

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE  
MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**METODOLOGÍA DE LA DETERMINACIÓN DE LA GRASA FECAL Y  
DEL COEFICIENTE DE ABSORCIÓN DE GRASAS EN ENSAYOS  
CLÍNICOS ALEATORIZADOS, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**AUTOR:** CARRILLO TORMO, ISABEL.

**TUTOR:** Dr. Enrique De Madaria Pascual

**COTUTORA:** Dra. María Belén Garay Montiel

**Departamento y Área.** Medicina clínica.

**Medicina Curso académico** 2023-2024

**Convocatoria de** MAYO

## ÍNDICE

1.RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2.PALABRAS CLAVE.....	6
3.INTRODUCCIÓN.....	6
4.HIPÓTESIS.....	11
5.OBJETIVOS.....	11
6.MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
7.RESULTADOS.....	14
8.DISCUSIÓN.....	17
9.CONCLUSIONES.....	22
10.TABLAS Y FIGURAS.....	23
11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
12.ANEXO.....	31

## **1. RESUMEN / ABSTRACT**

### **Objetivo**

El objetivo principal de este estudio es identificar y revisar la literatura para analizar la homogeneidad y describir la metodología en la que la determinación de la grasa fecal y el cálculo del coeficiente de absorción de grasas (CAG) son realizados en diferentes ensayos clínicos aleatorizados.

### **Métodos**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Cochrane Central de ensayos clínicos aleatorizados con fecha de corte 13-11-2023. Los términos específicos para la búsqueda fueron: (randomised OR randomized) AND "Exocrine Pancreatic Insufficiency" [MESH]. Dos revisores independientes completaron el proceso de búsqueda y selección de estudios, así como la extracción de datos (MBG e ICT); los desacuerdos fueron revisados por un tercero (EDM). Fueron seleccionados todos los ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) en los que la grasa fecal o el coeficiente de absorción de grasas (CAG) eran considerados como patrón oro de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y la población a estudio estuviera predispuesta a IPE (PP-IPE). Se registraron datos acerca del diseño de los estudios, descripción de la población a estudio y la metodología de la cuantificación de la grasa fecal y se analizaron los datos obtenidos.

### **Resultados**

La determinación de la grasa fecal para el cálculo del CAG es una prueba que no se realiza de forma homogénea ni sigue un protocolo estandarizado entre estudios. La

metodología de este test, considerado como patrón oro para el diagnóstico de IPE, muestra una considerable variabilidad entre los distintos estudios revisados, lo que sugiere a su vez, una alta variabilidad en los resultados obtenidos según el procedimiento empleado.

## **Conclusiones**

La falta de homogeneidad en el procedimiento de la determinación de la grasa fecal junto con otras limitaciones de esta prueba, hacen que el CAG no sea un patrón oro adecuado para el diagnóstico de IPE, lo que justifica la necesidad de nuevos estudios para buscar alternativas al patrón de oro actual.

## **Objective**

The main objective of this study is to identify and review the literature to analyze the homogeneity and describe the methodology in which the determination of fecal fat and the calculation of coefficient of fat absorption (CFA) are performed in various randomized clinical trials of PEI.

## **Methods**

A bibliographic search was conducted in PubMed and Cochrane Central with a cutoff date of 13-11-2023. The specific terms used for the search in all databases were: (randomize OR randomized) AND "Exocrine Pancreatic Insufficiency" [MESH]. Two independent reviewers completed the search and study selection process, as well as data extraction (MBG and ICT); disagreements were resolved by a third reviewer (EDM).

All controlled randomized clinical trials (RCTs) in which fecal fat or coefficient of fat absorption (CFA) were considered as gold standards and the study population was predisposed to PEI (PP-PEI) were selected. Data regarding study design, description of the study population, and methodology for quantifying fecal fat were recorded, and the obtained data were analyzed.

## **Results**

The determination of fecal fat for the calculation of CFA is a test that is not performed homogeneously nor follows a standardized protocol across studies. The methodology of this test, considered as the gold standard for the diagnosis of PEI, exhibits considerable variability among the different reviewed studies, suggesting in turn a high variability in the results obtained depending on the procedure employed.

## **Conclusions**

The lack of homogeneity in the procedure of fecal fat determination, along with other limitations of this test, make the CFA not an appropriate gold standard for the diagnosis of PEI, justifying the need for new studies to search for alternatives to the current gold standard.

## 1. PALABRAS CLAVE

Insuficiencia pancreática exocrina, determinación de la grasa fecal, coeficiente de absorción de grasas, patología pancreática, malabsorción de grasas, esteatorrea, test de Van de Kamer.

## 2. INTRODUCCIÓN

La **insuficiencia pancreática exocrina (IPE)** es una patología caracterizada por la reducción de la efectividad de las enzimas pancreáticas en la digestión debido a su secreción insuficiente, asincronía en su liberación con el paso de alimentos o su deficiente activación. Todo ello es causado por alteraciones a nivel pancreático debido a diferentes patologías o por cambios en el tubo gastrointestinal superior, que impiden una correcta digestión. (1,2)

Entre las numerosas causas que pueden conducir a una IPE, las patologías con destrucción y **pérdida del parénquima pancreático** representan su causa más frecuente, como son la necrosis pancreática secundaria a una pancreatitis aguda grave, la pancreatitis crónica, la fibrosis quística y las cirugías con resección pancreática (1–4). También se asocia su diagnóstico a cáncer de páncreas (debido a la obstrucción del conducto pancreático principal por el crecimiento tumoral), a la cirugía del tracto digestivo superior (por la asincronía y la falta de mezclado del jugo pancreático con el alimento) y a **otras condiciones predisponentes** como la enfermedad celiaca, la enfermedad inflamatoria intestinal o la diabetes mellitus (por el defecto del estímulo de la secreción pancreática), que aumentan el riesgo de IPE. (1,3,4)

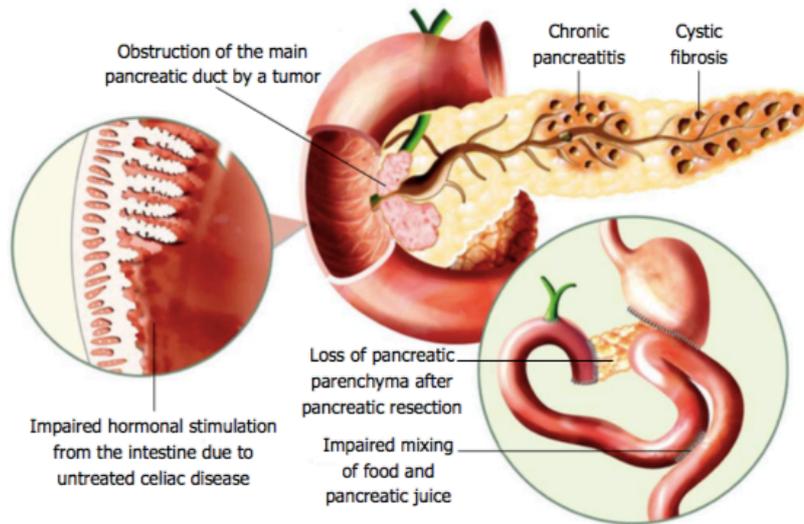


Figura 1. Diferentes causas predisponentes de insuficiencia pancreática exocrina. (5)

Clínicamente se caracteriza por la **maldigestión**, en concreto, la capacidad de digestión **de las grasas** es la más afectada y supone el factor determinante de la sintomatología y sus complicaciones. Esto es debido a la mínima producción extrapancreática de enzimas lipolíticas y a la pobre estabilidad de la lipasa pancreática en el interior del intestino, la cual se inactiva en condiciones en las que el pH es menor a 4 (5). Por lo tanto, los síntomas característicos de la IPE, derivados de este proceso, son principalmente la **esteatorrea** (presencia de  $\geq 7\text{g}$  de grasa en las heces de 24h (6)), el dolor abdominal y la pérdida de peso. No obstante, la manifestación clínica más importante y que determina una pérdida en la calidad de vida es la **malnutrición**, ya que en estos pacientes es altamente probable encontrar niveles disminuidos de micronutrientes, vitaminas liposolubles y lipoproteínas, lo que se ha correlacionado con una **alta morbilidad y mortalidad**, secundaria al riesgo aumentado de complicaciones y eventos cardiovasculares (1,5). En consecuencia, la IPE es reconocida como una patología que

afecta negativamente a la calidad de vida, nutrición y probablemente a la supervivencia de estos pacientes.(4)

El **diagnóstico preciso y temprano** de la IPE es fundamental, no solo por la necesidad de los pacientes de recibir un tratamiento adecuado con enzimas pancreáticas orales (PERT, de las siglas en inglés de Pancreatic Enzyme Replacement Therapy) para normalizar la digestión y resolver los síntomas secundarios a la maldigestión de las grasas, sino también para prevenir la malnutrición y sus complicaciones (1,4). La esteatorrea únicamente se manifiesta cuando la capacidad de secreción de la lipasa pancreática se reduce al 5-10% de su capacidad normal, es decir, cuando se pierde  $\geq$  90% de esta capacidad secretora (2,7). Por ello, se suele asumir el diagnóstico de IPE en los pacientes con síntomas de malabsorción. Sin embargo, la ausencia de esteatorrea clínica no es un método riguroso para excluir IPE en pacientes con alto riesgo de presentarla, y es, en este contexto, cuando las pruebas de función pancreática adquieren relevancia en el diagnóstico de IPE. (2)

Para cuantificar la función pancreática se han utilizado métodos directos e indirectos (5–8). Las **pruebas directas** miden la secreción de enzimas digestivas pancreáticas mediante la intubación duodenal tras la estimulación pancreática, siendo métodos con alta sensibilidad, pero muy invasivos y altamente costosos, solo realizados en unos pocos centros de investigación a nivel mundial (6,8). Por el contrario, las **pruebas indirectas** evalúan las consecuencias de la IPE, incluyendo tests que cuantifican productos no digeridos en las heces, otros que miden sustancias digeridas en sangre, orina o aire exhalado o que determinan enzimas pancreáticas en sangre o heces (8,9).

Son tests no invasivos, pero de menor sensibilidad; destacando entre ellos, el test de la elastasa fecal-1, el test de aliento con triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ , la determinación de la grasa fecal y el coeficiente de absorción de grasas (6). La prueba funcional óptima para el diagnóstico de la IPE sería un test no invasivo, económico, rápido, de elevada disponibilidad, con alta sensibilidad y especificidad y eficaz para indicar la necesidad del tratamiento con PERT y permitir su monitorización. Sin embargo, hoy en día, ninguno de los tests disponibles cumplen estas características. (7)

El patrón oro actual para el diagnóstico de la IPE es el **cálculo del coeficiente de absorción de grasas (CAG) tras la determinación de la grasa fecal de 72 horas** (1,2,4,5).

Previamente a la recogida de la muestra fecal, el paciente debe interrumpir su tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas y mantener una dieta específica alta en grasas. La recogida del volumen completo de heces se realiza normalmente durante 3 días, periodo suficientemente largo para minimizar la variabilidad y los errores de la muestra. Es recomendable el uso de tintes orales para identificar el inicio y el fin de la recogida de muestra fecal (2,7). Las heces recogidas son procesadas para extraer de ellas la grasa y permitir así, su cuantificación. Una cantidad de grasa fecal mayor a 7 gramos por día (bajo una dieta de 100g de grasa al día) es considerada anormal, siendo compatible con el diagnóstico de IPE (2,7,10). Una vez determinada la grasa fecal excretada, el CAG puede ser calculado conociendo los valores de la grasa ingerida a través de la dieta, mediante la siguiente fórmula:  $\text{CAG (\%)} = 100 \times (\text{grasa ingerida en la dieta} - \text{grasa fecal excretada} / \text{grasa ingerida en la dieta})$  (7,10). Se considera patológico cuando el CAG es menor al 93%, siendo diagnóstico de IPE en la práctica clínica (2,7,10).

Para la **cuantificación de la grasa fecal**, existen diferentes métodos, el más frecuentemente empleado es el de **Van de Kamer**. Una técnica química húmeda en la que las heces son procesadas manualmente, homogeneizadas y mezcladas con un solvente orgánico para extraer de ellas la grasa y permitir su cuantificación en gramos de grasa; siendo un proceso muy laborioso (7,11,12). La determinación de la grasa fecal también puede realizarse a través de métodos alternativos como la **espectroscopía (NIRA: análisis de espectrometría casi infrarroja)**, que surgió como intento de facilitar el método de Van de Kamer y ha ganado aceptación en los últimos años (13). Este método determina el porcentaje de grasa en peso seco a través del análisis de reflectancia con infrarrojos, siendo un método de cuantificación más rápido, que simplifica en gran medida el proceso y se correlaciona fuertemente con el método gravimétrico estándar (11,12).

La determinación de la grasa fecal, a pesar de ser considerado por muchos expertos y agencias de medicamentos como la FDA o la EMA como el patrón oro, tiene grandes **limitaciones** en cuanto a la dificultad del cumplimiento y registro de la dieta estricta por parte del paciente, suponiendo, además, un proceso laborioso de recogida y manipulación de gran volumen de muestras fecales por parte del personal del laboratorio. En consecuencia, este test raramente se utiliza en la práctica clínica y solo se encuentra disponible en pocos centros especializados, empleándose de modo casi exclusivo en los ensayos clínicos. (2,4-7). La disponibilidad limitada y la dificultad del proceso para el diagnóstico de IPE mediante su patrón oro implican que esta entidad se encuentre infradiagnosticada e infratratada, lo cual constituye un problema significativo (2,4,6).

### 3. HIPÓTESIS

La metodología de la cuantificación de la grasa fecal presenta una técnica cuya ejecución está poco estandarizada debido a la falta de un consenso global, presentando una gran heterogeneidad entre los procedimientos realizados, y en consecuencia, una alta variabilidad en los resultados obtenidos entre diferentes estudios.

### 4. OBJETIVOS

Los objetivos del trabajo son:

- Identificar y revisar la literatura para evaluar la **homogeneidad** con la que se realiza el cálculo del coeficiente de absorción de grasas (CAG) en distintos ensayos clínicos aleatorizados de la insuficiencia pancreática exocrina.
- Describir la **metodología** y el proceso de determinación de la grasa fecal en diferentes ensayos clínicos aleatorizados de la IPE.
- Analizar las **limitaciones** e inconvenientes del CAG como prueba diagnóstica de IPE y valorar su idoneidad como patrón oro actual.

### 5. MATERIAL Y MÉTODOS

#### **Criterios de inclusión**

Esta revisión sistemática incluirá ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) en los que la grasa fecal o el coeficiente de absorción de grasas (CAG) sean considerados como patrón oro. Los estudios deben incluir datos suficientes de una población predispuesta

a IPE (PP-IPE), considerando pacientes de todas las edades previamente diagnosticados de enfermedades predisponentes a IPE o sometidos a procedimientos que se asocien con alta probabilidad de desarrollar IPE, como pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas, cirugía de tracto gastrointestinal superior, cirugía pancreática o fibrosis quística. Solo han sido incluidos ensayos clínicos publicados en inglés.

### **Fuentes de información y estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda bibliográfica computarizada en las bases de datos de PubMed y Cochrane Central con fecha de corte 13-11-2023. Los términos específicos para la búsqueda en todas las bases de datos incluyen: (randomised OR randomized) AND “Exocrine Pancreatic Insufficiency” [MESH]. También se efectuó una búsqueda manual de las referencias de los estudios incluidos, a fin de encontrar investigaciones relevantes no incluidas en la búsqueda anterior.

### **Proceso de selección**

Se examinaron los títulos y abstracts de todos los estudios para determinar su elegibilidad y en aquellos identificados que cumplieron con los criterios de inclusión, se obtuvo el texto completo. Dos revisores independientes completaron el proceso de búsqueda y selección de estudios, así como la extracción de datos y la determinación del sesgo de riesgo (MBG e ICT); los desacuerdos fueron revisados por un tercero (EDM).

### **Extracción de datos**

Los siguientes datos fueron registrados:

**-Diseño del estudio:** primer autor, año de publicación, revista de publicación, resultado principal, resultado secundario (si fuera relevante), diseño unicéntrico o multicéntrico, inclusión de centros nacionales o internacionales, número de centros incluidos, enfermedad estudiada asociada a la IPE, número total de pacientes incluidos.

**-Descripción de la población de pacientes:** población adulta (<18 años) o pediátrica, edad central y medidas de tendencia de dispersión, número de pacientes en los brazos de tratamiento, número de pacientes diagnosticados con IPE (considerando como diagnóstico los criterios definidos por cada estudio).

**-Metodología de la determinación de la grasa fecal:** valor de corte para la grasa fecal, valor de corte para el CAG, otra herramienta de diagnóstico utilizada, uso de una dieta específica durante la recolección de la muestra fecal, grasa (en gramos) introducida en la dieta durante la recolección de la muestra fecal, cantidad total de días de la dieta especificada, número de días de recolección de heces, día de la primera muestra de heces recolectada, día de la última muestra de heces recolectada, hospitalización mientras se realiza el estudio, uso de tintes orales, homogeneización de la muestra, método para determinar la grasa en las heces, días libres de PERT antes del estudio.

### **Esquema de la revisión**

El reporte de esta revisión sistemática se desarrolló siguiendo las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

### **Abreviaciones**

Van De Kamer test (VDK)

Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE) / Exocrine Pancreatic Insufficiency (PEI)

Fecal fat excretion / grasa fecal excretada (FFE)

Coeficiente de Absorción de Grasas (CAG) / Coefficient of Fat Absorption (CFA)

Terapia de Reemplazo de Enzimas Pancreáticas (PERT)

Población Predispuesta a IPE (PP-IPE)

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) / Randomized Clinical Trial (RCT)

Porcentaje de grasa en peso seco / Percentage Fat (PF)

## **6. RESULTADOS**

### **Diseño del estudio y población de pacientes**

39 estudios fueron incluidos, de los cuales, uno de ellos aportaba resultados de 2 ECAs diferentes (uno en la población pediátrica y otro en la población adulta), pero con la misma metodología, por lo que se incluyó como un ECA, utilizando solo el de población adulta. Las características demográficas de la población estudiada pueden encontrarse en la Tabla 1.

En cada estudio, los pacientes incluidos tenían un diagnóstico previo de IPE y recibían tratamiento con PERT, siendo la fibrosis quística la patología más frecuente de PP-IPE, en 29 (74.4%) de los estudios. Seguidamente, encontramos la pancreatitis crónica, presente en 6 (15.4%) de los estudios; IPE debida a pancreatitis crónica o cirugía pancreática en 2 (5.1%) de ellos; y alcoholismo en 1 (2.6%) de ellos. Un estudio (2.6%) determinó los criterios de inclusión por diagnóstico de IPE, en el que 5 pacientes presentaron pancreatitis crónica alcohólica y 1 pancreatitis crónica idiopática.

Entre los principales objetivos de estos estudios, 16 (41%) estudiaron la comparación de PERT vs placebo, 8 (20.5%) compararon diferentes marcas de PERT con distintas composiciones, 5 (12.8 %) compararon la misma marca de PERT, pero en diferentes dosis y 6 (15.4%) buscaron determinar el beneficio de los tratamientos coadyuvantes con PERT. Solo 2 (5.1%) estudios analizaron la diferencia entre tamaños de esferas de PERT. Además, uno (2.6%) de los estudios (Caras et al.) investigó la comparación entre diferentes métodos de recolección de muestras fecales (12). Y otro (2.6%) de ellos (Regele et al.) comparó diferentes pruebas diagnósticas indirectas de IPE (14). En cuanto al diseño, 27 (69.2%) de ellos eran multicéntricos y 8 (20.5%) incluyeron centros internacionales.

### **Metodología de la determinación de la grasa fecal**

Para realizar la determinación del CAG, en 22 (56.4%) estudios los pacientes fueron **ingresados** en el hospital o instalaciones de la investigación para asegurar el cumplimiento de la dieta y recogida de la muestra fecal correctas. Solo un estudio (2.6%) no especificó si se ingresaban los pacientes.

Respecto a la indicación de una dieta específica, un **plan dietético concreto** fue especificado para cada paciente en 31 (79.5%) de los estudios. De esos 31 estudios, 14 (45.2%) establecieron como límite una ingesta de grasa diaria de al menos 100 gramos/día; seguidos por 5 (16.1%) que definieron 2 g de grasa/kg de peso corporal por día. Una dieta con 40% de las calorías totales diarias derivadas de la grasa fue descrita en 5 estudios (16.1%) y 3 estudios (9.7%) decidieron 80 gramos de grasa/día como

objetivo. Por último, 4 (12.9%) de los estudios determinaron una dieta alta en grasa, pero sin especificar más detalles.

La mayoría de los estudios realizaron una **recolección completa de las heces durante 3 días**. Para concretar el inicio y fin de la recolección de las muestras fecales, 17 (43.6%) de los estudios usaron **tintes orales**. Las muestras fecales fueron recolectadas durante 3 días en 38 (97.4%) de los estudios, con solo un estudio (2.6%) que describió la recolección completa de heces durante 4 días (15). La **homogeneización** de las muestras fecales obtenidas fue especificada en 2 (5.2%) de los estudios, siendo desconocida en 37 (94.9%) de ellos.

En relación con la **técnica de cuantificación de la grasa fecal** empleada, 25 (64.1%) de los estudios especificaron el método seleccionado. De estos 25 estudios, 16 (64%) utilizaron el método de Van de Kamer, 6 (24%) usaron la espectroscopía (NIRA) para cuantificar la grasa fecal y 5 (20%) emplearon un método gravimétrico. Las características de la técnica utilizada para el cálculo del CAG en cada ECA pueden encontrarse en la Tabla 2.

Entre los estudios encontrados en nuestra revisión sistemática, destaca el **estudio de Caras et al.**, puesto que presenta la posibilidad del **muestreo disperso de heces** frente a la recolección completa de heces de 72 horas, con el objetivo de simplificar el procedimiento tanto de diagnóstico de IPE como de monitorización de su tratamiento con PERT (12). En este ECA, se incluyeron pacientes de entre 7 y 11 años con IPE secundaria a fibrosis quística. Se utilizaron 4 modalidades de recogida escasa de las

muestras fecales, 3 múltiples y 1 única: a) la primera muestra fecal de los tres días, b) la última muestra fecal de los tres días, c) una muestra fecal aleatoria de cada día y d) una única muestra fecal de uno de los tres días. En éstas, se midió el porcentaje medio de grasas (PF: percentage fat) mediante la espectroscopía (NIRA) y se compararon con el CAG derivado de la recolección de heces de 72h (usando el método titrimétrico de Van de Kamer). Para realizar la comparación entre el CAG y el PF se utilizó el CAG como variable dicotómica:  $CAG < 80\%$  y  $CAG \geq 80\%$  (12).

**Los valores de PF < 30%** fueron altamente predictivos **para valores de CAG > 80%** con altos valores de sensibilidad y especificidad. En cuanto a las modalidades de muestreo, no se encontraron diferencias entre los 3 métodos múltiples, siendo éstos superiores al método de muestreo único. Por tanto, este estudio concluyó que la determinación de la grasa fecal a través del muestreo disperso de heces múltiple (PF) podría ser un método alternativo al cálculo del CAG por recolección completa de heces de 72 horas, adecuado para determinar si los valores del CAG son superiores al 80% en pacientes con IPE (12).

## 7. DISCUSIÓN

La relevancia de esta revisión sistemática radica en que la determinación de la grasa fecal para el cálculo del CAG es supuestamente considerada como el patrón oro para el diagnóstico de IPE (una complicación significativa asociada a diversas patologías, tanto pancreáticas como no pancreáticas). Sin embargo, para que esta prueba sea un patrón oro válido debe existir una metodología completamente estandarizada que garantice su validez y reproducibilidad.

Nuestra revisión revela que existen diferencias importantes y escaso consenso entre los procedimientos empleados en los distintos estudios. Estas discrepancias en cuanto a metodología, implican que pueda existir una variabilidad en los resultados según la forma de realización de la prueba. Por consiguiente, el cálculo del CAG podría no ser un patrón oro adecuado, ya que los resultados pueden variar en función de la metodología seleccionada. De hecho, encontramos artículos que ya cuestionan la capacidad del CAG como patrón oro en el diagnóstico de la IPE. (13)

El CAG como medida para determinar la existencia de IPE plantea una serie de problemas importantes. En primer lugar, en cuanto a **validez**, ya que el CAG es una medida que engloba todos los procesos que pueden conducir a malabsorción de grasas, no siendo capaz de discriminar entre las distintas causas desencadenantes, pudiendo producirse tanto por patología pancreática, como no pancreática (incluyendo enfermedades de la mucosa intestinal, síndrome del intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, enfermedad hepática con colestasis, etc). Los pacientes con IPE podrían tener causas concomitantes de malabsorción de grasas, y, en consecuencia, el CAG no sería un método adecuado para valorar exclusivamente la función pancreática. (16–18)

Otro de los problemas es la **variabilidad** de los resultados del CAG, siendo mayor cuanto más grave sea la malabsorción de grasas del paciente. Por lo que resulta menos variable en individuos sanos con un CAG más elevado, y más variable en personas que sufren de

IPE (19). Por tanto, el CAG es una medida poco precisa para su uso como diagnóstico en pacientes con IPE o como forma de monitorización del tratamiento con PERT.

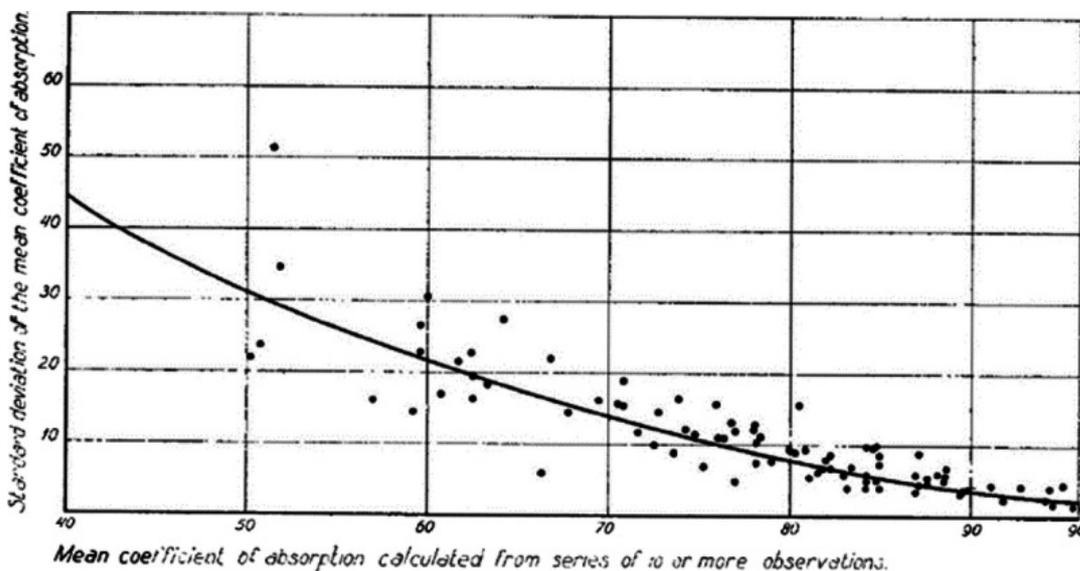


Figura 2. Variabilidad del CAG según el grado de malabsorción de grasas. Se observa el aumento de la variabilidad del CAG (aumenta la desviación estándar) cuanto menor es el CAG, es decir, cuanto mayor es la malabsorción de grasas. (19)

Para que la determinación de la grasa fecal se realice correctamente es necesario un registro dietético preciso durante la dieta alta en grasas y una posterior recolección de todo el volumen de heces durante 3 días, sin pérdidas (10,20). El único modo de poder garantizar 100% el cumplimiento de la dieta y el correcto desarrollo del método es mediante el **ingreso** del paciente en un entorno supervisado durante el periodo de estudio. Sin embargo, en nuestra revisión, solo en la mitad de los ECAs (56.4%) se ingresó a los pacientes durante el procedimiento. El riesgo de adquirir enfermedades nosocomiales durante la hospitalización y el discomfort del paciente, se relaciona con frecuencia con la decisión de no hospitalizar durante el estudio (13,21). Lo que puede resultar en fallos en la adherencia a la dieta, errores durante el peso y registro de los

alimentos ingeridos o una recolección incompleta de las heces, que podrían comprometer los resultados finales del CAG. (20)

En cuanto a la **dieta específica alta en grasas** previa a la prueba existe una alta variabilidad entre los límites establecidos en cada centro (100 g de grasa por día, 2g/kg/día, 80 g de grasa diarios, 40% de las calorías totales procedentes de las grasas o únicamente registros dietéticos diarios sin una dieta específica), por lo que no disponemos de un protocolo estandarizado en cuanto a la dieta que debe adoptarse previa y durante la recogida de la muestra fecal, siendo un problema que posiblemente repercuta en la variabilidad de los resultados obtenidos entre los distintos centros. (22)

Respecto a la **duración de la recogida del volumen completo de heces** parece ser homogénea entre estudios, siendo 3 días un periodo suficientemente largo para minimizar la variabilidad y los errores de la muestra (7). Sin embargo, para que la muestra de heces y el cálculo del CAG sea más preciso y de calidad, es recomendable la utilización de **tintes orales** (un primer y segundo marcador separados por 3 días) con el objetivo de identificar las heces que correspondan exactamente con las 72 horas del registro dietético (20). En nuestro estudio, solo el 43.6% de los estudios revisados utilizaron tinciones orales. Aunque se emplee el término "72h-stool collection", esta recolección realmente dura más de tres días, debido a que la aparición del primer y segundo marcador requieren de un tiempo determinado de tránsito intestinal, que puede estar alterado. La validez del estudio de la determinación de la grasa fecal depende en gran medida de la recolección adecuada de las deposiciones. Si no se hace uso de marcadores en las heces y la motilidad intestinal está disminuida, estaríamos

perdiendo parte de las deposiciones totales y, por tanto, generando un error en la determinación de la grasa fecal (20,23).

Por último, con relación a **la cuantificación de la grasa fecal**, existen diferentes métodos, siendo el más empleado frecuentemente el de **Van de Kamer**. A pesar de ser el más comúnmente utilizado, presenta numerosos inconvenientes como la disminución de su fiabilidad cuando la muestra fecal contiene más del 75% de agua, la incapacidad de detección de cadenas medias de triglicéridos y la posibilidad de que algunas de las grasas no absorbidas podrían deberse a la acción bacteriana. Además, la esteatorrea no se manifiesta hasta que la capacidad secretora enzimática del páncreas disminuye al 10%, lo que significa que solo se detecta un aumento de la grasa fecal en pacientes con estados avanzados de IPE, siendo un método incapaz de diagnosticar los grados leves-moderados. (16)

La cuantificación de la grasa fecal también puede realizarse a través de métodos alternativos más rápidos como la **espectroscopía (NIRA)**. Sin embargo, este método continúa requiriendo la recolección del volumen de heces completo durante tres días y la homogeneización de la muestra, por lo que no soluciona el problema más importante: la laboriosa y desagradable recolección de la muestra fecal completa (sin pérdidas) durante 3 días, que son poco toleradas por el paciente y el personal de laboratorio.

La determinación de la grasa fecal sigue siendo, por tanto, un proceso que consume mucho tiempo y dinero, con una metodología compleja y desafiante para el paciente, y que crea una probabilidad elevada de error durante el procedimiento, limitando su uso

en la práctica clínica y dificultando el diagnóstico de IPE (13). Todo ello justifica la necesidad de llevar a cabo estudios para la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos de IPE, más rápidos, menos costosos económicamente y con mayor validez, reproducibilidad y disponibilidad en la práctica clínica.

## **8. CONCLUSIONES**

La determinación de la grasa fecal para el cálculo del CAG es una prueba que no se realiza de forma homogénea ni sigue una metodología estandarizada entre estudios, ya que no existen unos criterios claramente definidos en la literatura. Además, esta prueba plantea una serie de problemas importantes como la escasa validez y reproducibilidad, la precisión insuficiente, el alto consumo de tiempo y dinero y la limitada utilidad en la práctica clínica, lo que sugiere que el CAG no sea un patrón de oro adecuado para el diagnóstico de IPE.

Todo ello sustenta la necesidad de buscar alternativas al patrón de oro actual, que sean métodos más rápidos y económicos, con mayor sensibilidad y especificidad y más disponibles en la práctica clínica. Lo que obliga a intensificar la investigación en este campo para descubrir nuevas pruebas diagnósticas para la IPE.

Respecto a ello, el equipo de investigación del Dr. De Madaria ha comenzado recientemente el estudio WATERLORD, en el que se pretende abordar este problema y encontrar nuevos métodos más sencillos y fiables para el diagnóstico de IPE, que puedan sustituir al patrón oro actual.

## 9. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Estudio	Año	Multicentro o simple	Internacional o nacional	Objetivo principal	Edad de población	Patología principal de estudio
Stallings et al.(24)	2020	Multicentro	Nacional	Asociación PERT con coadyuvantes (lípidos estructurados fácilmente absorbibles)	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE
Heubi et al.(25)	2016	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Ambos (>12 años)	Fibrosis quística e IPE
Stallings et al.(26)	2016	Multicentro	Nacional	Asociación PERT con coadyuvantes (lípidos estructurados fácilmente absorbibles)	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE
Taylor et al.(27)	2016	Multicentro	Internacional	Comparación de PERT de diferentes composiciones	Ambos (>12 años)	Fibrosis quística e IPE
Whitcomb et al.(28)	2016	Multicentro	Internacional	PERT vs placebo	Adultos	Pancreatitis crónica, cirugía pancreática e IPE
Seiler et al.(23)	2013	Multicentro	Internacional	PERT vs placebo	Adultos	Cirugía pancreática e IPE
Konstan et al.(29)	2013	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Ambos (>7 años)	Fibrosis quística e IPE
Ramesh et al.(30)	2013	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Adultos	Pancreatitis crónica e IPE
Thorat et al.(31)	2012	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Adultos	Pancreatitis crónica e IPE
Caras et al.(12)	2011	Multicentro	Nacional	Comparación de diferentes métodos de recolección de muestras fecales (recolección completa vs dispersa)	Pediátrica (7-11 años)	Fibrosis quística e IPE
Trapnell et al.(32)	2011	Multicentro	Internacional	PERT vs placebo	Ambos (7-60 años)	Fibrosis quística e IPE
Toskes et al.(33)	2011	Multicentro	Internacional	Comparación PERT en diferentes dosis	Adultos	Pancreatitis crónica e IPE
Borowitz et al.(34)	2011	Multicentro	Internacional	PERT vs placebo	Ambos (>7 años)	Fibrosis quística e IPE
Van de Vijver et al.(17)	2011	Multicentro	Internacional	Comparación PERT en diferentes dosis	Pediátrica (6-30 meses)	Fibrosis quística e IPE
Whitcomb et al.(35)	2010	Multicentro	Internacional	PERT vs placebo	Adultos	Pancreatitis crónica, cirugía pancreática e IPE
Graff et al.(36)	2010	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Pediátrica (7-11 años)	Fibrosis quística e IPE
Konstan et al.(37)	2010	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Pediátrica (>7 años)	Fibrosis quística e IPE
Trapnell et al.(38)	2009	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Ambos (>12 años)	Fibrosis quística e IPE

<b>Wooldridge et al.(21)</b>	2009	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Ambos (>7 años)	Fibrosis quística e IPE
<b>Borowitz et al.(39)</b>	2006	Multicentro	Nacional	Comparación PERT en diferentes dosis	Ambos	Fibrosis quística e IPE
<b>Brady et al.(40)</b>	2006	Multicentro	Nacional	Comparación PERT de diferentes composiciones	Ambos	Fibrosis quística e IPE
<b>Vecht et al.(41)</b>	2006	Simple	Nacional	Comparación PERT en diferentes dosis durante uso IBP	Adultos	Pancreatitis crónica e IPE
<b>Borowitz et al.(22)</b>	2006	Multicentro	Nacional	Comparación PERT en diferentes dosis	Ambos (13-45 años)	Fibrosis quística e IPE
<b>Kalnins et al.(18)</b>	2006	Simple	Nacional	Comparación PERT de diferentes composiciones	Ambos (>8 años)	Fibrosis quística e IPE
<b>Konstan et al.(42)</b>	2004	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Ambos (>7 años)	Fibrosis quística e IPE
<b>Proesmans et al.(43)</b>	2003	Simple	Nacional	Asociación PERT con coadyuvantes (omeprazol)	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE
<b>Patchell et al.(44)</b>	2002	Multicentro	Nacional	Comparación PERT en tamaño de esferas	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE
<b>Santini et al.(45)</b>	2000	Multicentro	Nacional	Comparación PERT de diferentes composiciones	Ambos (> 6 años)	Fibrosis quística e IPE
<b>Stern et al.(46)</b>	2000	Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Adultos	Fibrosis quística e IPE
		Multicentro	Nacional	PERT vs placebo	Pediátrica (>7años)	Fibrosis quística e IPE
<b>Halm et al.(47)</b>	1999	Multicentro	Nacional	Comparación PERT en tamaño de esferas	Adultos	Pancreatitis crónica e IPE
<b>Opekun et al.(48)</b>	1997	Simple	Nacional	Comparación PERT en diferentes dosis	Adultos	IPE (pancreatitis crónica alcohólica + idiopática)
<b>Lancellotti et al.(49)</b>	1996	Simple	Nacional	Comparación PERT de diferentes composiciones	Ambos	Fibrosis quística e IPE
<b>Regele et al.(14)</b>	1994	Simple	Nacional	Comparación de pruebas diagnósticas indirectas de IPE	Ambos	Fibrosis quística e IPE
<b>Bruno et al.(50)</b>	1994	Simple	Nacional	Comparación de coadyuvantes de PERT	Adultos	Pancreatitis crónica e IPE
<b>Thomson et al.(51)</b>	1993	Simple	Nacional	Comparación PERT de diferentes composiciones	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE
<b>Williams et al.(52)</b>	1990	Simple	Nacional	Comparación PERT de diferentes composiciones	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE
<b>Mischler et al.(53)</b>	1982	Simple	Nacional	Comparación PERT de diferentes composiciones	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE
<b>Graham et al.(54)</b>	1982	Simple	Nacional	Comparación de coadyuvantes de PERT	Adultos	Alcoholismo e IPE
<b>Durie et al.(15)</b>	1980	Simple	Nacional	Comparación de coadyuvantes de PERT	Pediátrica	Fibrosis quística e IPE

Tabla 2. Técnica del CAG empleada en los diferentes ECA.

Estudio	Ingreso hospitalario para prueba	Indicación de dieta específica	Gramos de grasa en dieta	Suspensión de dosis de PERT previo a dieta (sí/no)	Número de días de recolección de heces	Uso de tinción	Homogenización de muestra	Técnica de cuantificación
Stallings et al.(24)	No	No	-	No	3	No	No especificado	-
Heubi et al.(25)	Sí	Sí	100g/ día y $\geq 2\text{g/kg/día}$	Sí	3	Sí	No especificado	Método gravimétrico
Stallings et al.(26)	No	No	-	No	3	No	No especificado	-
Taylor et al.(27)	Sí	Sí	100g (+/- 15g) al día	No	3	No	No especificado	-
Whitcomb et al.(28)	Sí	Sí	$\geq 80\text{g/día}$	No	3	Sí	No especificado	-
Seiler et al.(23)	No	Sí	80-100g/día	Sí	3	No	No especificado	Van de Kamer
Konstan et al.(29)	Sí	Sí	$\sim 2\text{g/kg/día}$	No	3	Sí	No especificado	Espectroscopía (NIRA)
Ramesh et al.(30)	Sí	Sí	$\geq 100\text{g/día}$	Sí	3	No	No especificado	Van de Kamer
Thorat et al.(31)	Sí	Sí	$\geq 100\text{g/día}$	Sí	3	No	No especificado	Van de Kamer
Caras et al.(12)	No especificado	Sí	$\geq 40\%$ de las calorías totales/día derivadas de grasas	No	3	Sí	Sí	Trímetro de Van de Kamer
Trapnell et al.(32)	Sí	Sí	$100 \pm 15 \text{ g/day}$ o $3 \text{ g/kg/día}$	No	3	Sí	No especificado	-
Toskes et al.(33)	Sí	Sí	$\geq 100\text{g/día}$	Sí	3	Sí	No especificado	-
Borowitz et al.(34)	Sí	Sí	100g/día (o 38% de las calorías totales/día derivadas de grasas)	Sí	3	Sí	No especificado	Espectroscopía (NIRA)
Van de Vijver et al.(17)	No	Sí	Entre 125-150% de la cantidad diaria de grasas recomendada para pacientes con fibrosis quística	No	3	No	No especificado	-
Whitcomb et al.(35)	Sí	Sí	$\geq 100\text{g/día}$	No	3	Sí	No especificado	Van de Kamer
Graff et al.(36)	Sí	Sí	$\geq 40\%$ de las calorías totales /día derivadas de grasas	No	3	Sí	No especificado	Método gravimétrico
Konstan et al.(37)	Sí	Sí	$2\text{g} (\pm 15\%) /\text{kg/día}$	No	3	Sí	No especificado	-
Trapnell et al.(38)	Sí	Sí	$\geq 100\text{g/día}$ o $\geq 40\%$ de las calorías totales/día derivadas de grasas	No	3	Sí	No especificado	Método gravimétrico

<b>Wooldridge et al.(21)</b>	Sí	Sí	≥100g/día	No	3	Sí	No especificado	Espectroscopia (NIRA)
<b>Borowitz et al.(39)</b>	Sí	Sí	Dieta alta en grasa	Sí	3	Sí	No especificado	-
<b>Brady et al.(40)</b>	Sí	Sí	30% - 40% de las calorías totales/día derivadas de grasas	No	3	Sí	No especificado	Método gravimétrico
<b>Vetcht et al.(41)</b>	No	No	-	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Borowitz et al.(22)</b>	Sí	Sí	≥100g/día	Sí	3	Sí	No especificado	-
<b>Kalnins et al.(18)</b>	No	No	-	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Konstan et al.(42)</b>	Sí	Sí	≥2 g /kg/día	No	3	Sí	No especificado	-
<b>Proesmans et al.(43)</b>	No	No	-	No	3	No	No especificado	-
<b>Patchell et al.(44)</b>	No	Sí	-	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Santini et al.(45)</b>	No	Sí	≥2 g /kg/día	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Stern et al.(46)</b>	Sí	Sí	100g/día	No	3	Sí	No especificado	Método gravimétrico
<b>Halm et al.(47)</b>	No	Sí	70-80g/día	Sí	3	No	Sí	Van de Kamer
<b>Opekun et al.(48)</b>	Sí	Sí	100g/día	No	3	No	Sí	Van de Kamer
<b>Lancellotti et al.(49)</b>	Sí	Sí	1,43-3 g/kg/día	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Regele et al.(14)</b>	No	No	-	Sí	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Bruno et al.(50)</b>	No	Sí	100g/día	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Thomson et al.(51)</b>	No	No	Dieta normal - alta en grasa	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Williams et al.(52)</b>	No	Sí	-	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Mischler et al.(53)</b>	Sí	Sí	40% de las calorías totales/día derivadas de grasas	No	3	No	No especificado	Van de Kamer
<b>Graham et al.(54)</b>	No	Sí	100g/día	No	3	No	No especificado	-
<b>Durie et al.(15)</b>	No	No	-	No	4	No	No especificado	-

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar 16;26(s2):12–6.
2. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2016 Dec;264(6):949–58.
3. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract*. 2018 Feb;72(2):e13066.
4. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Jun;8(1):e000643.
5. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7258.
6. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 Mar;Volume 12:129–39.
7. Nøjgaard C, Olesen SS, Frøkjær JB, Drewes AM. Update of exocrine functional diagnostics in chronic pancreatitis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013 May 12;33(3):167–72.
8. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Mar 15;17(6):733–50.
9. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, Stern M, Sinaasappel M, Dodge JA. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb;40(2):107–14.
10. Bashaw H, Brownell JN, Schall JI, Stallings VA. Measures of Dietary Fat and Energy Absorption in Healthy Adults. *Pancreas*. 2020 Jul;49(6):845–54.
11. Korpi-Steiner NL, Ward JN, Kumar V, McConnell JP. Comparative analysis of fecal fat quantitation via nuclear magnetic resonance spectroscopy (1H NMR) and gravimetry. *Clin Chim Acta*. 2009 Feb;400(1–2):33–6.
12. Caras S, Boyd D, Zipfel L, Sander-Struckmeier S. Evaluation of stool collections to measure efficacy of PERT in subjects with exocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Dec;53(6):634–40.
13. Borowitz D, Aronoff N, Cummings LC, Maqbool A, Mulberg AE. Coefficient of Fat Absorption to Measure the Efficacy of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in People With Cystic Fibrosis. *Pancreas*. 2022 Apr;51(4):310–8.
14. Regele S, Henker J, Münch R, Barbier Y, Stern M. Indirect Parameters of Pancreatic Function in Cystic Fibrosis (CF) During a Controlled Double-Blind Trial of Pancreatic Supplementation. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1996 Jan;22(1):68–72.
15. Durie PR, Bell L, Linton W, Corey ML, Forstner GG. Effect of cimetidine and sodium bicarbonate on pancreatic replacement therapy in cystic fibrosis. *Gut*. 1980 Sep;21(9):778–86.
16. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jul;61(1):144–53.

17. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of Infants and Toddlers With Cystic Fibrosis–related Pancreatic Insufficiency and Fat Malabsorption With Pancrelipase MT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jul;53(1):61–4.
18. Kalnins D, Ellis L, Corey M, Pencharz PB, Stewart C, Tullis E, et al. Enteric-coated pancreatic enzyme with bicarbonate is equal to standard enteric-coated enzyme in treating malabsorption in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Mar;42(3):256–61.
19. Weijers HA, Drion EF, Van de Kamer JH. Analysis and interpretation of the fat-absorption coefficient. *Acta Paediatr.* 1960 Sep;49:615–25.
20. Konstan MW, Borowitz D, Mayer-Hamblett N, Milla C, Hendeles L, Murray S, et al. Study design considerations for evaluating the efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with cystic fibrosis. *Clin Investig (Lond).* 2013 Aug;3(8):731–41.
21. Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake K V., Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2009 Dec;8(6):405–17.
22. Borowitz D, Goss CH, Stevens C, Hayes D, Newman L, O'Rourke A, et al. Safety and preliminary clinical activity of a novel pancreatic enzyme preparation in pancreatic insufficient cystic fibrosis patients. *Pancreas.* 2006 Apr;32(3):258–63.
23. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czako L, Fiók J, Sperti C, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Apr 5;37(7):691–702.
24. Stallings VA, Tindall AM, Mascarenhas MR, Maqbool A, Schall JI. Improved residual fat malabsorption and growth in children with cystic fibrosis treated with a novel oral structured lipid supplement: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2020 May 8;15(5):e0232685.
25. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, et al. Safety and Efficacy of a Novel Microbial Lipase in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Pediatr.* 2016 Sep;176:156-161.e1.
26. Stallings VA, Schall JI, Maqbool A, Mascarenhas MR, Alshaikh BN, Dougherty KA, et al. Effect of Oral Lipid Matrix Supplement on Fat Absorption in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Dec;63(6):676–80.
27. Taylor CJ, Thieroff-Ekerdt R, Shiff S, Magnus L, Fleming R, Gommoll C. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016 Sep;15(5):675–80.
28. Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K, Sander-Struckmeier S, Liu S, Fuldeore M, et al. Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus. *Pancreas.* 2016 May;45(5):679–86.
29. Konstan MW, Accurso FJ, Nasr SZ, Ahrens RC, Graff GR. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. *Clin Investig (Lond).* 2013 Aug;3(8):723–9.

30. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Mar;13(2):133–9.
31. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres ( <scp>C</scp> reon 40000 <scp>MMS</scp> ) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep 4;36(5):426–36.
32. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011 Sep;10(5):350–6.
33. Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R. Efficacy of a Novel Pancreatic Enzyme Product, EUR-1008 (Zenpep), in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):376–82.
34. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Champion M, Chatfield B, Cipolli M. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011 Dec;10(6):443–52.
35. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Oct;105(10):2276–86.
36. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin Ther*. 2010 Jan;32(1):89–103.
37. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:1–7.
38. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon® 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009 Dec;8(6):370–7.
39. Borowitz D, Goss CH, Limauro S, Konstan MW, Blake K, Casey S, et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2006 Nov;149(5):658–62.
40. Brady MS, Garson JL, Krug SK, Kaul A, Rickard KA, Caffrey HH, et al. An Enteric-Coated High-Buffered Pancrelipase Reduces Steatorrhea in Patients with Cystic Fibrosis: A Prospective, Randomized Study. *J Am Diet Assoc*. 2006 Aug;106(8):1181–6.
41. Vecht J, Symersky T, Lamers CBHW, Masclee AAM. Efficacy of Lower Than Standard Doses of Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy During Acid Inhibition in Patients With Pancreatic Exocrine Insufficiency. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):721–5.
42. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in

- cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Dec 6;20(11–12):1365–71.
43. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr.* 2003 Nov 1;162(11):760–3.
  44. Patchell CJ, Desai M, Weller PH, MacDonald A, Smyth RL, Bush A, et al. Creon® 10000 Minimicrospheres™ vs. Creon® 8000 microspheres—an open randomised crossover preference study. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2002 Dec;1(4):287–91.
  45. Santini B, Antonelli M, Battistini A, Bertasi S, Collura M, Esposito I, et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Digestive and Liver Disease.* 2000 Jun;32(5):406–11.
  46. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* 2000 Aug;95(8):1932–8.
  47. Halm, LÖser, LÖhr, Katschinski, MÖssner. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jul 24;13(7):951–7.
  48. Opekun AR, Sutton FM, Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Oct;11(5):981–6.
  49. Lancellotti L, Cabrini G, Zanolla L, Mastella G. High- Versus Low-Lipase Acid-Resistant Enzyme Preparations in Cystic Fibrosis: A Crossover Randomized Clinical Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 1996 Jan;22(1):73–8.
  50. Bruno MJ, Rauws EAJ, Hoek FJ, Tytgat GNJ. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci.* 1994 May;39(5):988–92.
  51. Thomson M, Clague A, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Comparative In Vitro and In Vivo Studies of Enteric-Coated Pancrelipase Preparations for Pancreatic Insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 Nov;17(4):407–13.
  52. Williams J, MacDonald A, Weller PH, Fields J, Pandov H. Two enteric coated microspheres in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1990 Jun 1;65(6):594–7.
  53. Mischler EH, Parrell S, Farrell PM, Odell GB. Comparison of effectiveness of pancreatic enzyme preparations in cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1982 Dec;136(12):1060–3.
  54. Graham DY. Pancreatic enzyme replacement: the effect of antacids or cimetidine. *Dig Dis Sci.* 1982 Jun;27(6):485–90.

## 11. ANEXO

### ANEXO I: CERTIFICADO COIR



#### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 9/11/2023

Nombre del tutor/a	Enrique de Madaria Pasqual
Nombre del alumno/a	Isabel Carrillo Tormo
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Metodología de la determinación de grasa fecal y del coeficiente de absorción de grasas en ensayos clínicos aleatorizados, una revisión sistemática
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231108124412
Código de autorización COIR	TFG.GME.EDMP.ICT.231108
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Metodología de la determinación de grasa fecal y del coeficiente de absorción de grasas en ensayos clínicos aleatorizados, una revisión sistemática** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se **autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

