en pacientes con PC.
- Determinar el rendimiento diagnóstico y definir los puntos de corte óptimos del TATG para la detección de IPE clínicamente relevante en enfermos con PC.
- Valorar diferencias en el rendimiento diagnóstico y redefinir los puntos de corte óptimos de la EF-1 para la detección de IPE clínicamente relevante en enfermos con PC en función del antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar.
- Valorar diferencias en el rendimiento diagnóstico y redefinir los puntos de corte óptimos del TATG para la detección de IPE clínicamente relevante en enfermos con PC en función del antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar.

MATERIAL Y MÉTODOS



IV.1. Ámbito y diseño del estudio

Este estudio se ha llevado a cabo a través de una colaboración entre la Sección de Endocrinología y la Unidad de Patología Pancreática del Servicio de Gastroenterología del Hospital General Universitario de Alicante.

El estudio fue aprobado en junio de 2012 por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

El estudio se ha realizado a lo largo de veintitrés meses, desde febrero 2013 a diciembre de 2014.

IV.1.1 Ámbito del estudio

La población diana es la de pacientes con PC atendidos en la Unidad de Patología Pancreática del Servicio de Gastroenterología del Hospital General Universitario de Alicante.

IV.1.2 Diseño del estudio

Estudio prospectivo de validez de dos métodos indirectos empleados en el diagnóstico de IPE en pacientes con PC, la EF-1 y el TATG. Se ha utilizado el CAG como patrón oro.

IV.2. Sujetos del estudio

IV.2.1. Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos con PC de cualquier etiología.

La PC se definió según la clasificación de MANNHEIM (10), precisando uno o más de los siguientes criterios:

1. Calcificaciones pancreáticas
2. Lesiones ductales moderadas o marcadas
3. Insuficiencia exocrina definida como esteatorrea notablemente reducida con suplementación enzimática
4. Histología típica en una muestra histológica adecuada

IV.2.2. Criterios de exclusión

- No aceptación de inclusión en el estudio por parte del paciente.
- Incapacidad para la comprensión de las instrucciones de realización de las pruebas del estudio.
- No cumplimentación del protocolo de realización de las tres técnicas diagnósticas de IPE.
- Pacientes con PC de cambios mínimos (15).
- Pacientes con causas alternativas de malabsorción:
 - o Síndrome de intestino corto
 - o Enfermedad celiaca
 - o Enfermedad de Crohn
 - o Diarrea crónica de causa no pancreática sin respuesta a tratamiento con enzimas pancreáticas
 - o Cirrosis hepática Child C
 - o Obstrucción biliar
 - o Gastroparesia diabética

IV.2.3. Muestra y tipo de muestreo.

La selección de pacientes se realizó mediante muestreo secuencial. El tamaño de la muestra vino determinado por el número de pacientes con PC en seguimiento por la Unidad Pancreática del Hospital General Universitario de Alicante. En el momento del estudio, 88 pacientes con diagnóstico de PC realizaban seguimiento en la Unidad.

IV.3. Variables del estudio

IV.3.1. Variable principal de resultado

- Sensibilidad y especificidad de dos métodos diagnósticos de IPE:
 - o Elastasa pancreática fecal
 - o Test de aliento con triglicéridos marcados

IV.3.2. Variables explicativas

- IPE definida por CAG.
- Cirugía pancreática o de derivación biliar.

IV.3.3. Otras variables

- Demográficas
 - o Sexo
 - o Edad
- Características PC
 - o Etiología
 - o Edad al diagnóstico
 - o Duración
 - o Calcificaciones

- Dilatación moderada o grave del conducto de Wirsung
- Pseudoquistes
- Otras complicaciones (estenosis del colédoco o duodenal, trombosis)
- Hábitos tóxicos
 - Consumo de alcohol
 - Consumo de tabaco
- Clínica asociada
 - Dolor abdominal
 - Diabetes mellitus
 - Duración de diabetes
 - Diarrea
 - Otros síntomas gastrointestinales (plenitud, reflujo, náuseas)
- Consecuencias clínicas
 - Déficit de vitamina A
 - Déficit de vitamina E
 - Déficit de vitamina D
 - Osteopenia
 - Osteoporosis
- Tratamientos previos
 - Insulina
 - Enzimas pancreáticas
 - Dosis de enzimas pancreáticas

IV.4. Recogida de variables

La variable principal de resultado y la variable explicativa de los diferentes métodos diagnósticos se recogieron cumplimentando los protocolos establecidos (anexos 1, 2 y 3).

Otras variables se recogieron tras revisión de la historia clínica y entrevista clínica dirigida a antecedentes, sintomatología y hábitos tóxicos.

La etiología de la PC se categorizó en cinco grupos etiológicos: tóxico-metabólica, obstructiva, genética, aguda recurrente o postnecrótica y PC idiopática.

IV.4.1. Coeficiente de absorción de grasa

Para el cálculo del CAG se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{CAG} = 100 \times [(\text{Grasa ingerida (g)} - \text{grasa excretada (g)}) / \text{grasa ingerida (g)}]$$

Un CAG \leq 93% define la presencia de IPE.

Los pacientes fueron instruidos para la realización de una dieta con aporte diario de 100 g de grasa durante 5 días consecutivos. La grasa excretada se determinó en un laboratorio externo mediante un procedimiento validado basado en la espectroscopia de reflectancia en el infrarrojo cercano (NIRA). Se calculó la media de grasa diaria excretada entre las tres muestras.

IV.4.2. Elastasa pancreática fecal

La EF-1 fue determinada por enzimoinmunoanálisis en microplaca (ScheBo®·BioTech AG, Giessen, Alemania).

La microplaca del enzimoanálisis está ligada a un anticuerpo monoclonal que sólo reconoce la elastasa 1 pancreática humana. La EF-1 procedente de muestras y estándares se une al anticuerpo y es inmovilizada en la microplaca. Un segundo anticuerpo monoclonal, marcado con biotina, se une a la EF-1 en la siguiente incubación. Entonces el conjugado de peroxidasa y estreptavidina se une a la biotina. La 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico) peroxidasa oxidada pasa a un color verde oscuro y su concentración se determina fotométricamente.

La varianza intra-ensayo del método fue evaluada con 20 determinaciones de 6 muestras de heces. La media del coeficiente de variación fue 5.6% (rango 3.9-8.4%). La varianza inter-ensayo fue calculada con 5 muestras de heces que fueron testadas en 10 días distintos. La media del coeficiente de variación fue 7.6% (rango 4.8-10.6%).

El resultado se expresó como μg de EF-1 por gramo de heces. El rango de medida de la técnica es entre 15 y 500 $\mu\text{g/g}$.

IV.4.3. Test de aliento con triglicéridos marcados

Para el test de aliento se utilizó el Pancreo-kit® (Isomed Pharma, Madrid, España).

El TATG se basa en el proceso de digestión de lípidos en el que se produce la hidrólisis del grupo esterilo del sustrato ^{13}C -triglicéridos mixtos por la lipasa pancreática y se forma el ^{13}C -triglicérido de ácido octanoico, que es directamente absorbido y oxidado en el hígado para, finalmente, producir $^{13}\text{CO}_2$. El cociente $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ se calcula en cada muestra de aire espirado por espectrometría de masas. El porcentaje global de dosis de $^{13}\text{CO}_2$ acumulada durante 6 horas es considerado el resultado del test.

IV.5. Consideraciones éticas

La realización del estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki y el código de Buenas Prácticas Clínicas, que evitan exponer a algún riesgo innecesario a los sujetos participantes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

Todos los sujetos participantes leyeron la hoja de información al paciente para que pudieran comprender las características del estudio y firmaron el consentimiento informado (anexos 4 y 5). Todos los datos se anonimizaron una vez acabada la obtención de datos, respetándose la confidencialidad de los sujetos participantes en los documentos según Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

El test de aliento es inocuo al tratarse de un triglicérido (trioleína) con su carbono marcado por isótopo sin emisión de partículas radioactivas ni efectos farmacológicos. Por tanto, el estudio no requirió seguro médico.

IV.6. Análisis estadístico

IV.6.1 Etapas del análisis

El estudio se ha realizado en dos fases:

- En una primera fase, se analizaron los datos de la muestra global de pacientes.
- En una segunda fase, se consideraron dos grupos de pacientes. Se diferenciaron los casos con PC que no habían sido sometidos a cirugía pancreática ni derivación biliar de los que sí las habían precisado. No se consideró la colecistectomía previa como cirugía de derivación biliar.

IV.6.2 Test estadísticos

Los datos se procesaron en el programa IBM SPSS Statistics 19 (IBM, Armonk, NY, USA).

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov de una muestra para evaluar la normalidad de la distribución.

En el estudio descriptivo las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar si la distribución era paramétrica, y como mediana y percentiles 25 y 75 en caso de no ser paramétrica. Se utilizó la prueba χ^2 de Pearson para el estudio de asociación entre dos variables cualitativas, la prueba t de Student para variables cualitativa y cuantitativa paramétrica y la prueba U de Mann-Whitney para variables cualitativa y cuantitativa no paramétrica. Se consideró 0.05 como el límite de significación estadística.

Se calculó, de forma global y por subgrupos, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de la EF-1 y del TATG, utilizando el CAG como patrón oro.

Se seleccionaron los 3 puntos de corte más extendidos de EF-1 para los cálculos: 200, 100 y 15 $\mu\text{g/g}$ (18, 69). Para el TATG se utilizó el punto de corte de porcentaje de dosis acumulada de 29% descrito en la bibliografía y dado como referencia en el test comercial (72).

Se usaron las curvas Característica Operativa del Receptor con la intención de establecer el rendimiento global de los test, así como sus mejores puntos de corte.

RESULTADOS



IV.1. Primera etapa: Muestra global de pacientes

IV.1.1. Descripción de la muestra

Sesenta y tres pacientes con PC aceptaron la inclusión en el estudio, de los que 54 (85.7%) cumplieron el protocolo de realización de las tres técnicas diagnósticas de IPE.

Las características basales de la muestra estudiada se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Características basales de los pacientes (n = 54).

<i>Demográficas</i>	
Varones - n (%)	47 (87%)
Edad (años)	58.2 ± 10.5
<i>Características PC</i>	
Etiología PC - n (%)	45 (83.3 %) tóxica-metabólica <ul style="list-style-type: none"> • 34 (75.6 %) alcohol + tabaco • 7 (15.6 %) tabaco • 2 (4.4 %) alcohol • 2 (4.4 %) hipercalcemia 2 (3.7 %) PC obstructiva 2 (3.7 %) PC genética 2 (3.7 %) pancreatitis aguda recurrente/postnecrótica 3 (5.5 %) PC idiopática
Edad al diagnóstico PC (años)	51.9 ± 11.6
Duración PC (años)	6.4 ± 6
Calcificaciones - n (%)	47 (87%)
Dilatación moderada o grave de Wirsung - n (%)	28 (51.9%)
Pseudoquistes - n (%)	15 (27.8%)
Otras complicaciones - n (%)	23 (42.6%)

<i>Hábitos tóxicos</i>	
Alcoholismo- n (%)	39 (72.2%)
• Activo	15 (27.8%)
• Ex alcohólicos	24 (44.4%)
• Nunca	15 (27.8%)
Tabaquismo- n (%)	48 (89%)
• Activo	29 (53.7%)
• Ex fumadores	19 (35.3%)
• Nunca	6 (11%)
<i>Clínica asociada</i>	
Dolor abdominal - n (%)	27 (50%)
DM - n (%)	32 (59.3%)
Duración DM (años)	11 ± 9.9
Diarrea - n (%)	6 (11.1%)
Otros síntomas gastrointestinales - n (%)	17 (31.5%)
<i>Consecuencias clínicas</i>	
Déficit de vitamina A - n (%)	2 (4%)
Déficit de vitamina E - n (%)	1 (2%)
Déficit de vitamina D - n (%)	38 (70.4%)
Osteopenia - n (%)	23 (43.4%)
Osteoporosis - n (%)	14 (26.4%)
<i>Tratamientos previos</i>	
Insulina - n (%)	19 (35.2%)
Enzimas pancreáticas - n (%)	19 (35.2%)
Dosis enzimas pancreáticas (UI/día)	180.000 ± 73.000
<i>Cirugías pancreáticas o de derivación biliar - n (%)</i>	13 (24%)
	<ul style="list-style-type: none"> • 4 (30.8 %) duodenopancreatectomías cefálicas • 3 (23 %) pancreatoyeyunostomías latero-lateral • 3 (23 %) necrosectomías • 2 (15.4 %) coledocoduodenostomías • 1 (7.7 %) coledocoyeyunostomía

PC: pancreatitis crónica; DM: diabetes mellitus.

IV.1.2. Coeficiente de absorción de grasa

El CAG obtuvo una mediana (P25-P75) de 97% (90.6-98.3%), existiendo una amplia variación en la excreción diaria fecal de grasa (rango 0.8-64 g/día) (figura 2).

Figura 2. Diagrama de caja para el coeficiente de absorción de grasa.



El resultado del CAG fue compatible con IPE en **16 (29.6%)** pacientes.

IV.1.3. Elastasa pancreática fecal

La EF-1 obtuvo una mediana (P25-P75) de 156 $\mu\text{g/g}$ ($<15 - 426.5 \mu\text{g/g}$).

En **29 (53.7%)** pacientes las concentraciones de EF-1 fueron $< 200 \mu\text{g/g}$, de los cuales: 20 (37%) presentaron concentraciones por debajo del límite de detección de la técnica ($< 15 \mu\text{g/g}$), 2 (3.7%) concentraciones entre 15 y 100 $\mu\text{g/g}$, y 7 (13%) concentraciones entre 100 y 200 $\mu\text{g/g}$.

En 25 (46.3%) pacientes las concentraciones de EF-1 fueron $\geq 200 \mu\text{g/g}$, de los cuales: 15 (27.8%) presentaron concentraciones entre 200 y 499 $\mu\text{g/g}$, y 10 (18.5%) concentraciones por encima del límite de detección de la técnica ($\geq 500 \mu\text{g/g}$).

La mediana (P25-P75) del CAG para los diferentes rangos de EF-1 se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Coeficiente de absorción de grasa para los diferentes rangos de elastasa pancreática fecal.

	EF-1 ($\mu\text{g/g}$)				<i>p</i> [*]
	0-15	15-100	100-200	≥ 200	
CAG (%) ^{**}	88	93.5	97.2	98.1	< 0.001
	[74.3-95]	[92.6-94.4]	[95.6-98.9]	[96.9-98.6]	

CAG: coeficiente de absorción de grasa; EF-1: elastasa pancreática fecal.

* Test de Kruskal Wallis; ** CAG expresado como mediana [P25-P75].

Las tasas de verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN) para los distintos puntos de corte de **EF-1** establecidos en la literatura (200, 100 y 15 $\mu\text{g/g}$) se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Tasas de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos para los distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica.

	CAG \leq 93%	CAG $>$ 93%
EF-1 $<$ 200 $\mu\text{g/g}$	27.8% (15) ^{α}	25.9% (14) ^{β}
EF-1 \geq 200 $\mu\text{g/g}$	1.9% (1) ^{γ}	44.4% (24) ^{δ}
EF-1 $<$ 100 $\mu\text{g/g}$	25.9% (14) ^{α}	14.8% (8) ^{β}
EF-1 \geq 100 $\mu\text{g/g}$	3.7% (2) ^{γ}	55.6% (30) ^{δ}
EF-1 $<$ 15 $\mu\text{g/g}$	24% (13) ^{α}	13% (7) ^{β}
EF-1 \geq 15 $\mu\text{g/g}$	5.6% (3) ^{γ}	57.4% (31) ^{δ}

CAG: coeficiente de absorción de grasa; EF-1: elastasa pancreática fecal.

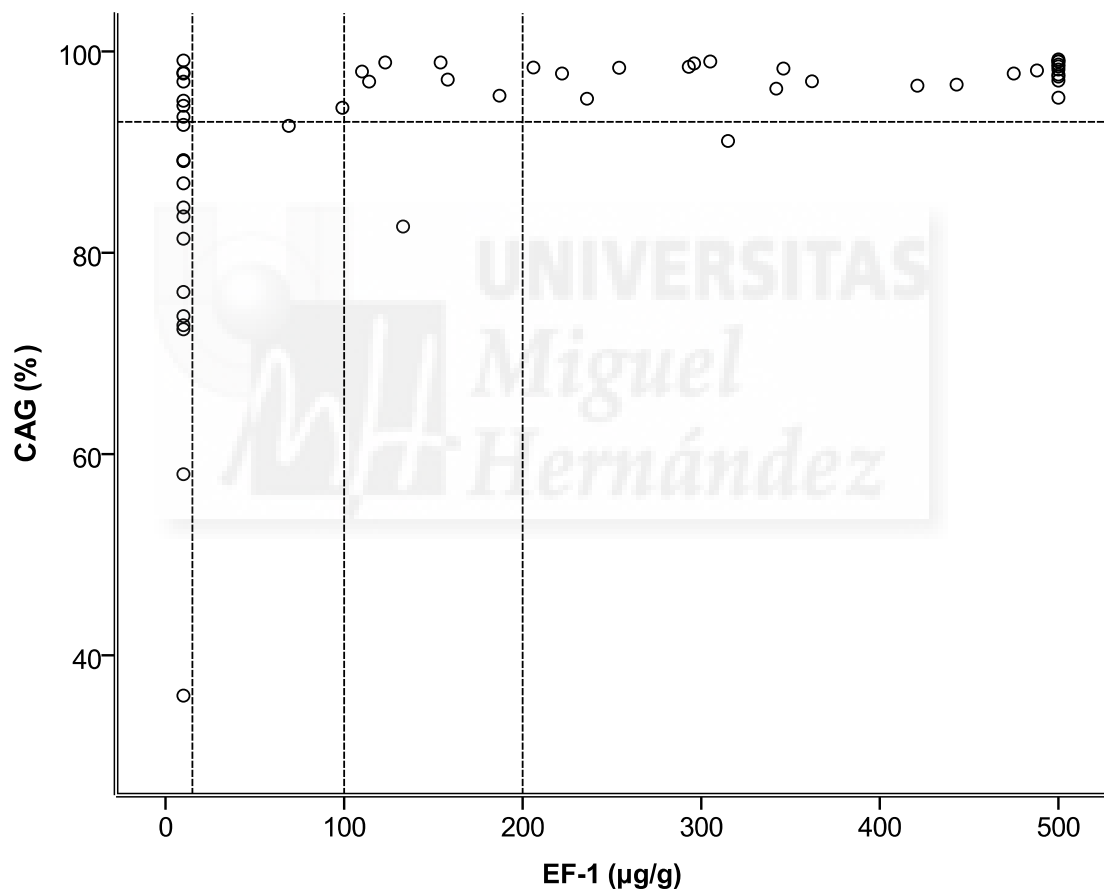
(): Número de pacientes.

α : verdaderos positivos; β : falsos positivos; γ : falsos negativos; δ : verdaderos negativos.

La S, la E y el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para los diferentes puntos de corte de **EF-1** establecidos en la literatura (200, 100 y 15 $\mu\text{g/g}$) se muestran en la tabla 6 (página 49).

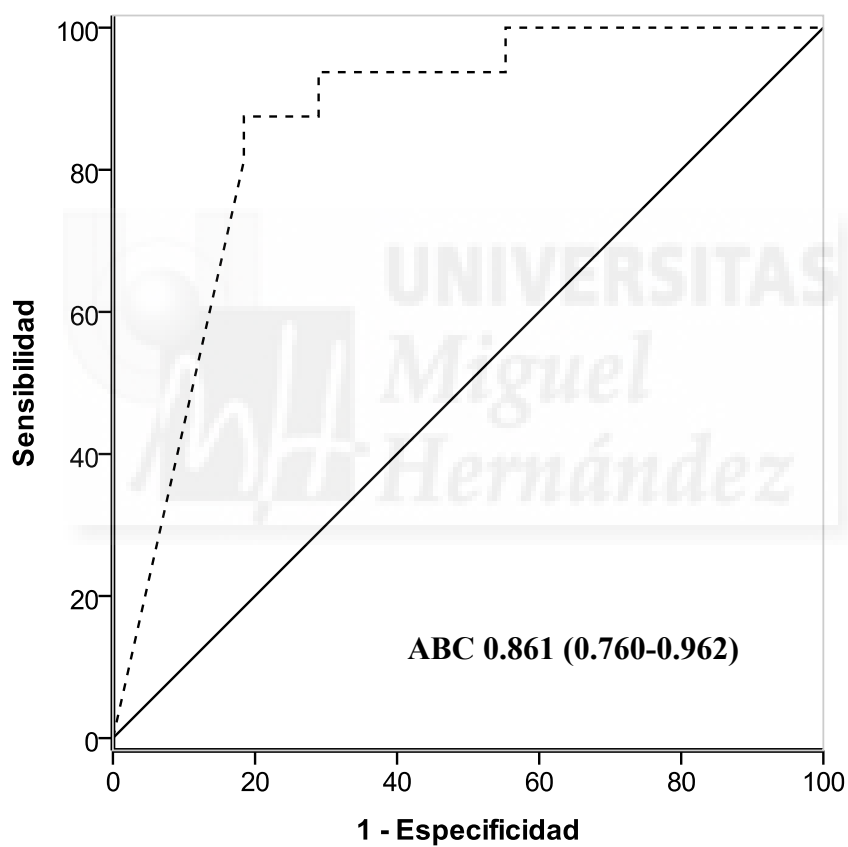
La relación entre el CAG y la EF-1 se representa en la figura 3.

Figura 3. Relación entre el coeficiente de absorción de grasa (CAG) y la concentración de elastasa pancreática fecal (EF-1). La línea horizontal representa el límite inferior de la normalidad (CAG = 93 %). Las líneas verticales representan distintos puntos de corte de EF-1 utilizados en la literatura (200, 100, 15 $\mu\text{g/g}$).



La curva Característica Operativa del Receptor (COR) para la EF-1 se puede observar en la figura 4.

Figura 4. Curva Característica Operativa del Receptor para la elastasa pancreática fecal (línea discontinua). Línea de referencia (línea continua). ABC: área bajo la curva.



El área bajo la curva obtenida fue **0.861 (0.760-0.962)**.

El punto de corte óptimo de EF-1 para detectar un CAG patológico se estableció en **84 $\mu\text{g/g}$** .

La S, la E, el VPP y el VPN para el punto de corte óptimo de **EF-1** calculado en nuestro estudio se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina.

Punto de corte	S	E	VPP	VPN
EF-1 < 200 µg/g *	93.8	63.2	51.7	96
EF-1 < 100 µg/g *	87.5	78.9	63.6	93.8
EF-1 < 84 µg/g **	87.5	81.6	66.7	93.9
EF-1 < 15 µg/g *	81.3	81.6	65	91.2

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP y VPN: valor predictivo positivo y negativo.

EF-1: elastasa pancreática fecal.

* Puntos de corte descritos en la bibliografía. ** Punto de corte calculado en nuestro estudio.

La razón de verosimilitud positiva y negativa para los diferentes puntos de corte de **EF-1** se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Razones de verosimilitud de distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal.

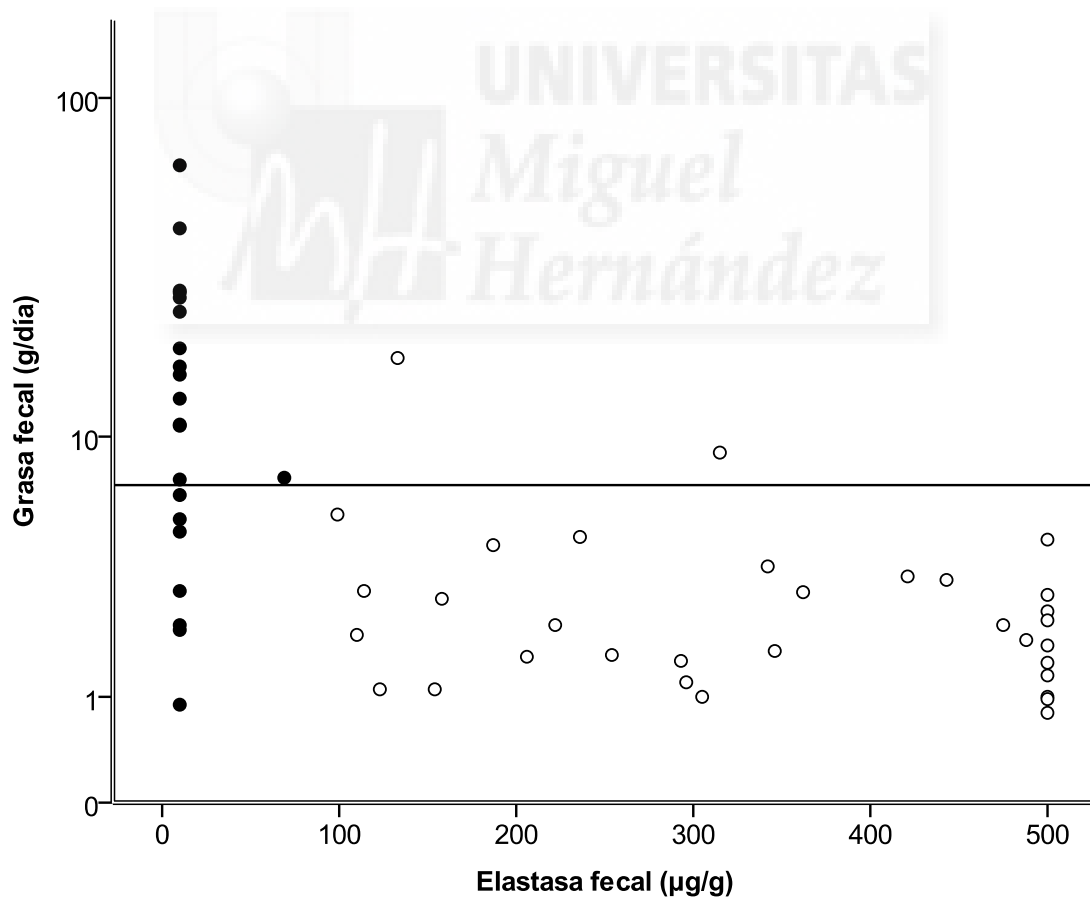
Punto de corte	RVP	RVN
EF-1 < 200 µg/g	2.55	0.10
EF-1 < 100 µg/g	4.15	0.16
EF-1 < 84 µg/g *	4.76	0.15
EF-1 < 15 µg/g	4.42	0.23

RVP y RVN: razón de verosimilitud positiva y negativa.

EF-1: elastasa pancreática fecal. * Punto de corte calculado en nuestro estudio.

Entre los pacientes con una concentración de EF- 1 < 84 $\mu\text{g/g}$ (n=21 [39%]), se observa una amplia variación en la excreción diaria de grasa (rango 0.9-64 g/día), incluyendo un 30% (n=7) de casos con una excreción diaria de grasa normal (< 7 g/día) (figura 5).

Figura 5. Relación entre la excreción diaria fecal de grasa y las concentraciones de elastasa pancreática fecal (EF-1). La línea horizontal representa el límite superior de la normalidad (excreción diaria fecal de grasa = 7g). Círculo blanco o negro representan respectivamente la concentración de EF-1 superior o inferior al punto de corte óptimo calculado en nuestro estudio (84 $\mu\text{g/g}$).



IV.1.4. Test de aliento con triglicéridos marcados

El TATG obtuvo una media de $21.8\% \pm 15.4\%$.

En **19 (35.2%)** pacientes las concentraciones de TATG fueron $< 29\%$, mientras que 35 (64.8%) pacientes tuvieron concentraciones de TATG $\geq 29\%$.

La mediana (P25-P75) del CAG para los diferentes resultados del TATG se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Coeficiente de absorción de grasa para los diferentes resultados del test de aliento con triglicéridos marcados.

	TATG (%)		<i>p</i> *
	< 29	≥ 29	
CAG (%) **	86.9 [73.7 – 97.2]	97.7 [95.6 – 98.5]	< 0.001

CAG: coeficiente de absorción de grasa; TATG: test de aliento con triglicéridos marcados.

* Prueba U de Mann-Whitney; ** CAG expresado como mediana [P25-P75].

Las tasas de VP, FP, VN y FN para el TATG se describen en la tabla 9.

Tabla 9. Tasas de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos para el test de aliento con triglicéridos marcados en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica.

	CAG $\leq 93\%$	CAG $> 93\%$
TATG $< 29\%$	24.1% (19) ^{α}	11.1% (6) ^{β}
TATG $\geq 29\%$	5.6% (3) ^{γ}	59.3% (32) ^{δ}

CAG: coeficiente de absorción de grasa; TATG: test de aliento con triglicéridos marcados.

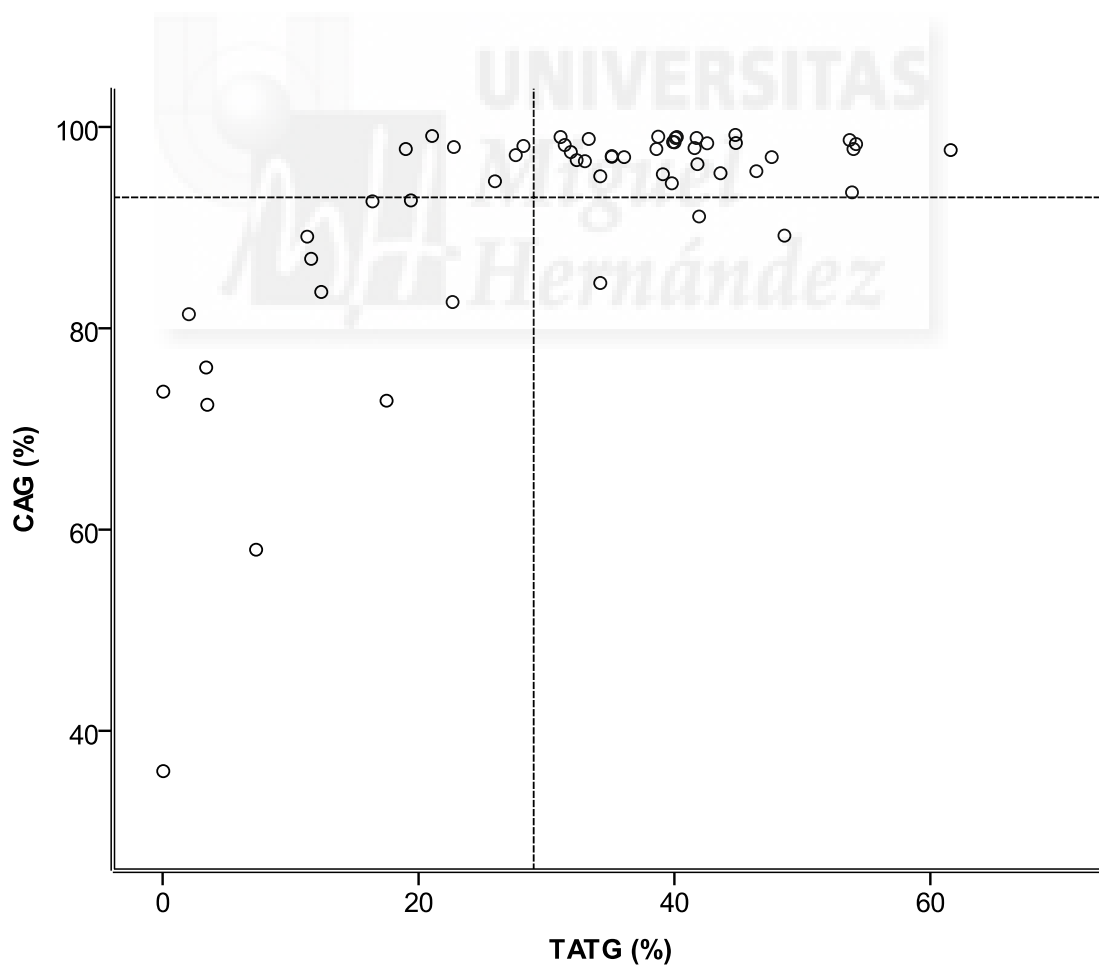
(): Número de pacientes.

α : verdaderos positivos; β : falsos positivos; γ : falsos negativos; δ : verdaderos negativos.

La S, la E, el VPP y el VPN para el punto de corte del **TATG** establecido en la literatura (29%) se muestran en la tabla 10 (página 54).

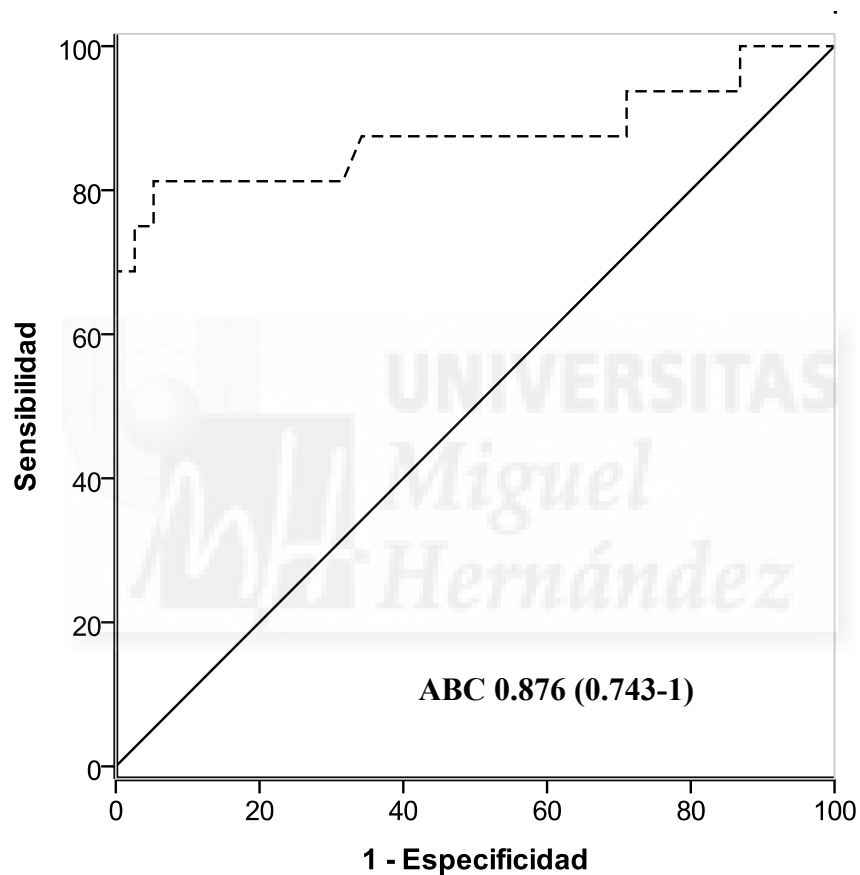
La relación entre el **CAG** y el **TATG** se representa en la figura 6.

Figura 6. Relación entre el coeficiente de absorción de grasas (CAG) y la concentración del test de aliento con triglicéridos marcados (TATG). La línea horizontal representa el límite inferior de la normalidad (CAG = 93%). La línea vertical representa el punto de corte del TATG descrito en la bibliografía (29%).



La curva COR para el TATG se puede observar en la figura 7.

Figura 7. Curva Característica Operativa del Receptor para el test de aliento con triglicéridos marcados (línea discontinua). Línea de referencia (línea continua). ABC: área bajo la curva.



El área bajo la curva obtenida fue **0.876 (0.743-1)**.

El punto de corte óptimo del TATG para detectar un CAG patológico se estableció en **22.7%**.

La S, la E, el VPP y el VPN para el punto de corte óptimo del TATG calculado en nuestro estudio se describen en la tabla 10.

Tabla 10. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte del test de aliento con triglicéridos marcados para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina.

Punto de corte	S	E	VPP	VPN
TATG < 29 % *	81.3	84.2	68.4	91.4
TATG < 22.7% **	81.3	94.7	86.7	92.3

S: sensibilidad. E: especificidad. VPP y VPN: valor predictivo positivo y negativo.

TATG: test de aliento con triglicéridos marcados.

* Punto de corte descrito en la bibliografía. ** Punto de corte calculado en nuestro estudio.

La razón de verosimilitud positiva y negativa para los diferentes puntos de corte del TATG se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Razones de verosimilitud de distintos puntos de corte del test de aliento con triglicéridos marcados.

Punto de corte	RVP	RVN
TATG < 29 % *	5.15	0.22
TATG < 22.7% **	15.34	0.20

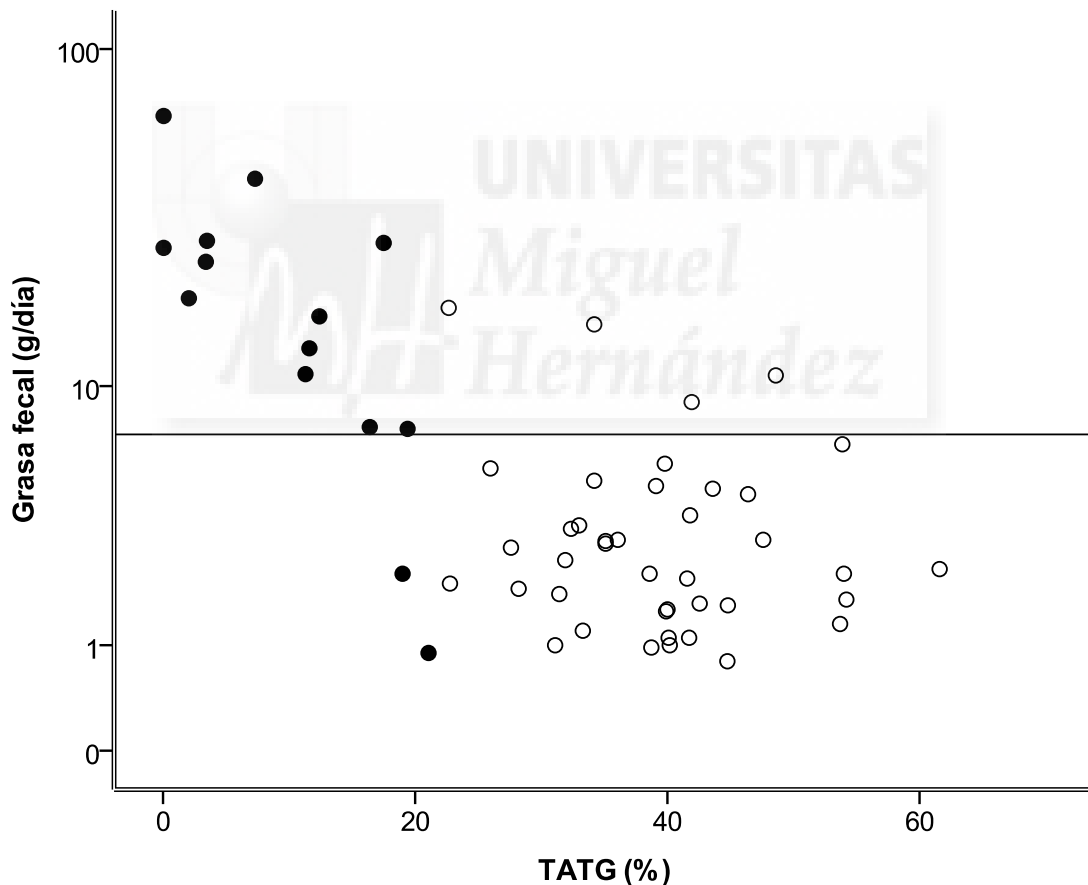
RVP y RVN: razón de verosimilitud positiva y negativa.

TATG: test de aliento con triglicéridos marcados.

* Punto de corte descrito en la bibliografía. ** Punto de corte calculado en nuestro estudio.

Entre los pacientes con TATG < 22.7% (n=14 [26%]), se observa una amplia variación en la excreción diaria de grasa (rango 0.9-64 g/día), incluyendo un 3.7% (n=2) de casos con una excreción diaria de grasa normal (< 7 g/día) (figura 8).

Figura 8. Relación entre la excreción diaria fecal de grasa y las concentraciones del test de aliento con triglicéridos marcados (TATG). La línea horizontal representa el límite superior de la normalidad (excreción diaria fecal de grasa = 7g). Círculo blanco o negro representan respectivamente la concentración del TATG superior o inferior al punto de corte óptimo calculado en nuestro estudio (22.7%).



IV.2. Segunda etapa: Análisis por subgrupos de pacientes

IV.2.1. Descripción de los subgrupos

Las características basales de los subgrupos en función del antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar se describen en la tabla 12.

Tabla 12. Características de los pacientes en función del antecedente quirúrgico.

	Antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar		<i>p</i>
	<i>Si</i>	<i>No</i>	
n (%)	13 (24%)	41 (76%)	
Varones - n (%)	13 (100%)	34 (82.9%)	0.176
Edad (años)	57.6 ± 9.4	58.4 ± 11	0.820
Edad al diagnóstico PC (años)	46.8 ± 11.1	53.5 ± 11.4	0.067
Duración PC (años)	11 ± 7.4	4.9 ± 4.8	0.013
Diabéticos - n (%)	12 (92.3%)	20 (48.8%)	0.005

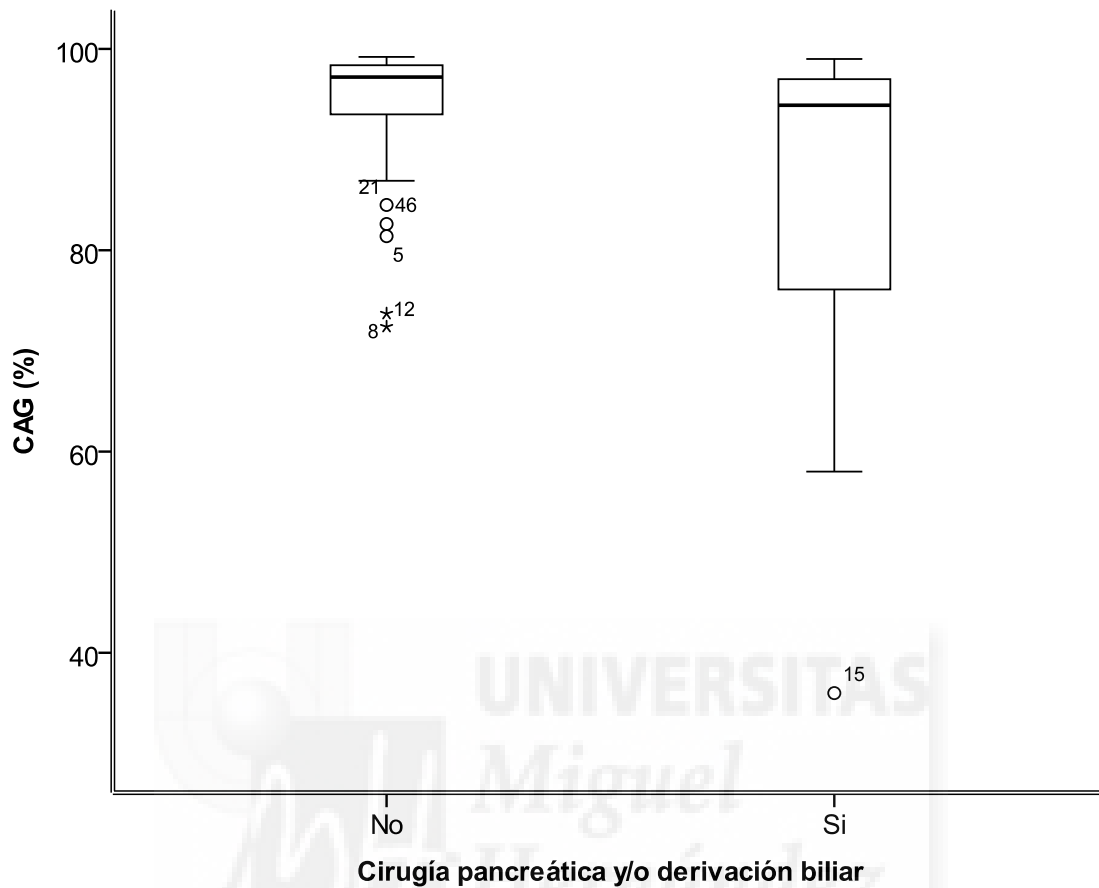
PC: pancreatitis crónica.

IV.2.2. Coeficiente de absorción de grasa

El CAG entre los pacientes intervenidos tuvo una tendencia no significativa a ser menor que en intervenidos [94.4% (74.5-97.7%) versus 97.2% (93.1-98.4%) $p= 0.058$] (figura 9).

El resultado del CAG fue compatible con IPE en 6 (46.2%) de los 13 pacientes intervenidos de cirugía pancreática o de derivación biliar y en 10 (24.4%) de los 41 no intervenidos ($p= 0.134$).

Figura 9. Diagrama de cajas para el coeficiente de absorción de grasa en función del antecedente quirúrgico.



IV. 2.3. Elastasa pancreática fecal

La mediana de EF-1 en pacientes intervenidos fue 69 $\mu\text{g/g}$ (<15-323.5 $\mu\text{g/g}$) y en no intervenidos 206 $\mu\text{g/g}$ (<15-481.5 $\mu\text{g/g}$) ($p=0.176$).

El porcentaje de pacientes diagnosticados de IPE en intervenidos y no intervenidos según los diferentes puntos de corte de la EF-1 se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en los dos subgrupos (intervenidos y no intervenidos) de pacientes con pancreatitis crónica en función del punto de corte de la elastasa pancreática fecal.

	Antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar		<i>p</i>
	<i>Si</i>	<i>No</i>	
EF-1 < 200 µg/g *	69.2% (9)	48.8% (20)	0.198
EF-1 < 100 µg/g *	61.5% (8)	34.1% (14)	0.080
EF-1 < 84 µg/g **	53.8% (7)	34.1% (14)	0.204
EF-1 < 15 µg/g *	46.2% (6)	34.1% (14)	0.517

EF-1: elastasa pancreática fecal; (): Número de pacientes.

* Puntos de corte descritos en la bibliografía. ** Punto de corte calculado en nuestro estudio.

La relación entre el CAG y la EF-1 en función del antecedente quirúrgico de cirugía pancreática o derivación biliar se representa en la figura 10 (página 59).

Las curvas COR para EF-1 para pacientes intervenidos y no intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar se representan en la figura 11 (página 60).

El área bajo la curva para *pacientes intervenidos* fue **0.917 (0.74-1)** y para *pacientes no intervenidos* **0.842 (0.714-0.970)**.

El punto de corte óptimo de EF-1 para detectar un CAG patológico se mantuvo en **84 µg/g** para *pacientes intervenidos*. En *pacientes no intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar* el punto de corte óptimo de EF- 1 se fijó en **60 µg/g**.

Figura 10. Relación entre el coeficiente de absorción de grasa (CAG) y la concentración de elastasa pancreática fecal (EF-1) en función del antecedente quirúrgico. Círculo grande: pacientes intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar; círculo pequeño: pacientes no intervenidos. La línea horizontal representa el límite inferior de la normalidad (CAG = 93%). Las líneas verticales representan distintos puntos de corte de EF-1 ampliamente utilizados (200, 100, 15 $\mu\text{g/g}$).

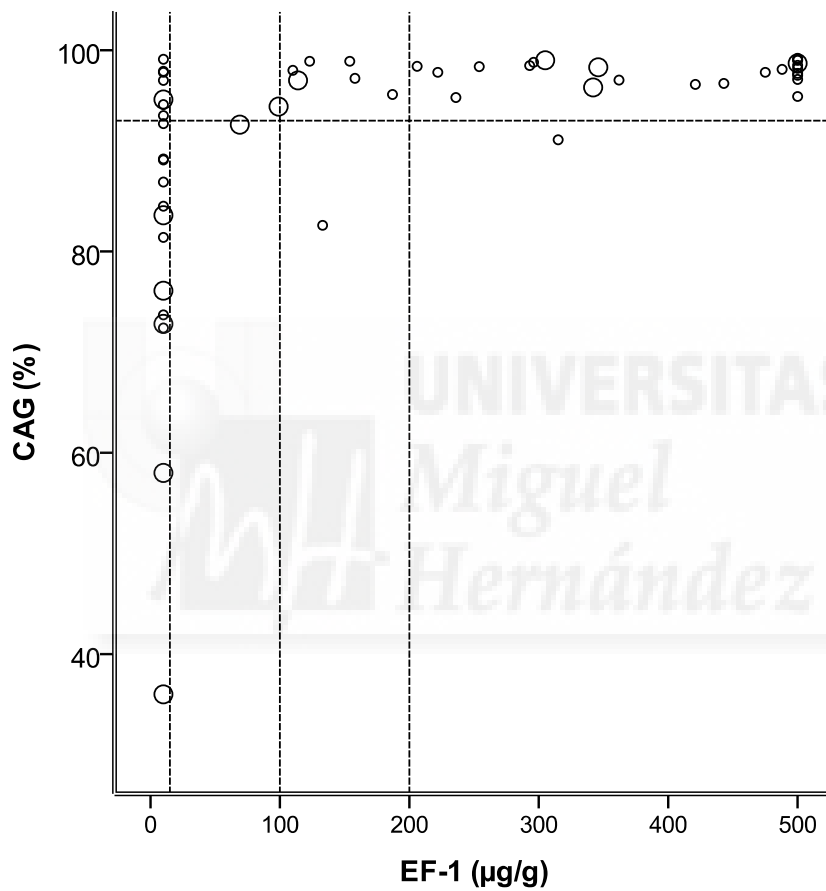
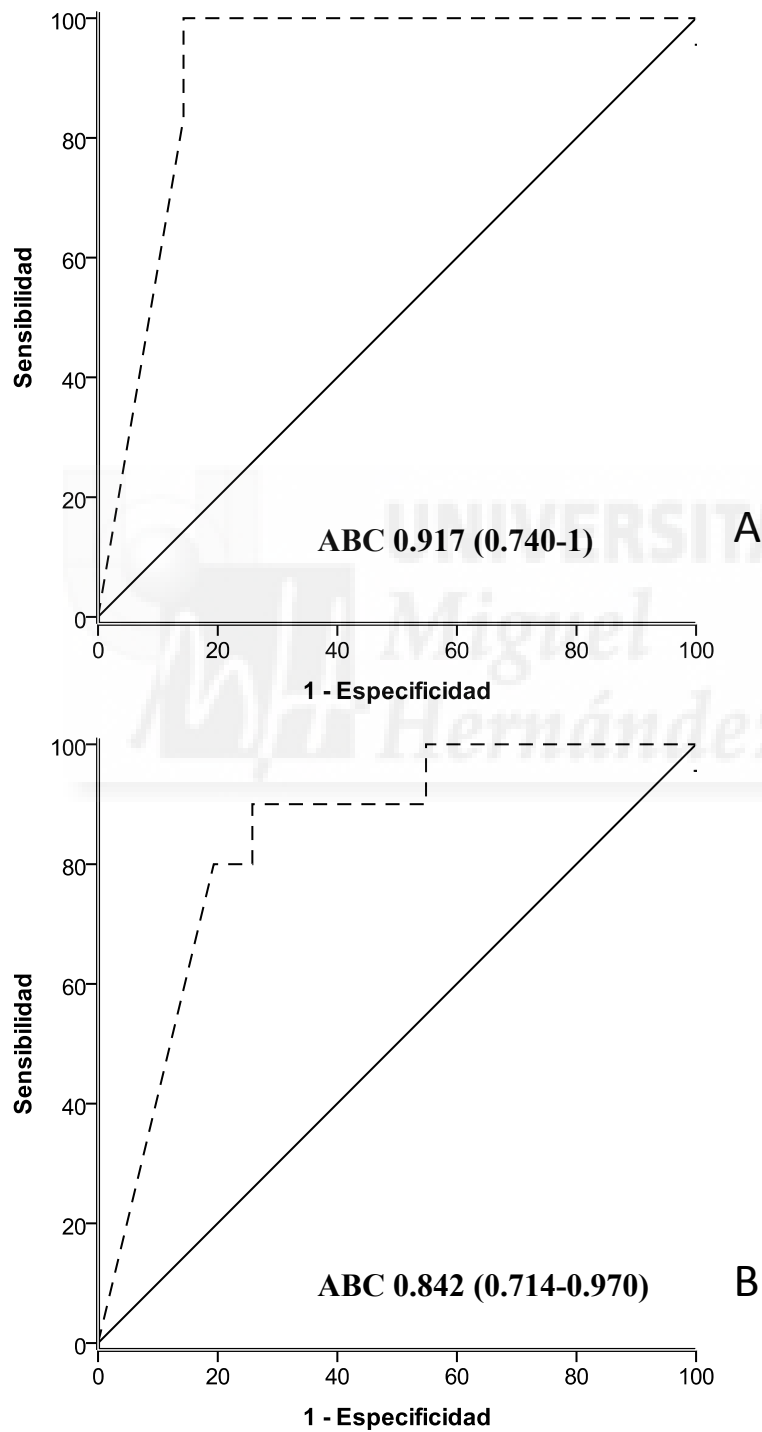


Figura 11. Curvas Característica Operativa del Receptor para la elastasa pancreática fecal (línea discontinua). Línea de referencia (línea continua). (A) Pacientes con pancreatitis crónica intervenidos de cirugía pancreática o de derivación biliar; (B) Pacientes con pancreatitis crónica no intervenidos. ABC: área bajo la curva.



En la tabla 14 se pueden observar los valores de S, E, VPP y VPN para los distintos puntos de corte de EF-1, diferenciando entre los pacientes con PC intervenidos y no intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar.

Tabla 14. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónicas intervenidos y no intervenidos.

Punto de corte	Qx	S	E	VPP	VPN
EF-1 < 200 µg/g	No	90	64.5	45	95.2
	Si	100	57.1	66.7	100
EF-1 < 100 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	100	71.4	75	100
EF-1 < 84 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	100	85.7	85.7	100
EF-1 < 60 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	83.3	85.7	83.3	85.7
EF-1 < 15 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	83.3	85.7	83.3	85.7

EF-1: elastasa pancreática fecal; Qx: cirugía pancreática o derivación biliar.

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP y VPN: valor predictivo positivo y negativo.

IV. 2.4. Test de aliento con triglicéridos marcados

La media de TATG en pacientes intervenidos fue $26.8\% \pm 18.4\%$ y en no intervenidos $33.4\% \pm 14.2\%$ ($p=0.175$).

El porcentaje de pacientes diagnosticados de IPE en intervenidos y no intervenidos según los diferentes puntos de corte del TATG se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en los dos subgrupos (intervenidos y no intervenidos) de pacientes con pancreatitis crónica en función del punto de corte del test de aliento con triglicéridos marcados.

	Antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar		<i>p</i>
	<i>Si</i>	<i>No</i>	
TATG < 29% *	46.2% (6)	31.7% (13)	0.506
TATG < 22.7 **	46.2% (6)	19.5% (8)	0.075

TATG: test de aliento con triglicéridos marcados; (): Número de pacientes.

* Punto de corte descrito en la bibliografía. ** Punto de corte calculado en nuestro estudio.

La *relación entre el CAG y el TATG* en función del antecedente quirúrgico de cirugía pancreática o derivación biliar se representa en la figura 12 (página 63).

Las curvas COR para TATG para pacientes intervenidos y no intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar se representan en la figura 13 (página 64).

El área bajo la curva para *pacientes intervenidos* fue **1** y para *pacientes no intervenidos* **0.794 (0.590-0.997)**.

El punto de corte óptimo del TATG para detectar un CAG patológico se fijó en **24.3%** para *pacientes intervenidos*. En *pacientes no intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar* el umbral óptimo del TATG se mantuvo en **22.7%**.

Figura 12. Relación entre el coeficiente de absorción de grasas (CAG) y la concentración del test de aliento con triglicéridos marcados (TATG) en función del antecedente quirúrgico. Círculo grande: pacientes intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar; círculo pequeño: pacientes no intervenidos. La línea horizontal representa el límite inferior de la normalidad (CAG = 93%). La línea vertical representa el punto de corte del TATG (29%).

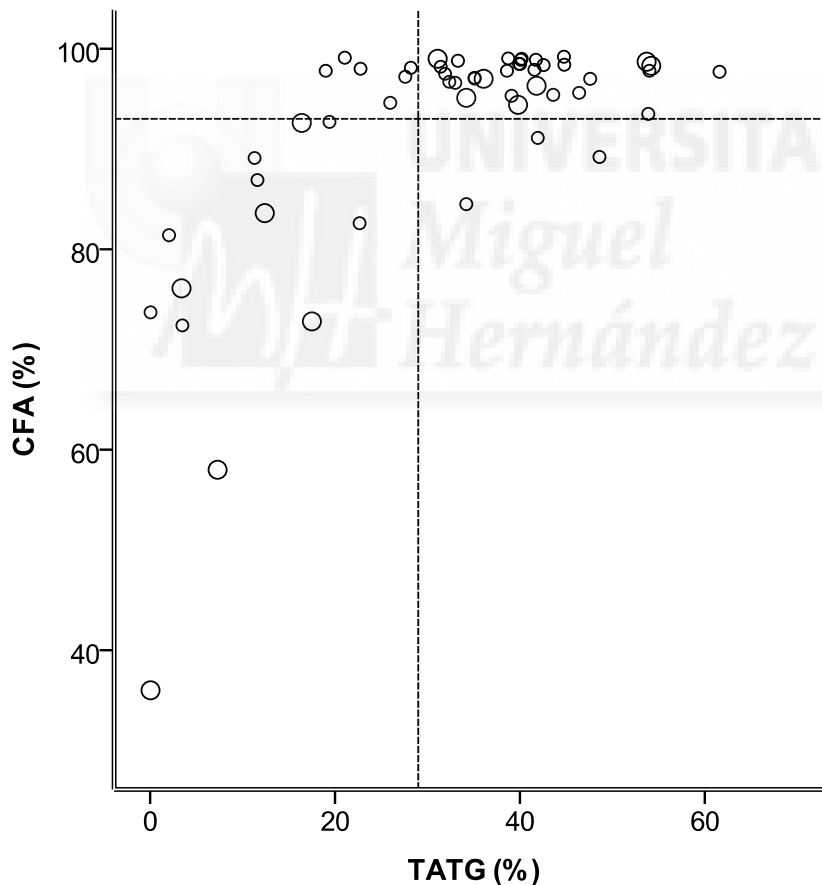
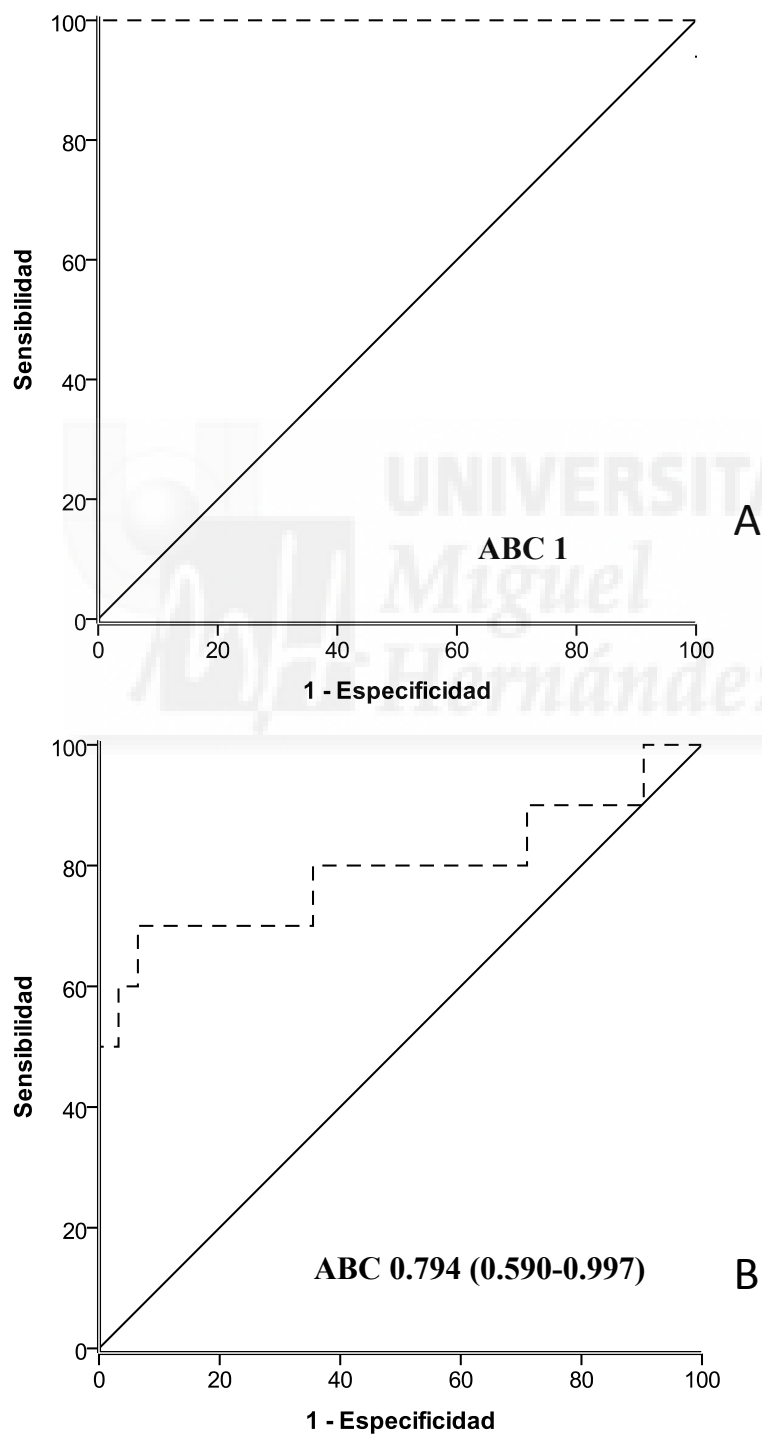


Figura 13. Curvas Característica Operativa del Receptor para el test de aliento con triglicéridos marcados (línea discontinua). Línea de referencia (línea continua). (A) Pacientes con pancreatitis crónica intervenidos de cirugía pancreática o de derivación biliar; (B) Pacientes con pancreatitis crónica no intervenidos. ABC: área bajo la curva.



En la tabla 16 se pueden observar los valores de S, E, VPP y VPN para los distintos puntos de corte del TATG diferenciando entre los pacientes con PC intervenidos y no intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar.

Tabla 16. Validez diagnóstica de distintos puntos del test de aliento para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónicas intervenidos y no intervenidos.

Punto de corte	Qx	S	E	VPP	VPN
TATG < 29 %	No	70	80.6	53.8	89.3
	Si	100	100	100	100
TATG < 24.3%	No	70	90.3	57.1	92.6
	Si	100	100	100	100
TATG < 22.7%	No	70	93.5	77.8	90.6
	Si	100	100	100	100

TATG: test de aliento con triglicéridos marcados; Qx: cirugía pancreática o derivación biliar. S: sensibilidad; E: especificidad; VPP y VPN: valor predictivo positivo y negativo.

En la tabla 17 se recogen los valores de S, E, VPP y VPN para los distintos puntos de corte de EF-1 y del TATG diferenciando entre los pacientes con PC intervenidos y no intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar (página 66).

Tabla 17. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte de elastasa fecal y del test de aliento para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónicas intervenidos y no intervenidos.

Punto de corte	Qx	S	E	VPP	VPN
EF-1 < 200 µg/g	No	90	64.5	45	95.2
	Si	100	57.1	66.7	100
EF-1 < 100 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	100	71.4	75	100
EF-1 < 84 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	100	85.7	85.7	100
EF-1 < 60 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	83.3	85.7	83.3	85.7
EF-1 < 15 µg/g	No	80	80.6	57.1	92.6
	Si	83.3	85.7	83.3	85.7
TATG < 29 %	No	70	80.6	53.8	89.3
	Si	100	100	100	100
TATG < 24.3%	No	70	90.3	57.1	92.6
	Si	100	100	100	100
TATG < 22.7%	No	70	93.5	77.8	90.6
	Si	100	100	100	100

EF-1: elastasa pancreática fecal; TATG: test de aliento con triglicéridos marcados.

Qx: cirugía pancreática o derivación biliar.

S: sensibilidad. E: especificidad; VPP y VPN: valor predictivo positivo y negativo.

DISCUSIÓN



V.1. Elastasa pancreática fecal

La EF-1 es una prueba ampliamente utilizada para el diagnóstico de IPE en pacientes con PC, pero, en nuestro conocimiento, tan sólo existe un trabajo en la literatura que ha evaluado previamente su capacidad diagnóstica de un CAG patológico en esta entidad nosológica.

Benini y colaboradores estudiaron la relación existente entre el CAG y la EF-1 en 82 pacientes con enfermedad pancreática y sospecha de malabsorción (69). En dicho trabajo calcularon que la S de la técnica era del 98% cuando se utilizaba un umbral de EF-1 de 200 $\mu\text{g/g}$, ampliamente empleado en la práctica clínica. En contra, la E de la EF-1 usando dicho punto de corte se limitaba al 69.7%. Estos datos son concordantes con los obtenidos en nuestro trabajo realizado en 54 pacientes con PC. Según nuestros resultados, si el umbral de EF-1 se reducía al punto de corte considerado como diagnóstico de IPE grave (100 $\mu\text{g/g}$), la S del método se mantenía en 87.5% pero la E aumentaba al 78.9%, y la tasa de pacientes falsamente diagnosticados de IPE se reducía de 25.9% a 14.8%. Si el umbral de EF-1 se disminuía a por debajo del límite de detección del método (15 $\mu\text{g/g}$), la S y la E obtenidas eran 81.3% y 81.6% respectivamente, y la tasa de pacientes falsamente diagnosticados de IPE se reducía a 13%. El área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para la EF-1, obtenida en nuestro estudio, permitía confirmar una alta capacidad discriminativa para dicha prueba. En base a dicha curva, el umbral óptimo de EF-1, calculado en la muestra de 54 casos con PC, se estableció en 84 $\mu\text{g/g}$, alcanzando una S del 87.5% y una E del 81.6%.

Para establecer el umbral óptimo de EF-1 para detectar un CAG patológico, el grupo italiano diferenciaba en función del antecedente de cirugía pancreática. Del total de pacientes estudiados por Benini, 42 no habían sido sometidos a cirugía pancreática.

Los autores italianos propusieron 15 $\mu\text{g/g}$ como punto de corte predictivo de esteatorrea en el subgrupo de pacientes con enfermedad pancreática no intervenida puesto que la S de la técnica se mantenía en el 93.3% y la E aumentaba al 81.5%. En consecuencia, de dicho estudio se concluye que para establecer un diagnóstico válido de IPE en sujetos con enfermedad pancreática, es preciso que la concentración de EF-1 sea inferior al límite de detección de la técnica. De hecho, los autores consideraban muy baja la posibilidad diagnóstica de IPE si la concentración de EF-1 estaba moderadamente descendida (100-200 $\mu\text{g/g}$). Dado que el umbral propuesto por Benini se estableció en una población con pancreatopatía y, por tanto, con una probabilidad pre test de IPE alta, se deducía que este umbral predeciría aún más IPE en otros grupos de pacientes con probabilidad pre test baja, como la población diabética o con enfermedad inflamatoria intestinal.

En el análisis de subgrupos realizado en nuestro estudio, el punto de corte óptimo para la EF-1 establecido en 41 enfermos con PC sin antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar fue de 60 $\mu\text{g/g}$, con una S del 80% y una E del 80.6%. Utilizando el umbral propuesto por el grupo italiano en nuestros pacientes no se incrementaba la validez de la EF-1 en el diagnóstico de IPE.

La discrepancia existente entre el trabajo de Benini y nuestros resultados en el punto de corte óptimo para la EF-1 en el diagnóstico de IPE puede ser debido a que el grupo de enfermos evaluados en el estudio italiano era muy heterogéneo. El estudio italiano incluyó sólo 22 casos de PC, 4 de ellas alcohólica, de los 42 pacientes estudiados con enfermedad pancreática no intervenida. En cambio, en nuestro trabajo todos los pacientes tenían PC y 26 de los 41 casos estudiados presentaban PC alcohólicas, que es la causa más prevalente en la actualidad.

En el trabajo de Benini, 13 de los 42 casos estudiados presentaban fibrosis quística, frente a ningún paciente con dicha pancreatopatía en nuestro estudio. Weintraub y colaboradores observaron en enfermos con fibrosis quística una débil correlación entre el CAG y la EF-1 con una S del 40% (68). Por otra parte, Meyts y colaboradores calcularon que la variabilidad en la determinación de la EF-1 en estos sujetos era del 37% (79). Por tanto, parece ser que la EF-1 no es un método diagnóstico de IPE válido en el subgrupo de pacientes con fibrosis quística.

El estudio de Benini también analizó la relación entre el CAG y la EF-1 en 40 casos con antecedentes de resección pancreática por patología neoplásica. En este subgrupo de enfermos, el punto de corte de EF-1 para predecir IPE se elevó a 207 µg/g, por lo que los autores concluyen que el umbral de la EF-1 previamente establecido de 15 µg/g carecía de validez en pacientes operados. Parece ser que la aparición de esteatorrea tras una cirugía pancreática, aún con buena reserva de enzimas pancreáticas, reflejaría la coexistencia de otros factores condicionantes, como una asincronía entre el vaciado gástrico de los nutrientes y las secreciones biliopancreáticas, atribuible a los cambios anatómicos postquirúrgicos (69). Por tanto, la EF-1 no sería un test diagnóstico de IPE válido en pacientes intervenidos del páncreas. De hecho, las últimas guías clínicas publicadas recientemente sobre el manejo de la IPE tras la cirugía pancreática consideran complicado establecer el diagnóstico de IPE en estos casos. Para superar dicha limitación, las guías proponen que, en los enfermos con una sospecha clínica de IPE alta y antecedente de cirugía pancreática, su diagnóstico debe establecerse si tras un tratamiento empírico con enzimas pancreáticas se objetiva una mejoría en los síntomas digestivos, los parámetros nutricionales o el peso corporal (24).

En nuestro trabajo, el punto de corte óptimo para la EF-1, establecido en 13 casos con PC intervenidos de cirugía pancreática o derivación biliar, aumentó mínimamente con respecto a los pacientes no intervenidos y se estableció en 84 $\mu\text{g/g}$. Utilizando dicho umbral para pacientes intervenidos la S de la técnica era del 100% con una E del 85.7%. Aunque el tiempo de evolución de la PC en el grupo de sujetos operados fue significativamente mayor que en el de los no operados, no hubo diferencias significativas en las concentraciones de EF-1 entre ambos grupos. A diferencia de los resultados obtenidos previamente en la literatura, el análisis de las curvas de rendimiento diagnóstico para la EF-1 obtenidas en nuestro estudio, en función del antecedente quirúrgico, mostraba que la capacidad discriminativa del método era aún mejor en casos de PC sometidos a intervención que en los no intervenidos. Es obvio que el número de casos estudiados fue escaso y se necesita ampliar la muestra para dotar de mayor solidez a estos resultados.

La discrepancia existente entre el trabajo de Benini y nuestros resultados podría justificarse porque en el estudio italiano se evaluaban enfermos con tumores pancreáticos intervenidos en su mayoría de pancreatoduodenectomía con preservación del píloro y en nuestro caso, eran pacientes con PC intervenidos de diferentes cirugías. Lamentablemente, el bajo número de casos estudiados impidió realizar el estudio en subgrupos de pacientes en función del tipo de cirugía. Por otra parte, el análisis estadístico realizado también difiere entre los dos estudios, ya que el grupo italiano utilizó una ecuación de regresión potencial, y nosotros empleamos curvas de rendimiento diagnóstico. Existe en la literatura otro estudio que ha evaluado la capacidad diagnóstica de la EF-1 para un CAG patológico utilizando el mismo análisis estadístico que nosotros, pero en un escenario clínico diferente, pues se trata de pacientes con resección parcial pancreática por cáncer pancreático en lugar de PC (70).

El punto de corte óptimo de la EF-1, establecido en el estudio de Halloran y colaboradores, fue de 128 $\mu\text{g/g}$, con una S del 90 % pero con una E limitada al 44%. Asimismo, en el estudio de Halloran observaron que los sujetos que presentaban determinaciones de EF-1 por debajo del límite de detección de la técnica del laboratorio (15 $\mu\text{g/g}$) tenían muy baja correlación con los valores del CAG y, además, estaban distribuidos a lo largo de todo el rango de valores de absorción de grasa, incluyendo un 15% de las muestras en las que los valores de CAG eran normales. Tras calcular logarítmicamente los datos y excluir las concentraciones de EF-1 < 15 $\mu\text{g/g}$, los autores ingleses seguían sin encontrar una buena correlación entre las concentraciones del CAG y de la EF-1 en pacientes operados (70). Sin embargo, en base a nuestros resultados, el test de EF-1 podría tener validez en el diagnóstico de IPE aún en el caso de pacientes con PC intervenidas, recomendándose, en este caso, elevar el umbral diagnóstico de 60 $\mu\text{g/g}$ a 84 $\mu\text{g/g}$.

Las pruebas para la evaluación de la función pancreática tienen como principal objetivo permitir el diagnóstico de IPE, pero también dichas pruebas deberían ser útiles para titular la dosis de enzimas pancreáticas sustitutivas tras el diagnóstico de IPE. Aunque la determinación de la EF-1 sea válida para el diagnóstico de IPE en enfermos con PC, no caracteriza de forma completa la gravedad de la maldigestión grasa y no sirve para el ajuste del tratamiento con enzimas sustitutivas. Como se puede observar en nuestros resultados, los casos con determinaciones de EF-1 por debajo de 84 $\mu\text{g/g}$ tienen una amplia variación en la excreción diaria de grasa, presentando incluso algunos pacientes una excreción diaria de grasa normal. Es preciso, por tanto, buscar otros métodos de diagnóstico indirecto de IPE que puedan superar las limitaciones de la determinación de EF-1.

V.2. Test de aliento con triglicéridos marcados

En la actualidad, el uso del TATG en la práctica clínica está limitado a algunos centros especializados debido a su coste y a que existen pocos estudios que hayan evaluado su validez en el diagnóstico de IPE. De hecho, tan sólo se ha encontrado, en la revisión bibliográfica realizada, un trabajo que valora la rentabilidad diagnóstica del TATG en enfermos con PC (72). Sin embargo, dado que el CAG es un método incómodo para el paciente y para el personal de laboratorio y que la EF-1 no permite titular el tratamiento con enzimas pancreáticas sustitutivas, el uso del TATG podría generalizarse.

Domínguez-Muñoz y colaboradores describieron, en un estudio realizado en 78 casos con PC, una elevada correlación entre el TATG y el CAG, con una S y una E del 92.9% y 91.7% respectivamente, y establecieron el umbral óptimo del TATG para el diagnóstico de IPE en 29% (72). En nuestro estudio, realizado en una población con PC similar a la estudiada por el grupo gallego, utilizando este punto de corte (29%) la S para el TATG fue del 81.3% y la E del 84.2%, ligeramente inferiores a los resultados de Domínguez-Muñoz. El área bajo la curva de rendimiento diagnóstico obtenida en nuestro estudio para el TATG permitió confirmar la capacidad discriminativa de dicha prueba y proporcionó como punto de corte óptimo 22.7%. Empleando dicho umbral, la S del método se mantiene en 81.3% pero la E aumenta al 94.7%, lo cual se acerca más a los resultados del grupo gallego. En cualquier caso, aunque con umbrales diferentes, tanto los resultados de Domínguez-Muñoz como los nuestros, parecen ser lo suficientemente sólidos como para justificar la validez del TATG en el diagnóstico de la IPE en pacientes con PC.

No obstante, el estudio de Domínguez- Muñoz no establece diferencias en la validez del TATG en función del antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar.

En nuestro estudio, al subdividir la muestra en función de dicho antecedente, en el grupo de pacientes con PC no operados se determinó una S del 70% y una E del 80.6% utilizando el umbral del 29% aportado por la literatura, y una S del 70% y una E del 90.3% utilizando el umbral óptimo de 22.7% calculado en nuestro estudio. En cambio, en el subgrupo de pacientes con PC intervenidos el umbral óptimo proporcionado por la curva de rendimiento diagnóstico fue 24.3%. Utilizando tanto este umbral como el del 29 % del grupo gallego, la S y la E del TATG para el diagnóstico de IPE, establecido sobre la base de un CAG patológico, aumentaron hasta el 100%. Estos datos muestran que el rendimiento global del TATG en el diagnóstico de IPE en pacientes con PC se incrementa tras una cirugía pancreática o de derivación biliar.

En nuestro conocimiento, no existe ningún estudio en la literatura que compare la capacidad discriminativa del TATG frente a la EF-1 en enfermos con PC no intervenidos. En pacientes sometidos a cirugía pancreática, sólo un trabajo ha comparado la capacidad diagnóstica del TATG con la determinación de la EF-1. Nakamura y colaboradores compararon ambas pruebas en un estudio realizado en 95 casos operados del páncreas, y utilizaron como patrón oro la presencia de esteatorrea clínica (80). De acuerdo a sus resultados, el TATG presenta mayor exactitud que la EF-1 en la valoración de esteatorrea clínica en pacientes intervenidos. Los autores lo atribuyen a que el contenido líquido de las heces puede influir en la concentración fecal de las enzimas, resultando concentraciones falsamente bajas. Sin embargo, la comparativa de ambas pruebas con síntomas clínicos resta validez al trabajo japonés ya que la ausencia de esteatorrea clínica no descarta la existencia de IPE (30).

V.3. Consideraciones finales

El estudio realizado se pudo llevar a cabo a través de una colaboración entre la Sección de Endocrinología y la Unidad de Patología Pancreática del Hospital General Universitario de Alicante, unidad referente para la provincia sobre el manejo de pacientes con dicha enfermedad.

El diseño prospectivo de nuestro estudio, utilizando una prueba de referencia adecuada y en una población homogénea con una alta probabilidad pre test de IPE, da valor al presente trabajo.

Los resultados de este estudio permiten obtener datos sobre la aplicabilidad para la práctica clínica de dos métodos que se propugnan como alternativa al CAG en el diagnóstico de IPE, la EF-1 y el TATG. De forma global, la EF-1 presenta una mayor S pero menor E que el test de aliento, confirmando el papel de la EF-1 como prueba de cribado de IPE en enfermos con PC.

En pacientes con PC y antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar, la EF-1 muestra en nuestro estudio, a diferencia de los trabajos previos existentes en la literatura, una alta capacidad discriminativa de IPE, pero sin alcanzar el 100% proporcionado por el TATG.

Dado que la elección de la mejor técnica disponible de diagnóstico indirecto de IPE permitirá optimizar su detección y su tratamiento, se necesitan estudios que comparen el uso de la EF-1 y el TATG en una muestra mayor de pacientes, y en otros contextos clínicos diferentes como la fibrosis quística o la cirugía oncológica pancreática.

LIMITACIONES



El estudio realizado presenta limitaciones que quedan recogidas en los siguientes puntos:

1. Tamaño de la muestra: El número de pacientes con PC sometidos a cirugía pancreática o derivación biliar fue escaso, 13 de 54, lo que aumenta la posible influencia del azar en ese subgrupo.
2. Pérdida de pacientes: La dificultad en el seguimiento de la dieta para la realización del CAG y las circunstancias personales y laborales de los pacientes condujo a la pérdida de sujetos inicialmente reclutados. Ello pone de relieve la inadecuación del CAG para la práctica clínica.
3. Elastasa pancreática fecal: Su eficacia pudo verse condicionada por la coexistencia de otras enfermedades intestinales, como el sobrecrecimiento bacteriano, que no fueron descartadas. No obstante, nuestro objetivo era evaluar esas pruebas en la práctica clínica habitual.
4. Variabilidad: La determinación puntual de las pruebas diagnósticas en nuestro estudio es otro factor que pudo influir en los resultados.
5. Test de aliento con triglicéridos marcados: El alto porcentaje de pacientes alcohólicos y fumadores existentes en el estudio, que pudieran presentar enfermedades hepáticas o respiratorias asociadas, pudo limitar teóricamente su precisión, aunque no se ha demostrado en estudios que dichas alteraciones influyeran de forma definitiva el resultado de esta prueba.

CONCLUSIONES



1. La determinación de elastasa pancreática fecal y el test de aliento con triglicéridos marcados presentan una validez similar en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica. La elastasa fecal proporciona mayor sensibilidad. Por el contrario, el test de aliento proporciona mayor especificidad.
2. El test de aliento con triglicéridos marcados se posiciona como el método más exacto para la valoración de la insuficiencia pancreática exocrina en casos de pancreatitis crónica con cirugía pancreática o de derivación biliar. No obstante, la elastasa fecal mantiene una alta capacidad discriminativa de un coeficiente de absorción de grasa patológico en estos pacientes.
3. El punto de corte óptimo de elastasa pancreática fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica sin antecedente de cirugía pancreática o de derivación biliar es 60 $\mu\text{g/g}$. En enfermos con pancreatitis crónica intervenidos el umbral óptimo es 84 $\mu\text{g/g}$.
4. El punto de corte óptimo del test de aliento con triglicéridos marcados para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica sin antecedente de cirugía pancreática o derivación biliar es 22.7%. En enfermos con pancreatitis crónica intervenidos el umbral óptimo es 24.3%.

TABLAS Y FIGURAS



Tabla 1. Factores etiológicos de riesgo asociados a pancreatitis crónica. Clasificación TIGAR-O.....	4
Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los principales métodos de diagnóstico indirecto de insuficiencia pancreática exocrina.....	23
Tabla 3. Características basales de los pacientes (n = 54).....	40
Tabla 4. Coeficiente de absorción de grasa para los diferentes rangos de elastasa pancreática fecal.....	43
Tabla 5. Tasas de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos para los distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica.....	44
Tabla 6. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina.....	47
Tabla 7. Razones de verosimilitud de distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal.....	47
Tabla 8. Coeficiente de absorción de grasa para los diferentes resultados del test de aliento con triglicéridos marcados.....	49
Tabla 9. Tasas de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos para el test de aliento con triglicéridos marcados en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica.....	49
Tabla 10. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte del test de aliento con triglicéridos marcados para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina.....	52
Tabla 11. Razones de verosimilitud de distintos puntos de corte del test de aliento con triglicéridos marcados.....	52
Tabla 12. Características de los pacientes en función del antecedente quirúrgico.....	54
Tabla 13. Prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en los dos subgrupos (intervenidos y no intervenidos) de pacientes con pancreatitis crónica en función del punto de corte de la elastasa pancreática fecal.....	56
Tabla 14. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte de elastasa pancreática fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónicas intervenidos y no intervenidos.....	59

Tabla 15. Prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en los dos subgrupos (intervenidos y no intervenidos) de pacientes con pancreatitis crónica en función del punto de corte del test de aliento con triglicéridos marcados.....60

Tabla 16. Validez diagnóstica de distintos puntos del test de aliento para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónicas intervenidos y no intervenidos.63

Tabla 17. Validez diagnóstica de distintos puntos de corte de elastasa fecal y del test de aliento para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónicas intervenidos y no intervenidos.....63



Figura 1. Fundamento de los test de aliento para la evaluación de la función pancreática	20
Figura 2. Diagrama de caja para el Coeficiente de absorción de grasa.	42
Figura 3. Relación entre el coeficiente de absorción de grasa (CAG) y la concentración de elastasa pancreática fecal (EF-1)..	45
Figura 4. Curva Característica Operativa del Receptor para la elastasa pancreática fecal	46
Figura 5. Relación entre la excreción diaria fecal de grasa y las concentraciones de elastasa pancreática fecal (EF-1).	47
Figura 6. Relación entre el coeficiente de absorción de grasas (CAG) y la concentración del test de aliento con triglicéridos marcados (TATG).	49
Figura 7. Curva Característica Operativa del Receptor para el test de aliento con triglicéridos marcados.....	51
Figura 8. Relación entre la excreción diaria fecal de grasa y las concentraciones del test de aliento con triglicéridos marcados (TATG).....	53
Figura 9. Diagrama de cajas para el Coeficiente de absorción de grasa en función del antecedente quirúrgico.....	55
Figura 10. Relación entre el coeficiente de absorción de grasa (CAG) y la concentración de elastasa pancreática fecal (EF-1) en función del antecedente quirúrgico.....	57
Figura 11. Curvas Característica Operativa del Receptor para la elastasa pancreática fecal.	58
Figura 12. Relación entre el coeficiente de absorción de grasas (CAG) y la concentración del test de aliento con triglicéridos marcados (TATG) en función del antecedente quirúrgico.....	61
Figura 13. Curvas Característica Operativa del Receptor para el test de aliento con triglicéridos marcados.....	62

BIBLIOGRAFÍA



1. Martínez J, Abad-Gonzalez A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). *Pancreatology*. 2013 Jan-Feb;13(1):8-17.
2. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7231-40.
3. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1143-62.
4. Levy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Jun-Jul;30(6-7):838-44.
5. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1731-41 e3.
6. Lankisch MR, Imoto M, Layer P, DiMagno EP. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis. *Mayo Clin Proc*. 2001 Mar;76(3):242-51.
7. de-Madaria E, Abad-Gonzalez A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology*. 2013 Jan-Feb;13(1):18-28.
8. Nojgaard C, Bendtsen F, Becker U, Andersen JR, Holst C, Matzen P. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;8(4):384-90.
9. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):682-707.

10. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007 Feb;42(2):101-19.
11. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas.* 2003 Nov;27(4):286-90.
12. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009 Jun 8;169(11):1035-45.
13. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas.* 2010 Nov;39(8):1205-10.
14. Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2000 Aug;21(2):115-9.
15. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014 Jun;29(3):295-311.
16. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology.* 2013 Jul-Aug;13(4):336-42.
17. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion.* 1993;54(3):148-55.
18. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jul;8(7):405-15.
19. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7258-66.

20. Dominguez Munoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Jun;24(3):233-41.
21. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994 Nov;107(5):1481-7.
22. Riediger H, Adam U, Fischer E, Keck T, Pfeffer F, Hopt UT, et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg.* 2007 Aug;11(8):949-59; discussion 59-60.
23. Keck T, Wellner UF, Riediger H, Adam U, Sick O, Hopt UT, et al. Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures. *J Gastrointest Surg.* 2010 Mar;14(3):549-56.
24. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Dominguez-Munoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg.* 2016 Apr 1.
25. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973 Apr 19;288(16):813-5.
26. Carriere F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology.* 1993 Sep;105(3):876-88.
27. Hill P, Karim M, Davies DR, Roberts IS, Winearls CG. Rapidly progressive irreversible renal failure in patients with pancreatic insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4):842-5.
28. 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 Aug;25(4):362-70.

29. Berry AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutr Clin Pract*. 2014 Jun;29(3):312-21.
30. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1350-4.
31. Verhaegh BP, Reijven PL, Prins MH, Brouns JH, Masclee AA, Keulemans YC. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Dec;67(12):1271-6.
32. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012 Jul-Aug;12(4):305-10.
33. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 May-Jun;13(3):238-42.
34. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015 Nov-Dec;15(6):589-97.
35. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol*. 2000 Feb;27(1):21-7.
36. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8(6):583-6.
37. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):219-28.

38. Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, Conwell DL. Chronic Pancreatitis and Fracture: A Retrospective, Population-Based Veterans Administration Study. *Pancreas*. 2016 Apr;45(3):355-61.
39. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2680-6.
40. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr*. 2008 Jun;27(3):340-9.
41. Sanford DE, Sanford AM, Fields RC, Hawkins WG, Strasberg SM, Linehan DC. Severe nutritional risk predicts decreased long-term survival in geriatric patients undergoing pancreaticoduodenectomy for benign disease. *J Am Coll Surg*. 2014 Dec;219(6):1149-56.
42. Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Scafidi E, Barbagallo CM, Ippolito S, et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1994 Jan;9(1):137-8.
43. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3):337-47.
44. Gullo L, Tassoni U, Mazzoni G, Stefanini F. Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1996 Apr;91(4):759-61.
45. Mokrowiecka A, Pinkowski D, Malecka-Panas E, Johnson CD. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(1):39-46.
46. Wehler M, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M, Reulbach U, Hahn EG, et al. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):138-46.

47. 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 Mar;37(3):181-9.
48. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Lohr M, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas*. 2014 Aug;43(6):834-41.
49. Hart PA, Conwell DL. Challenges and Updates in the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Pancreas*. 2016 Jan;45(1):1-4.
50. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol*. 2012 Jan-Feb;12(1):71-3.
51. Van De Kamer JH, Ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*. 1949 Jan;177(1):347-55.
52. Stein J, Purschian B, Zeuzem S, Lembcke B, Caspary WF. Quantification of fecal carbohydrates by near-infrared reflectance analysis. *Clin Chem*. 1996 Feb;42(2):309-12.
53. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Sep;13(3):347-53.
54. Sziegoleit A. Purification and characterization of a cholesterol-binding protein from human pancreas. *Biochem J*. 1982 Dec 1;207(3):573-82.
55. Sziegoleit A. A novel proteinase from human pancreas. *Biochem J*. 1984 May 1;219(3):735-42.
56. Sziegoleit A, Krause E, Klor HU, Kanacher L, Linder D. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem*. 1989 Apr;22(2):85-9.

57. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem*. 1996 Feb;42(2):222-6.
58. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996 Oct;39(4):580-6.
59. Amann ST, Bishop M, Curington C, Toskes PP. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1996 Oct;13(3):226-30.
60. Herzig KH, Purhonen AK, Rasanen KM, Idziak J, Juvonen P, Phillips R, et al. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr*. 2011;11:4.
61. Nousia-Arvanitakis S. Fecal elastase-1 concentration: an indirect test of exocrine pancreatic function and a marker of an enteropathy regardless of cause. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Mar;36(3):314-5.
62. Muniz CK, dos Santos JS, Pfrimer K, Ferrioli E, Kemp R, Marchini JS, et al. Nutritional status, fecal elastase-1, and ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test in the long-term after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*. 2014 Apr;43(3):445-50.
63. Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. [The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis]. *Z Gastroenterol*. 2004 Oct;42(10):1117-28.
64. Lankisch PG, Schmidt I, Konig H, Lehnick D, Knollmann R, Lohr M, et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*. 1998 Apr;42(4):551-4.
65. Carroccio A, Iacono G, Ippolito S, Verghi F, Cavataio F, Soresi M, et al. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Oct;30(5):500-4.

66. Luth S, Teyssen S, Forssmann K, Kolbel C, Krummenauer F, Singer MV. Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol*. 2001 Oct;36(10):1092-9.
67. Symersky T, van der Zon A, Biemond I, Masclee AA. Faecal elastase-I: helpful in analysing steatorrhoea? *Neth J Med*. 2004 Sep;62(8):286-9.
68. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Mar;48(3):306-10.
69. Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiaro F, Cristofori C, Micciolo R, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2013 Jan-Feb;13(1):38-42.
70. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology*. 2011;11(6):535-45.
71. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoois YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology*. 1989 Apr;96(4):1126-34.
72. Dominguez-Munoz JE, Nieto L, Vilarino M, Lourido MV, Iglesias-Garcia J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2016 Feb;45(2):241-7.
73. Keller J, Bruckel S, Jahr C, Layer P. A modified (1)(3)C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas*. 2011 Nov;40(8):1201-5.
74. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;26 Suppl 2:12-6.

75. 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 Apr;5(4):484-8.
76. Keller J, Meier V, Wolfram KU, Rosien U, Layer P. Sensitivity and specificity of an abbreviated (¹³C)-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J*. 2014 Aug;2(4):288-94.
77. Braden B. (¹³C) breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas*. 2010 Oct;39(7):955-9.
78. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 28;19(44):7930-46.
79. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2002 Dec;1(4):265-8.
80. Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y, et al. Usefulness of a ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery*. 2009 Feb;145(2):168-75.

ANEXOS



Anexo 1. Protocolo Coeficiente de Absorción de Grasa

Anexo 2. Protocolo Elastasa Pancreática Fecal

Anexo 3. Protocolo Test de Aliento con Triglicéridos Marcados

Anexo 4. Hoja de información

Anexo 5. Consentimiento informado



Anexo 1. Protocolo Coeficiente de Absorción de Grasa

Condiciones del paciente

- El paciente tiene que retirar el tratamiento con enzimas pancreáticas al menos 48 horas antes del inicio de la prueba.
- Abstenerse de beber alcohol durante el tiempo que dure el test.
- No utilizar supositorios, laxantes o enemas.

Material

- Tres frascos de plástico secos, de boca ancha y tapa hermética, rotulados día 1, día 2 y día 3.

Preparación de la prueba

- Instrucción de los pacientes por una dietista para la realización durante 5 días consecutivos de una dieta con aporte de 100 g de grasa diarios (página 97).

Procedimiento de recogida de muestras

- Recogida de heces de 24 horas durante los 3 últimos días de la dieta.
- Recoger la totalidad de las heces realizadas el tercer día de la dieta en el frasco rotulado día 1, las del cuarto día de la dieta en el frasco rotulado día 2 y las del quinto y último día de la dieta en el frasco rotulado día 3.
- Las heces no deben contener orina.
- Guardar los frascos mientras dure la recolección en lugar fresco.
- Al día siguiente tras finalizar la recogida de heces, remitir los frascos al laboratorio.
- Evitar que la recogida de heces coincida con la administración de algún contraste para la exploración radiológica.

Dieta con aporte de 100 g de grasa.

DESAYUNO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un vaso de leche desnatada (200ml) o 2 yogures desnatados + tostadas o galletas María + mantequilla (10g) + media pieza de fruta. 2. Un vaso de leche desnatada (200ml) o 2 yogures desnatados + pan + 1 cucharada de aceite + media pieza de fruta.
ALMUERZO	<p>Y Pan + fiambre de pavo (20g) + 1 cucharada de aceite.</p>
MERIENDA	<p>COMIDA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arroz blanco con salsa de tomate casera + filete de ternera a la plancha (100g) cocinado con 2 cucharadas de aceite + fruta. 2. Menestra de verduras con patata + mero a la plancha (150g) cocinado con 2 cucharadas de aceite + pan + fruta. 3. Pasta con salsa de tomate casera + carne picada (100g) y champiñones cocinados con 2 cucharadas de aceite + fruta. 4. Judías verdes con patata + pechuga de pollo a la plancha (100g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + pan + fruta. 5. Lentejas guisadas con patata + lenguado (150g) y champiñones cocinados con 2 cucharadas de aceite + fruta. <p>Elija una de las 5 opciones</p>
CENA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gazpacho con pan + pescado blanco a la plancha (150g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + patata hervida + fruta. 2. Puré de calabacín con patata + filete de pavo a la plancha (100g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + pan + fruta. 3. Ensalada de pasta y verduras + sardinas a la plancha (150g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + fruta. 4. Pisto de verduras con patata + tortilla de un huevo con jamón de york (40g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + pan + fruta. 5. Hervido de patata con zanahoria y judías verdes + atún de lata (2) con 2 cucharadas de aceite + pan + fruta. <p>Elija una de las 5 opciones</p>

Anexo 2. Protocolo Elastasa Pancreática Fecal

Condiciones del paciente

- No precisa retirada de tratamiento con enzimas pancreáticas.

Material

- Envase estéril de cierre hermético.

Procedimiento de recogida de muestra

- Muestra puntual de heces no acuosa.



Anexo 3. Protocolo Test de Aliento con Triglicéridos Marcados

Condiciones del paciente

- El paciente tiene que retirar el tratamiento con enzimas pancreáticas al menos 3 días antes del inicio de la prueba.
- Debe abstenerse de tomar alimentos ricos en ^{13}C (por ejemplo, el brócoli o el maíz) 2 días antes del test.
- Se precisa estar en condiciones de ayuno durante, al menos, 8 horas antes de la realización de la prueba.
- Se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de bomba de protones el día del test.
- Si se sigue algún tipo de tratamiento crónico no debe suspenderlo ni antes ni durante la realización de la prueba.
- Evitar fumar desde la noche anterior y durante la prueba.
- En pacientes diabéticos en tratamiento con insulina reducir un 20 % la dosis de insulino terapia basal del día previo al test para evitar hipoglucemias debido al ayuno nocturno.

Materiales

- 14 tubos Exetainer[®]
- Tubos flexibles para introducir el aliento dentro de los Exetainer[®]
- 1 comprimido de Metoclopramida (10 mg)
- 250 mg ^{13}C -Triglicéridos mixtos (mezclados con mantequilla)
- 20 g de mantequilla (2 monodosis comerciales de mantequilla)
- Dos rebanadas de pan tostado (no debe ser pan de maíz)
- Un vaso de agua sin gas (sin CO_2)

Preparación de la prueba

1. Tomar el comprimido de Metoclopramida 20-30 minutos antes de ingerir la comida de prueba para evitar problemas potenciales relacionados con el vaciado gástrico.
2. Untar 20 g de mantequilla (16 g de grasa) en las dos rebanadas de pan tostado.
3. Espolvorear los 250 mg de ^{13}C -Triglicéridos mixtos, encima de la mantequilla que se ha untado en las rebanadas previamente.
4. Recoger la toma de muestras basales.
5. Ingerir la comida de prueba.
6. Mientras se ingiere la comida de prueba el paciente debe beber un vaso de agua (único líquido que ingerirá durante la duración de la toma de muestras). En caso de que el paciente tenga mucha sed durante la prueba, se recomienda humedecer los labios con una gasa empapada en agua, o hacer enjuagues bucales con agua sin tragarla.
7. El paciente debe permanecer sentado tras la ingesta de la comida de prueba y durante la recogida de muestras.

Procedimiento de recogida de muestras

1. Cada uno de los tubos, 2 basales y 12 post, están marcados con la palabra “BASAL” o “POST”, según corresponda, y con un código de barras que identifica la muestra, así como el tiempo de recogida de la muestra de aliento, tal como se indica en la siguiente tabla:

Nº tubo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tiempo (min)	0	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360

2. Antes de ingerir el sustrato, el paciente debe soplar en los 2 tubos basales (“BASAL”). Abrir el Exetainer[®] desenroscando el tapón y colocando el tubo flexible en el fondo del tubo.
3. Se recomienda que se contenga el aliento durante aproximadamente 30 segundos para que la concentración de CO₂ sea máxima, a continuación, soplar en el Exetainer[®] hasta vaciar los pulmones. Seguidamente se retira el Exetainer[®] del tubo flexible mientras se continúa soplando y se cerrará rápidamente con el tapón correspondiente.
4. Después de ingerir la comida de prueba, se empieza a contar el tiempo y se toman las muestras en los tubos “POST” cada 30 minutos durante 6 horas, tal y como se indica previamente.



Anexo 4. Hoja de información**HOJA DE INFORMACIÓN**

TÍTULO: “Validez de la elastasa fecal y del test de aliento con triglicéridos marcados en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina en la pancreatitis crónica”

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) sobre las diferentes técnicas diagnósticas de Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE). El estudio ha sido promovido por el Grupo Levantino para el Estudio del Páncreas del HGUA, grupo multidisciplinar de profesionales relacionados con las enfermedades del páncreas, y ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del HGUA de acuerdo a la legislación vigente.

Antes de decidir si usted quiere participar o no, le rogamos que lea con detenimiento esta hoja de información donde le explicamos la finalidad del estudio, así como las implicaciones de la participación en el mismo. Esta hoja puede contener información que usted no comprenda en su totalidad, por lo tanto, no dude en solicitar a su médico que le resuelva cualquier duda que se le plantee al respecto.

La IPE es una complicación frecuente de la pancreatitis crónica que consiste en una incapacidad para absorber las grasas, de forma que éstas se pierden en las heces. Esa pérdida de grasa en las heces produce pérdida de peso y malnutrición, además de la pérdida de vitaminas que puede repercutir negativamente en la salud. Reconocer esta pérdida de grasa en heces es relevante para evitar sus consecuencias negativas en la salud. Sin embargo, a pesar de su importancia, la IPE sigue siendo insuficientemente diagnosticada ya que existe una confusión en cuanto a la mejor prueba para su detección. Entre las pruebas para su diagnóstico, la considerada como más exacta es el “coeficiente de absorción de grasas”, técnica engorrosa que conlleva recoger muestra de heces tres días consecutivos. Hay una prueba mucho más sencilla, la determinación de una proteína llamada elastasa en heces, que tiene la ventaja de que sólo hay que recoger una muestra puntual de heces, y una prueba que consiste en administrar triglicéridos

(grasas de la dieta) marcados, detectando posteriormente en el aliento si se han digerido bien: test de aliento para triglicéridos marcados (TATG). Estas 2 pruebas son más sencillas y fácilmente aplicables. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún trabajo que haya comparado adecuadamente la elastasa fecal con el TATG respecto al coeficiente de absorción de grasas. La aclaración de la mejor técnica diagnóstica permitirá optimizar la detección de la IPE.

OBJETIVO

El objetivo del proyecto es establecer en pacientes como usted que presenta una pancreatitis crónica, qué prueba diagnóstica, entre la determinación de elastasa en heces ó la realización de un TATG, presenta mayor capacidad para predecir el coeficiente de absorción de grasas.

Se va a incluir a un grupo de 70 pacientes como usted que son atendidos en consulta externa de la Unidad Pancreática del HGUA.

PARTICIPACIÓN

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar sin que por ello se altere la relación con los profesionales que le atienden ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Una vez incluido en el estudio seguirá revisiones por la Unidad Pancreática y por la Unidad de Nutrición. En las visitas por la Unidad Pancreática se le realizarán una serie de pruebas, que son las habituales en los pacientes que sufren este proceso inflamatorio crónico del páncreas y consisten en la extracción de análisis sanguíneo (20 ml de sangre) y la determinación de elastasa en una muestra puntual de heces. Por parte de la Unidad de Nutrición se realizará una valoración y una encuesta nutricional, la determinación de grasa en heces y la realización de TATG.

La determinación de grasa en heces conlleva consumir una dieta supervisada con aporte de 100 gramos diarios de grasa, durante cinco días consecutivos y recoger muestras de heces de los últimos tres días para su análisis. El TATG es una técnica sencilla, de realización intrahospitalaria, que supone consumir grasas marcadas (mantequilla) y detectar después en el aliento si se han digerido bien. La prueba tiene una duración estimada de 6 horas tomando muestra de aliento cada 30 minutos.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los beneficios potenciales del estudio en principio no serán de carácter individual, sino general, favoreciendo el conocimiento de la utilidad de las diferentes pruebas empleadas en el diagnóstico de la IPE. Participando en este estudio usted no obtendrá ninguna compensación económica.

Las pruebas diagnósticas que se le van a realizar no presentan efectos adversos y son de uso en la práctica diaria médica. La recogida de heces durante tres días consecutivos puede resultar engorrosa, pero continúa siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de IPE.

Como medida de precaución Ud. debe comunicar al médico cualquier acontecimiento que aparezca durante el transcurso de las pruebas.

CONFIDENCIALIDAD

Usted sólo será identificado por un código general del estudio, y no por sus datos personales. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la **Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo**. Durante la realización del estudio su nombre se mantendrá confidencial. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición o cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al profesional del estudio. Sus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo los investigadores del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a nadie. El acceso a su información personal quedará restringido a los investigadores del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al **Comité de Ética de Investigación Clínica** del HGUA y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si tiene alguna duda sobre la información que acaba de leer, pregunte al médico que le ha facilitado esta hoja. Si en el futuro surge algún problema relacionado con el estudio puede contactar con el investigador principal: Dr. Enrique de Madaria (Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Alicante, teléfono: 965933468) o alguno de sus colaboradores.



Anexo 5. Consentimiento informado

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Validez de la elastasa fecal y del test de aliento con triglicéridos marcados en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina en la pancreatitis crónica”

Nombre del
paciente.....

He leído la hoja de información al paciente y he tenido la oportunidad de comentar las dudas que podrían surgir al respecto, siendo informado de las condiciones del estudio.

Comprendo mi libre participación en el estudio y que en cualquier momento puedo retirarme del estudio, sin tener que dar explicaciones y que por ello, esto no afecte a mis cuidados médicos posteriores.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento y autorización.

Por lo que firmo la hoja de consentimiento informado, necesaria para participar en el estudio.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

