



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**“Comparación de la elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  con el coeficiente de absorción de grasas para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina tras una cirugía pancreática”**

---

**Paula Sirera Sirera**

Director de la tesis

**Dr. Enrique de Madaria Pascual**

Codirectora de la tesis

**Dra. María José Ferri Iglesias**

---

Universidad Miguel Hernández de Elche



La presente Tesis Doctoral, titulada **“Comparación de la elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C con el coeficiente de absorción de grasas para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina tras una cirugía pancreática”** se presenta bajo la modalidad de **tesis convencional con el siguiente indicio de calidad:**

Sirera-Sirera, P., Lluís, N., Lluís, F., Zapater, P., López-Guillén, P., Ramia-Ángel, J. M., Amrani, R., Castillo-García, T., Andreu-Viseras, J., Cárdenas-Jaén, K., Guilabert, L., Pérez-Brotos, S., Martínez-Moneo, E., Gendive-Martin, N., González Hermoso, I., de-Madaria, E., & Ferri, M. J. (2025). Fecal elastase-1 and <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test vs. coefficient of fat absorption to diagnose exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Gastroenterología y hepatología*, 502492. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502492>





El Dr. *Enrique de Madaria Pascual*, director, y la Dra. *María José Ferri Iglesias*, codirectora de la tesis doctoral titulada **“Comparación de la elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  con el coeficiente de absorción de grasas para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina tras una cirugía pancreática”** INFORMAN:

Que Dña. *Paula Sirera Sirera* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Comparación de la elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  con el coeficiente de absorción de grasas para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina tras una cirugía pancreática”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Alicante a 4 de Septiembre de 2025.

Director de la tesis

Codirectora de la tesis

*Dr. Enrique de Madaria Pascual*

*Dra. María José Ferri Iglesias*





La Dra. *María del Mar Masiá Canuto*, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

**INFORMA:**

Que Doña. *Paula Sirera Sirera* ha realizado bajo la supervisión de nuestro programa de doctorado el trabajo titulado “**Comparación de la elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  con el coeficiente de absorción de grasas para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina tras una cirugía pancreática**” conforme a los términos y condiciones definidos en su plan de investigación y de acuerdo al código de buenas prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 4 de Septiembre de 2025

*Dra. María del Mar Masiá Canuto*  
Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública,  
Ciencias Médicas y Quirúrgicas.



## **Agradecimientos**

Al Dr. Enrique De Madaria y a la Dra. María José Ferri por haberme brindado la oportunidad de participar en este proyecto y por su ayuda incondicional durante todo este proceso. Al Dr. Félix Lluís por su implicación y su colaboración en este proyecto.

A mis compañeros del grupo de investigación en pancreatología, por formar un gran equipo y habernos ayudado mutuamente en todos los proyectos.

A mis compañeros del laboratorio de Análisis clínicos, por haberme asesorado en múltiples ocasiones y por su ayuda siempre que la he necesitado.

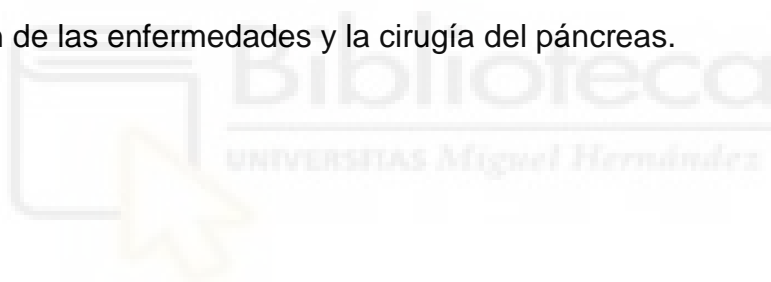
A mi familia, en especial, a mis padres, por haber sido mis referentes. Por su trabajo y esfuerzo continuo para que pudiera optar siempre a lo mejor. Sin ellos hoy no podría estar aquí.

A Darío, por su constante e incondicional apoyo en los buenos y en los no tan buenos momentos.



## **Financiación**

La presente tesis ha contado con la financiación de la empresa Viatris Inc. El diseño del estudio se ha realizado por Doña Paula Sirera Sirera, el Director y la Codirectora de la tesis, Viatris no ha intervenido en el diseño del estudio, no ha tenido acceso a los resultados del mismo, y su envío a publicación en una revista científica no ha sido precedido por una evaluación del manuscrito por esa empresa. Viatris comercializa el fármaco Kreón, enzimas pancreáticas que se usan en la insuficiencia pancreática exocrina por lo que ha apoyado un proyecto en el que se estudia la precisión de las técnicas diagnósticas de esta complicación de las enfermedades y la cirugía del páncreas.





## Índice

<i>Listado de abreviaturas</i> (por orden alfabético) .....	i
<i>Listado de figuras</i> .....	iii
<i>Listado de tablas</i> .....	iv
<i>Resumen</i> .....	vi
<i>Introducción</i> .....	1
I. Anatomía .....	2
II. Fisiología .....	2
III. Concepto, causas y fisiopatología de IPE .....	6
IV. Diagnóstico de IPE .....	18
V. Tratamiento de IPE .....	21
<i>Justificación</i> .....	23
<i>Hipótesis</i> .....	26
<i>Objetivos</i> .....	29
<i>Material y Métodos</i> .....	32
1. Diseño .....	33
2. Ámbito del estudio .....	33
3. Criterios de inclusión .....	33
4. Criterios de exclusión .....	34
5. Pacientes .....	34
6. Aspectos éticos .....	34
7. Variables del estudio .....	35
<b>7.1. Variables demográficas</b> .....	35
<b>7.2. Variables clínicas</b> .....	35
<b>7.3. Parámetros de laboratorio</b> .....	36
<b>7.4. Variables antropométricas</b> .....	36
8. Métodos .....	38
<b>8.1 Parámetros bioquímicos</b> .....	38
<b>8.2 Pruebas de función pancreática exocrina</b> .....	42
9. Evaluación del estado nutricional .....	46
10. Métodos estadísticos .....	47
<i>Resultados</i> .....	50
1. Características demográficas y clínicas según el coeficiente de absorción de grasas .....	51
2. Características de la Elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup> C .....	54

3. Características de los pacientes según los mejores puntos de corte. ....	56
4. Comparación de pacientes clasificados según la extensión de la resección pancreática. ....	61
<b>Discusión</b> .....	64
<b>Limitaciones y fortalezas</b> .....	72
<b>Conclusiones</b> .....	75
<b>Referencias</b> .....	78
<b>Anexos</b> .....	90



## **Listado de abreviaturas** (por orden alfabético)

- **ARNm**: Ácido ribonucleico mensajero
- **AUC**: Área bajo la curva característica operativa del receptor
- **CAG**: Coeficiente de absorción de grasas
- **CEIm**: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
- **CFTR**: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
- **<sup>13</sup>C-MTBT**: Test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C
- **CONUT**: Escala de control nutricional
- **EF-1**: Elastasa fecal 1
- **ELISA**: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas
- **EMA**: Agencia Europea de Medicamentos
- **FDA**: del inglés Food and Drug Administration: administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos
- **HPLC**: Cromatografía líquida
- **IMC**: Índice de masa corporal
- **IPE**: Insuficiencia pancreática exocrina
- **ISABIAL**: Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante
- **NIRA**: Análisis de reflectancia en el infrarrojo cercano
- **PC**: Pancreatitis crónica

- **PERT**: del inglés Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas
- **RIQ**: Rango intercuartilico
- **Se**: Sensibilidad
- **SLS**: Laurilsulfato sódico
- **Sp**: Especificidad
- **VPN**: Valor predictivo negativo
- **VPP**: Valor predictivo positivo



## **Listado de figuras**

- **Figura 1.** Estructuras celulares del páncreas.
- **Figura 2.** Algoritmo diagnóstico insuficiencia pancreática exocrina.
- **Figura 3.** Bioactivación y regulación de la vitamina D.
- **Figura 4.** Esquema de la pancreatoyeyunostomía.
- **Figura 5.** Esquema de la duodenopancreatectomía cefálica.
- **Figura 6.** Esquema de la intervención de Beger.
- **Figura 7.** Esquema de la intervención de Frey.
- **Figura 8.** Reclutamiento de pacientes y causas de exclusión.
- **Figura 9.** Cromatograma de vitamina A y E en plasma.
- **Figura 10.** Gráfico de clasificación de índice de masa corporal.
- **Figura 11.** Dieta para pacientes con 100g de grasa.
- **Figura 12.** Técnica de realización de ensayo ELISA tipo sándwich.
- **Figura 13.** Informe de resultados del test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .
- **Figura 14.** Área bajo la curva de características operativas de recepción de la elastasa fecal-1 (panel izquierdo) y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  (panel derecho) en el diagnóstico de IPE.

## **Listado de tablas**

- **Tabla 1.** Enzimas del jugo pancreático.
- **Tabla 2.** Prevalencia de la insuficiencia pancreática exocrina en diferentes condiciones clínicas.
- **Tabla 3.** Parámetros bioquímicos y variables clínicas.
- **Tabla 4.** Evaluación del grado de desnutrición según índice de Conut.
- **Tabla 5.** Características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados según el grado de malabsorción en función del coeficiente de absorción de grasas.
- **Tabla 6.** Precisión diagnóstica de diferentes puntos de corte para la elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  en el diagnóstico la insuficiencia pancreática exocrina después de una cirugía pancreática.
- **Tabla 7.** Tabla de contingencia que incluye pacientes diagnosticados con insuficiencia pancreática exocrina según el coeficiente de absorción de grasas <93%, elastasa fecal-1 <65,5  $\mu\text{g/g}$  y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  < 22,5%.
- **Tabla 8.** Características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados según el mejor punto de corte de la elastasa fecal-1.
- **Tabla 9.** Características de los pacientes clasificados según el mejor punto de corte del test de aliento con triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .

- **Tabla 10.** Características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados según la extensión de la resección pancreática.

- **Tabla 11.** Diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina según puntos de corte para la elastasa fecal-1.



# RESUMEN



La Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE), es definida como una condición en la cual no hay una adecuada producción de enzimas pancreáticas para mantener la digestión, o hay una inadecuada coordinación entre el paso de alimento y su mezcla con las secreciones biliopancreáticas. En algunas patologías pancreáticas, finalmente, se requerirá de una cirugía. La cirugía pancreática engloba a un gran número de intervenciones técnicamente complejas y en gran parte agresivas, que como consecuencia asocian importantes complicaciones a corto y a largo plazo. La IPE tras la cirugía se produce cuando no se produce una estimulación de las secreciones biliopancreáticas y la mezcla de las partículas de nutrientes con las enzimas pancreáticas debido a la eliminación de estructuras que son necesarias para una digestión normal, conduciendo en muchos casos a esteatorrea.

La esteatorrea, definida como la excreción de más de siete gramos de grasa por día en las heces, aparece cuando la secreción de enzimas pancreáticas disminuye por debajo del 10%. La excreción de grasa fecal y particularmente el coeficiente de absorción de grasa son el patrón de oro para diagnosticar la IPE. Desafortunadamente, la medición de la grasa fecal en heces no es fácil de determinar, ya que debe medirse la cantidad de grasa dietética y es difícil de controlar esta cantidad de grasa consumida por el paciente. Estos problemas justifican la necesidad de validar otros métodos de prueba indirectos para el diagnóstico de IPE, más útiles en la práctica clínica.

Exocrine Pancreatic Insufficiency (EPI) is defined as a condition in which there is not an adequate production of pancreatic enzymes to maintain digestion, or there is an inadequate coordination between the passage of food and its mixing with biliopancreatic secretions. In some pancreatic pathologies, surgery will finally be required. Pancreatic surgery encompasses a large number of technically complex and largely aggressive interventions, which as a consequence are associated with important short- and long-term complications. EPI after surgery occurs when there is no stimulation of biliopancreatic secretions and the mixing of nutrient particles with pancreatic enzymes either due to the elimination of structures that are necessary for normal digestion, leading in many cases to steatorrhea.

Steatorrhea, defined as the excretion of more than seven grams of fat per day in the feces, appears when the secretion of pancreatic enzymes decreases below 10%. Fecal fat excretion and particularly fat absorption coefficient are the gold standard for diagnosing EPI. Unfortunately, the measurement of fecal fat in stool is not easy to determine as the amount of dietary fat must be measured and the patient consumption is difficult to control. These problems justify the need to validate other indirect test methods for the diagnosis of EPI which happen to be more useful in clinical practice.



# INTRODUCCIÓN



## I. Anatomía

El páncreas es un órgano retroperitoneal del abdomen superior, que está dividido estructuralmente en tres partes, denominadas cabeza, cuerpo y cola. La región de la cabeza del páncreas es relativamente plana y está situada dentro de la primera asa del duodeno. La región de la cola está muy cerca del hilio esplénico y la región del cuerpo tiene una forma que se asemeja a un prisma [1].

**Figura 1.** Estructuras celulares del páncreas.

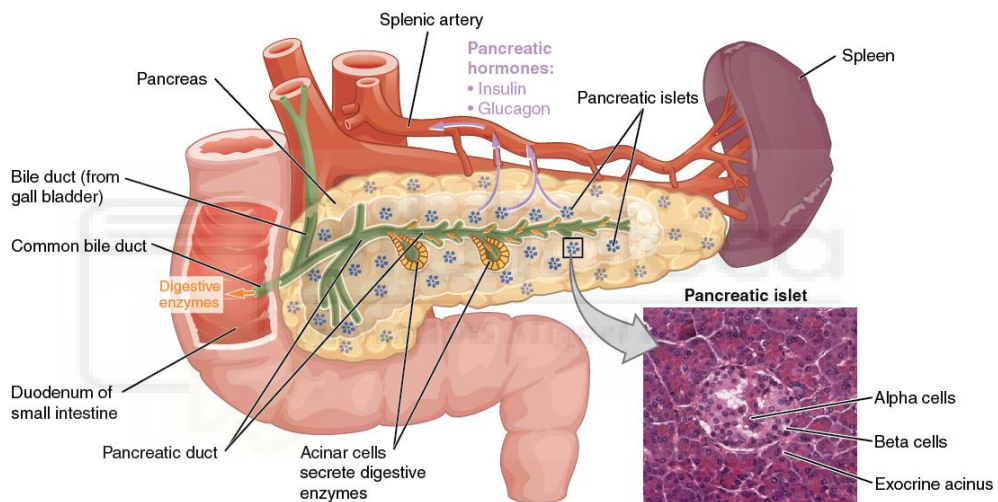


Imagen obtenida de <https://www.share4rare.org/es/library/pancreatic-rare-tumours/introduccion-al-pancreas>.

## II. Fisiología

Es un órgano complejo ya que desempeña un papel central en la digestión y la absorción, así como en la utilización y el almacenamiento de sustratos energéticos. Consta de dos sistemas glandulares estructuralmente distintos pero

funcionalmente integrados, el páncreas exocrino y el endocrino, ambos derivados del intestino primitivo [1].

Por un lado, en contraste con la enorme porción exocrina del páncreas, la porción endocrina representa solo el 1-2% de la masa total del órgano. Esta está compuesta por los islotes de Langerhans, que están formados por cinco tipos de células endocrinas diferentes (alfa, beta, delta, épsilon y úpsilon) que secretan diversas hormonas: glucagón, insulina, somatostatina, grelina y polipéptido pancreático [2].

En cuanto a la autorregulación hormonal, la insulina y la amilina inhiben la secreción de glucagón por las células alfa, mientras que el glucagón activa la secreción de insulina y somatostatina, la somatostatina secretada por las células delta y la grelina por las células épsilon inhiben la secreción de insulina. Una de las principales enfermedades asociadas al páncreas endocrino, es la diabetes mellitus, se trata de una enfermedad crónica que se produce cuando el páncreas no puede producir suficiente insulina o el cuerpo no puede utilizarla de forma eficaz, lo que provoca hiperglucemias que, con el tiempo, provoca daños en los tejidos. Existen dos tipos comunes de diabetes mellitus que representan la mayoría de los casos: tipo 1 y tipo 2 [3,4].

Por otro lado, está la glándula exocrina formada por células acinares pancreáticas, que producen enzimas digestivas y células de los conductos que secretan agua y bicarbonato de sodio. La función principal del páncreas exocrino es secretar las enzimas digestivas, entre las que se encuentran la  $\alpha$ -amilasa, lipasa y proteasa, entre otras (Tabla 1), que son responsables de la digestión de

carbohidratos, grasas y proteínas, respectivamente, para facilitar la absorción de los alimentos y, con ello, la asimilación de nutrientes en nuestro cuerpo [5].

**Tabla 1.** Enzimas del jugo pancreático.

Enzima	Zimógeno	Activador	Función-acción
<b>Tripsina</b>	Tripsinógeno	Enteroquinasa	Rompe enlaces peptídicos
<b>Quimiotripsina</b>	Quimiotripsinógeno	Tripsina	
<b>Elastasa</b>	Proelastasa		
<b>Carboxipeptidasa A</b>	Procarboxipeptidada A		
<b>Carboxipeptidasa B</b>	Procarboxipeptidada B		
<b>Fosfolipasa A2</b>	Profosfolipasa A2		
<b>Amilasa</b>			
<b>Lipasa</b>			Escinde AG del glicerol
<b>Carboxilesterasa</b>			Hidroliza ésteres de colesterol
<b>Ribonucleasa</b>			Escinde ARN para formar cadenas cortas
<b>Desoxirribonucleasa</b>			Escinde ADN para formar cadenas cortas

AG: Ácido graso; Arg: Arginina; Fen: Fenilalanina; Glu: Glucosa; Lis: Lisina; Tir: Tirosina; Trp: Triptófano.

Adaptado de Sastre J. et al. [6]

La mayoría de las enzimas pancreáticas se secretan en forma de zimógenos, para evitar la autodigestión y lesionar al páncreas. Junto con estos zimógenos, el páncreas secreta el péptido inhibidor de tripsina, que evita la activación de esta antes de llegar al duodeno. A este nivel, el tripsinógeno se convierte en tripsina por acción de la enteropeptidasa de la mucosa duodenal, y esta tripsina produce la activación en cascada del resto de las zimógenos pancreáticos [6]. Por otro lado, para que la lipasa se active requiere de la activación con la

colipasa, formando un complejo de anclaje en la interfase hidrófoba/hidrofílica, en presencia de las sales biliares. La colipasa se trata de una glicoproteína hidrófoba formada a partir de la procolipasa de la secreción pancreática por acción de la tripsina. Esta enzima tiene una gran importancia en la patogenia de las enfermedades pancreáticas por su capacidad para destruir las membranas fosfolipídicas [6].

En cuanto a la regulación nerviosa de la secreción pancreática se realiza mediante el control principalmente parasimpático, con conexiones enteropancreáticas. Durante el período digestivo se produce la mayor secreción exocrina del páncreas, inducida por los estímulos hormonales y nerviosos provocados por los alimentos. Clásicamente se reconocen en este período 3 fases: cefálica, gástrica e intestinal. La fase cefálica es desencadenada por vía vagal mediante la vista, el olfato y, sobre todo, la masticación. La fase gástrica está mediada por un mecanismo colinérgico, tras la distensión gástrica, además de la liberación de gastrina tras la llegada del bolo alimenticio al estómago. El ritmo de vaciamiento de los alimentos desde el estómago modula la fase intestinal, que constituye el período en que se produce el mayor flujo de secreción pancreática exocrina. La cuantía de la secreción pancreática en esta fase depende de los principios inmediatos que llegan al duodeno, de la concentración de sales biliares, de la secreción ácida que llega del estómago y de la concentración de las propias enzimas pancreáticas en la luz intestinal. La secreción pancreática está mayoritariamente regulada por el área duodenal.

En ella, la liberación de colecistoquinina causa más de la mitad de la secreción enzimática postprandial, actuando indirectamente mediante un mecanismo

reflejo colinérgico duodenopancreático [7]. En cuanto a la regulación hormonal de las secreciones, participan 2 hormonas intestinales: la secretina y la colecistoquinina. La secretina se libera en sangre en respuesta a los productos de la digestión de los lípidos y proteínas, pero sobre todo al contenido ácido [6].

### III. Concepto, causas y fisiopatología de IPE

La Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE), es definida como una condición en la cual no hay una adecuada producción de enzimas pancreáticas para mantener la digestión, o hay una inadecuada coordinación entre el paso de alimento y su mezcla con las secreciones biliopancreáticas [8]. En cuanto a la prevalencia de la IPE se desconoce en la población general, se asocia más comúnmente con enfermedades del páncreas exocrino y es una manifestación tardía común de la pancreatitis crónica (PC). Sin embargo, la IPE puede deberse tanto a enfermedades pancreáticas como a extrapancreáticas, que afectan las señales reguladoras y/o alteran la interacción lipasa-alimento-jugo duodenal. En la Tabla 2 se detallan ambas causas y su prevalencia [8].

**Tabla 2.** Prevalencia de la insuficiencia pancreática exocrina en diferentes condiciones clínicas.

<i>IPE causada por trastornos pancreáticos</i>		
<u>Enfermedad</u>	<u>Prevalencia de IPE</u>	<u>Factores asociados con la aparición de IPE</u>
Pancreatitis crónica	30-90%	-Larga duración de la enfermedad -Etiología alcohólica -Calcificaciones extensas -Obstrucción ductal

<b>Pancreatitis aguda</b>	Pancreatitis leve: 15-20% Pancreatitis grave: 30-40%	-Extensión de la necrosis (>30%) -Etiología alcohólica
<b>Pancreatitis autoinmune</b>	30-60%	-Masa extensa/calcificación
<b>Cáncer de páncreas irresecable</b>	20-60%	-Localización de la cabeza -Gran tamaño -Obstrucción ductal -Pancreatitis crónica coexistente
<b>Neoplasias pancreáticas después de la cirugía</b>	Pancreatodudenectomía: 80-90% Pancreatectomía distal: 20-50%	-Intervención de Whipple* -Anastomosis gastropancreática*
<b>Tumor pancreático benigno (antes de la cirugía)</b>	30-60%	-Localización de la cabeza -Gran tamaño -Obstrucción ductal -Pancreatitis crónica coexistente
<b>Fibrosis quística</b>	80-90%	-Mutaciones CFTR de clases I, II, III y VI
<b>Síndrome de Shwachman-Diamond</b>	80-90%	-

#### *IPE causada por trastornos extrapancreáticos*

<b>Diabetes tipo I</b>	30-50%	-Alto requerimiento de insulina -Mal control glucémico -Aparición temprana de diabetes
<b>Diabetes tipo II</b>	20-30%	-Requerimiento de insulina -Mal control glucémico -Diabetes de larga duración
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	Colitis ulcerosa: 10% Enfermedad de Crohn: 4%	-Reactivación de la enfermedad (solo para IPE temporal) -Larga duración de la enfermedad -Pacientes quirúrgicos
<b>Enfermedad celíaca</b>	5-80%	-Enfermedad no tratada (sin dieta sin gluten)
<b>Trasplante intestinal pediátrico</b>	10%	-
<b>Síndrome de VIH</b>	10-50%	-Terapia retroviral
<b>Cirugía gastrointestinal</b>	Gastrectomía total /subtotal: 40-80% Esofagectomía: 16%	-Resección intestinal extensa -Denervación vagal
<b>Síndrome de Sjögren</b>	10-30%	-
<b>Envejecimiento</b>	15-30%	-Edad > 80 años
<b>Consumo de tabaco</b>	10-20%	-Consumo de alcohol
<b>Terapia con análogos de la somatostatina</b>	20%	-

*Nota: \* Solo para tumores de cabeza.*

*IPE: insuficiencia pancreática exocrina; CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.*

*Adaptado de Capurso G. et al [2]*

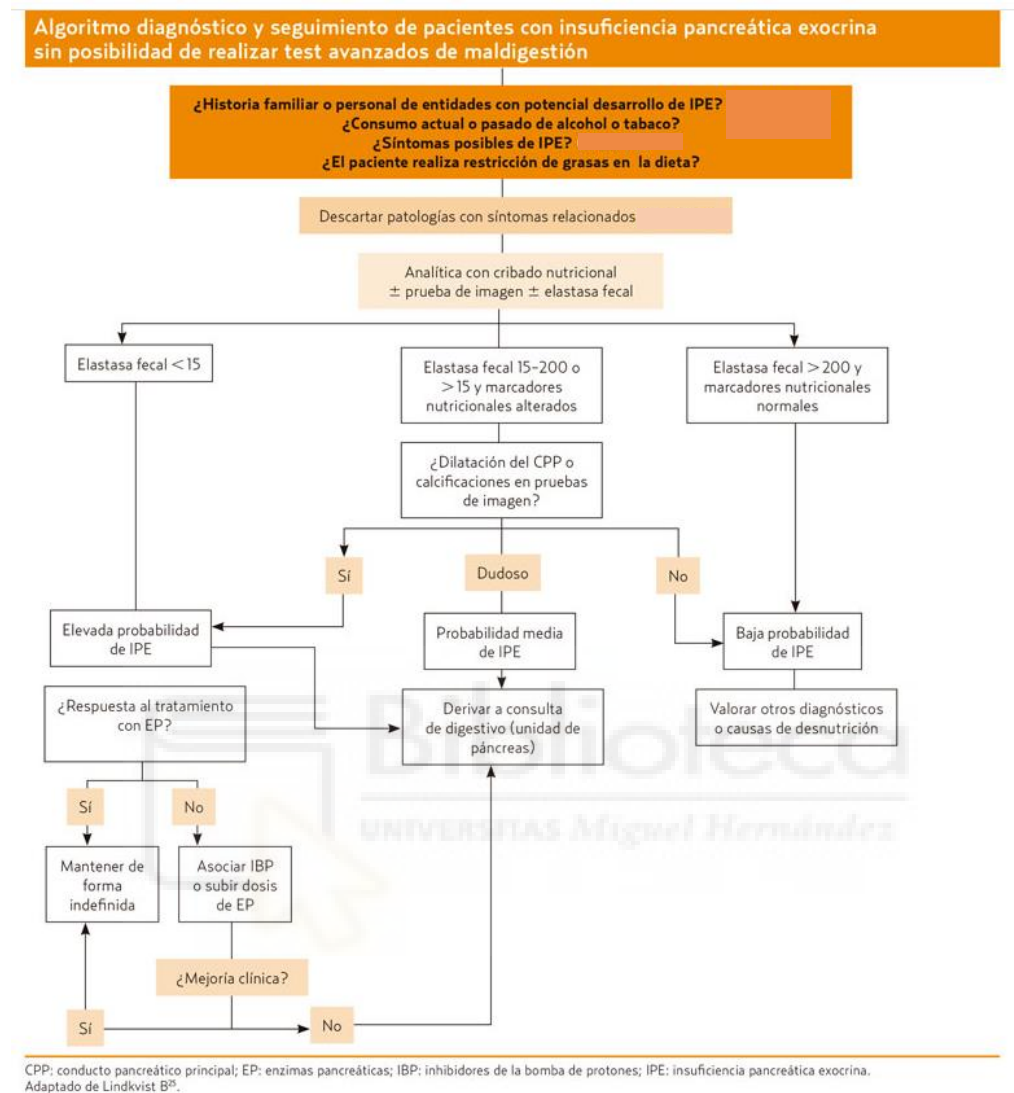
Las causas pancreáticas pueden ser primarias, producidas por alteraciones en el parénquima pancreático, por síntesis o secreción insuficiente de enzimas pancreáticas, como puede ocurrir en la diabetes mellitus, la fibrosis quística, la pancreatitis aguda o la crónica. Las causas secundarias o extrapancreáticas, producidas por una obstrucción del conducto pancreático o bien, por una disminución de la estimulación endógena o una disminución de la activación de las enzimas pancreáticas pero con una capacidad de secreción normal de los acinos y sistemas ductales pancreáticos, en este caso podría ser debido a una enfermedad celiaca o la enfermedad de Crohn, que pueden disminuir la secreción de colecistoquinina y secretina al dañar la mucosa intestinal, o bien a algunos fármacos como el orlistat, que inhiben la lipasa, utilizado para el tratamiento de la obesidad mórbida [9].

Antiguamente cuando se realizaban los estudios directos de función pancreática (obtención de jugo pancreático por intubación duodenal, una técnica compleja y casi abandonada), la IPE se clasificaba en leve, moderada o grave. La insuficiencia leve ocurre con secreción reducida de una o dos enzimas con bicarbonato conservado y grasa fecal normal. La insuficiencia moderada incluye lo anterior con alteración de la secreción de bicarbonato. La insuficiencia grave ocurre cuando todo lo anterior más esteatorrea [9]. Sin embargo, hoy en día se considera IPE cuando existe esteatorrea, más de 7g de grasa en heces al día bajo una dieta de 100 g diarios de grasa, equivalente a un coeficiente de absorción de grasas de menos de un 93%. Los síntomas y su gravedad varían de unos pacientes a otros, en función de las causas de la IPE, así como de la adaptación del paciente a la dieta para evitar los síntomas. Los principales

síntomas son molestias abdominales, meteorismo, hinchazón abdominal, y ya, en fases avanzadas, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso no explicada por otras causas. Ninguno de estos síntomas es patognomónico de la IPE, pero son bastantes sugestivos cuando se observan en pacientes con enfermedades del páncreas o tras cirugía de este órgano. Los síntomas iniciales son inespecíficos, y se pueden confundir con otros trastornos intestinales [10].



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina.



Obtenido de Guardiola A. et al. [11]

Debido a la gran reserva funcional del páncreas, la disfunción exocrina solo se hace evidente cuando se pierde la capacidad de secreción de enzimas pancreáticas mayor al 90% [12, 13]. En consecuencia, se produce un proceso de maldigestión que afecta mayoritariamente a las grasas, con una pérdida por las heces, ocasionando esteatorrea, y potencialmente déficit de micronutrientes, vitaminas liposolubles y lipoproteínas, así como pérdida de peso y con todo ello,

desnutrición, que pone a los pacientes en riesgo de desarrollar importantes deficiencias nutricionales, tanto por pérdida de energía, como déficits más específicos, como la carencia de vitaminas liposolubles (vitamina A, D, E y K) [13].

Estas deficiencias están potencialmente asociadas con graves problemas de salud. Los efectos biológicos de la Vitamina A son diversos, aparte de la función oxidativa general, también se relaciona con la visión: El 11-cis-retinal y el 11-cis-3-dehidroxiretinal respectivamente dan sensibilidad a la luz con la rodopsina junto con la proteína optina. La síntesis de glicoproteínas, glucopéptidos y proteoglicanos requiere vitamina A y sus derivados. Como factor de crecimiento regula la formación de los huesos y es indispensable para la proliferación y diferenciación de las células, específicamente para la estabilización de las membranas lipoproteicas y para la producción de hormonas esteroideas. La deficiencia de la Vitamina A causa alteraciones oculares y alteración de la visión nocturna, conduce a trastornos en el metabolismo de los esteroides y a la sequedad de la piel y de las membranas mucosas [14].

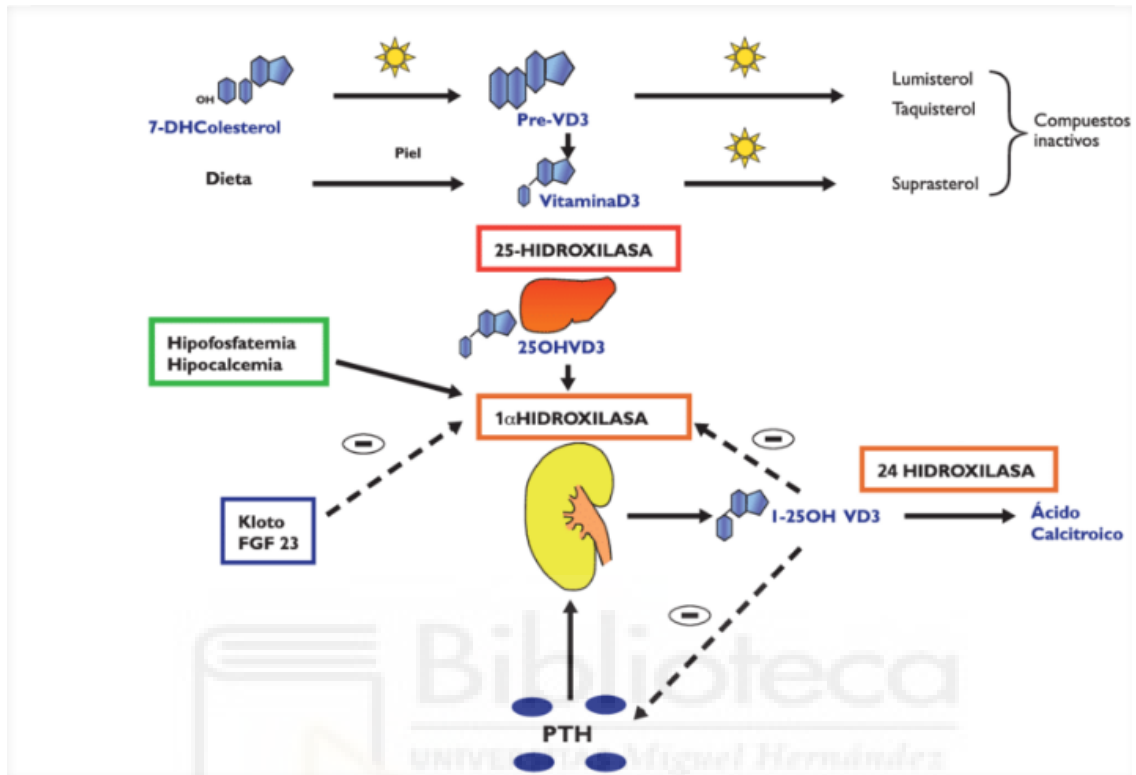
Por otro lado, la vitamina E, tiene efectos fisiológicos en las gónadas (con una alteración de la fertilidad en caso de su deficiencia) y tiene influencia en el metabolismo, en los músculos, en el tejido conectivo y en las membranas celulares debido a sus propiedades antioxidantes. Cuando hay niveles suficientes en el organismo de vitamina E los efectos tóxicos de alcohol y de metales pesados se reducen. La deficiencia de vitamina E altera la captación de lípidos, especialmente en bebés prematuros y recién nacidos, y se manifiesta como edema y anemia hemolítica como consecuencia de la inestabilidad de la

membrana eritrocitaria. En este caso se provoca daño de las membranas celulares musculares, además, es importante para la defensa antioxidante y su escasez puede provocar trastornos neurológicos [15].

La vitamina K juega un papel principal en la cascada de la coagulación sanguínea. Menos conocida es su participación en el proceso de unión al calcio del tejido óseo, al mediar en la carboxilación de la osteocalcina [15]. El déficit de Vitamina K se ha asociado sistemáticamente a fracturas óseas, ya que es probable que los pacientes con insuficiencia exocrina desarrollen una densidad mineral ósea disminuida, lo que da como resultado osteopenia o incluso osteoporosis [16].

La vitamina D es biológicamente inerte y requiere de 2 hidroxilaciones sucesivas en el hígado y los riñones para convertirse en la 1,25-dihidroxitamina D bioactiva (Figura 3) [17].

**Figura 3.** Bioactivación y regulación de la Vitamina D.



Obtenido de María Belén Zancheta. <https://www.researchgate.net/publication/263426096> [18]

La vitamina D es esencial para mantener los huesos sanos. En los niños, la deficiencia severa puede causar la malformación ósea conocida comúnmente como raquitismo [19]. La deficiencia de vitamina D provoca debilidad muscular que, en la tercera edad, aumenta el riesgo de caídas [20], así como, es una causa común de hiperparatiroidismo secundario [21, 22] como consecuencia de un aumento de las concentraciones de PTH [23]. Las concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D se asocian además a una menor densidad mineral ósea [19]. Su insuficiencia se ha relacionado con diabetes, diferentes formas de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes,

enfermedades respiratorias y la inmunidad innata [24]. Debido a la absorción deficiente de vitamina D y K, es probable que los pacientes con insuficiencia exocrina desarrollen una densidad mineral ósea disminuida, lo que da como resultado osteopenia o incluso osteoporosis [25, 26, 27, 28, 29].

Generalmente el grado de malnutrición de la IPE se correlaciona con el riesgo de complicaciones y mayor mortalidad, a pesar de que existen pocos estudios en este ámbito [30].

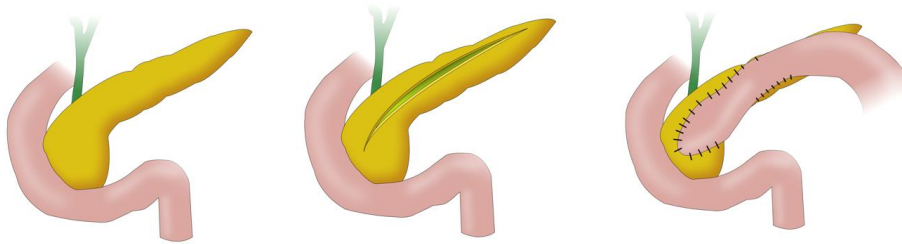
Deficiencias en micro y macronutrientes, así como otros tipos de déficits se han demostrado en pacientes con IPE, incluyendo vitaminas liposolubles, zinc, magnesio, calcio, tiamina y ácido fólico [31].

En algunas patologías pancreáticas, finalmente, se requerirá de una cirugía. La cirugía pancreática engloba a un gran número de intervenciones técnicamente complejas y en gran parte agresivas, que como consecuencia asocian importantes complicaciones a corto y a largo plazo. La necrosectomía, por ejemplo, se utiliza para el tratamiento de tumores y patologías benignas como la pancreatitis aguda. Por otro lado, para el tratamiento de la pancreatitis crónica, tras producirse una obstrucción del conducto pancreático principal lo que provoca un aumento de la presión intraductal e intraparenquimatosa produciendo dolor crónico refractario, se pueden realizar diferentes técnicas quirúrgicas, en función del grado de afectación, estas pueden ser derivativas, resectivas o mixtas [32].

-Técnicas derivativas: están indicadas cuando el conducto de Wirsung está dilatado más de 5mm. La intervención de Partington-Rochelle, consiste en una

pancreaticoyeyunostomía longitudinal laterolateral con preservación de páncreas distal y bazo.

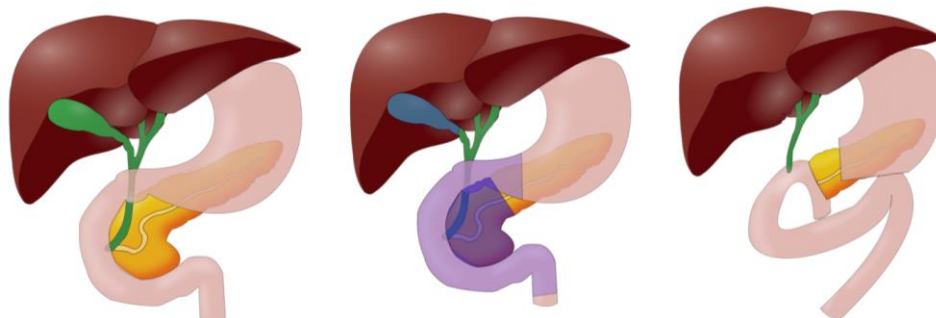
**Figura 4.** Esquema de la pancreatoyeyunostomía.



*Elaborado por el Dr. De Madaria.*

-Técnicas resectivas: como la intervención de Whipple (duodenopancreatectomía cefálica), esta se trata de la resección en monobloque de la cabeza del páncreas, el marco duodenal, con o sin la región antropilórica, y la porción distal de la vía biliar principal (conducto colédoco); o sus distintas modificaciones (duodenopancreatectomía con preservación del píloro).

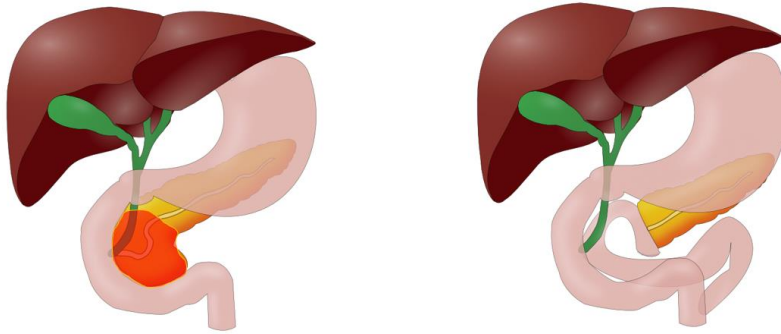
**Figura 5.** Esquema de la duodenopancreatectomía cefálica.



*Elaborado por el Dr. De Madaria.*

-Técnicas mixtas: la intervención de Beger, se trata de la resección de cabeza pancreática con preservación duodenal.

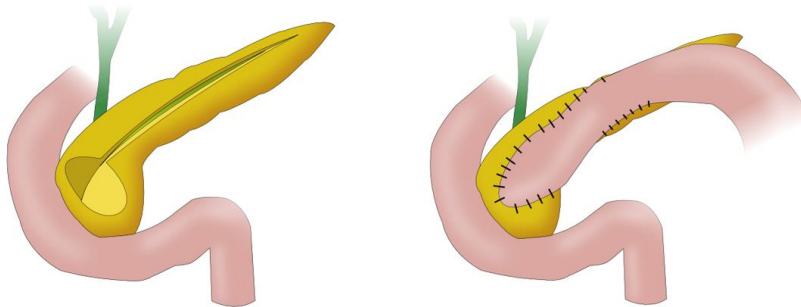
**Figura 6.** Esquema de la intervención de Beger.



*Elaborado por el Dr. De Madaria.*

La intervención de Frey, consiste en la combinación de la resección local del parénquima pancreático de la cabeza conservando el duodeno, con el drenaje del conducto pancreático principal a lo largo del cuerpo y la cola. La resección de la cabeza se realiza en forma parcial, conservando un margen de tejido pancreático de aproximadamente 1 cm sobre el marco duodenal y la vena porta. A la cavidad resultante en la cabeza se la comunica con el conducto pancreático principal del cuerpo y cola, previamente destechado, transformándolo en una estructura única [33].

**Figura 7.** Esquema de la intervención de Frey.



*Elaborado por el Dr. De Madaria.*

La IPE tras la cirugía se produce cuando no existe una estimulación de las secreciones biliopancreáticas y la mezcla de las partículas de nutrientes con las enzimas pancreáticas debido a la eliminación de estructuras que son necesarias para una digestión normal [34, 35, 36]. Este procedimiento conduce a una asincronía entre el vaciamiento gástrico de nutrientes y la secreción biliopancreática por diversas razones: (i) la pérdida de los reflejos antrofundíco y duodenofundíco que dificulta la acomodación de los nutrientes en la cavidad gástrica; (ii) la ausencia de estimulación pancreática mediada neuralmente; (iii) la pérdida de la capacidad de trituración de alimentos que resulta en partículas grandes de nutrientes que no se pueden mezclar adecuadamente con las secreciones biliares y pancreáticas y, por lo tanto, son difíciles de absorber por el intestino; y (iv) la resección del duodeno que evita la liberación de colecistoquinina [32], y en consecuencia hay una reducción de la estimulación pancreática hormonal postprandial.

Por otro lado, basándonos en estudios anteriores, podemos afirmar que la prevalencia de IPE secundaria a cirugía varía en función del tipo de intervención, la enfermedad subyacente que la origine [37, 38], la extensión de la resección [39], la reducción de la estimulación postprandial [40,41], la reconstrucción anatómica y el sufrimiento del tejido, variando desde un 64-100% de los casos, en pacientes con carcinomas malignos de páncreas intervenidos con duodenopancreatectomía cefálica [38, 42, 43, 44], a un 10% en los casos, en pacientes con patologías benignas e intervenidas de resección central del páncreas [45].

#### IV. Diagnóstico de IPE

La esteatorrea, definida como la excreción de más de siete gramos de grasa por día en las heces, aparece cuando la secreción de enzimas pancreáticas disminuye por debajo del 10% [46]. La excreción de grasa fecal y particularmente el coeficiente de absorción de grasas (CAG) son el patrón de oro para diagnosticar la IPE, consiste en medir grasa en heces y, conociendo la dieta consumida por el paciente, calcular mediante una fórmula la grasa absorbida [47]. Desafortunadamente, la medición de la grasa fecal en heces no es fácil de determinar, ya que debe medirse la cantidad de grasa dietética y es difícil de controlar esta cantidad de grasa consumida por el paciente, especialmente en pacientes alcohólicos. Otra limitación es que es una técnica engorrosa, que conlleva consumir una dieta estándar durante cinco días consecutivos y recoger muestras de heces de los últimos tres días [48]. Estos problemas justifican la

necesidad de validar otros métodos de prueba indirectos para el diagnóstico de IPE, más útiles en la práctica clínica.

La Elastasa pancreática 1 o elastasa fecal 1 (EF-1) es una enzima específica del páncreas humano. Esta tiene un peso molecular de 28 kDa, con una elevada afinidad por el grupo carboxilo de alanina, valina y leucina, y es muy estable al atravesar el tracto gastrointestinal [48]. Esta se encuentra en heces 5-6 veces más que en los jugos pancreáticos, es por ello, que se utiliza como indicador de la función exocrina del páncreas [48]. Su determinación es sencilla y poco molesta, consiste en la medición de dicha enzima en una muestra puntual de heces. Presenta diversas ventajas, no se ve afectada por la PERT (Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas), no es invasiva y no requiere que los pacientes hagan una dieta especial. Múltiples estudios han evaluado su utilidad para el diagnóstico de IPE en pancreatitis crónica [48]. Sin embargo, la elastasa fecal podría tener un bajo valor predictivo positivo para esteatorrea, en general [48] y en el contexto de cirugía pancreática [48]. Además, la EF-1 no detectaría la incoordinación entre el paso de comida y la mezcla con las secreciones biliopancreáticas, ya que en algunos pacientes tras la cirugía pancreática se produce una disrupción del tubo digestivo.

Los pacientes con IPE presentan valores más bajos de EF-1 que la población general, se considera que valores inferiores a 100  $\mu\text{g/g}$  indican IPE grave, y valores superiores a 200  $\mu\text{g/g}$  se consideran normales [49]. Se han correlacionado los valores de EF-1 con los de otras pruebas de medición de la función pancreática como el test de secretina-colecistoquinina o la de secretina-ceruleína. Aunque estas pruebas se han considerado clásicamente como el

patrón oro de IPE, son invasivas, consumen mucho tiempo para el paciente y para el personal sanitario, no están estandarizadas y son costosas [47]. En el pasado se utilizaba también la quimiotripsina para el diagnóstico, pero esta requiere de 3 muestras fecales distintas, tras una dieta especial porque detectaba quimotripsina de origen animal, mientras que para la medición de la EF-1 solo se precisa de una muestra y solo detecta elastasa humana. Además, la EF-1 presenta mayor sensibilidad y especificidad que el análisis de la quimiotripsina, por lo que esta última se ha abandonado [46].

Finalmente, el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -MTBT), en contraste con otros test, parece ser más preciso. Este refleja la actividad intestinal de las enzimas pancreáticas en condiciones fisiológicas, pero no detecta la secreción enzimática [50]. Se trata de administrar triglicéridos marcados con  $^{13}\text{C}$ , un isótopo no radioactivo del carbono. Si existe una adecuada función exocrina, las enzimas pancreáticas metabolizarán los ácidos grasos marcados y se formará  $^{13}\text{CO}_2$  que se mide por espectrometría de masas en el aire espirado [51]. Por tanto, en el caso de IPE, la cantidad de  $\text{CO}_2$  marcado en el aliento es baja. El  $^{13}\text{C}$ -MTBT es fácilmente aplicable, y su utilidad no está limitada al diagnóstico, sino que puede emplearse para controlar la eficacia del tratamiento con enzimas pancreáticas [52]. Presenta los inconvenientes de que es un test costoso, con pocos estudios que valoren esta técnica.

En un estudio comparativo previo en pacientes con pancreatitis crónica, nuestros resultados respaldaron el uso de EF-1 sobre el  $^{13}\text{C}$ -MTBT para el diagnóstico de IPE [52]. Ambas pruebas ofrecieron un rendimiento diagnóstico similar, pero la EF-1 es más sencilla de determinar, requiere menos tiempo y recursos y es

menos incómodo para el paciente. Pero, no está bien establecido el rendimiento de estas dos pruebas en el diagnóstico de IPE después de la cirugía pancreática. [53]

## V. Tratamiento de IPE

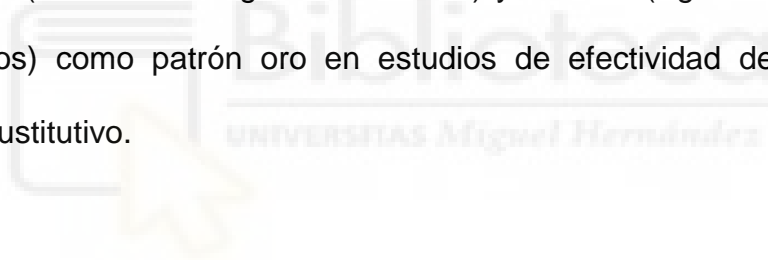
El tratamiento de la IPE se basa en la terapia de reemplazo enzimático o PERT. Esta está indicada cuando el paciente tiene una esteatorrea clínicamente evidente o cuando presenta otros déficits. Sin embargo, la mayoría de los pancreatólogos recomienda que un test de función pancreática positivo vaya acompañado de síntomas clínicos de IPE, pérdida de peso o signos de laboratorio de desnutrición antes de iniciar la PERT [54]. Los consejos dietéticos proporcionados con respecto a la dieta y la administración de PERT incluyen consumir comidas pequeñas pero frecuentes de alto contenido energético, tragar las cápsulas enteras sin masticar y distribuir las enzimas y esparcirlas uniformemente tanto en las comidas como en las bebidas [54].



# JUSTIFICACIÓN



La IPE se asocia a síntomas digestivos y a malnutrición, y existe un tratamiento enzimático sustitutivo muy efectivo, pero el diagnóstico de esta complicación es un reto. La elastasa fecal es fácil de determinar y barata pero no presenta una relación lineal con la esteatorrea, y podría infraestimar la IPE en cirugía al no detectar la incoordinación entre el paso de comida y las secreciones biliopancreáticas de forma que, al no mezclarse efectivamente, haya IPE en presencia de secreción enzimática normal. El test de  $^{13}\text{C}$ -MTBT, a pesar de ser más caro y requerir más tiempo y recursos en su realización, detecta el proceso digestivo, pudiendo así ser más preciso en discriminar a los pacientes con IPE. Como patrón oro, se precisa la medición del CAG, considerado por organismos como la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) como patrón oro en estudios de efectividad de tratamiento enzimático sustitutivo.





# HIPÓTESIS



### Hipótesis nula

La EF-1 y el  $^{13}\text{C}$ -MTBT tienen la misma precisión diagnóstica en la detección de la IPE, en pacientes sometidos a cirugía pancreática.

### Hipótesis alternativa

El  $^{13}\text{C}$ -MTBT es más preciso que la EF-1 en el diagnóstico de la IPE, en pacientes sometidos a cirugía pancreática.





# OBJETIVOS



### Objetivo primario

Determinar la precisión diagnóstica de EF-1 y  $^{13}\text{C}$ -MTBT para identificar IPE, utilizando CAG como patrón oro, en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía pancreática.

### Objetivos secundarios

- Valorar cómo se correlacionan los parámetros nutricionales (vitaminas liposolubles, hemoglobina, albúmina, prealbúmina e índice de Conut) con la presencia de IPE, realizando así una evaluación del estado nutricional de estos pacientes.
- Establecer puntos de corte óptimos para la EF-1 y el  $^{13}\text{C}$ -MTBT en el diagnóstico de IPE tras cirugía pancreática.



# MATERIAL Y MÉTODOS



## 1. Diseño

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal de pacientes sometidos a cirugía de páncreas entre febrero de 2016 y septiembre de 2023 en dos centros públicos españoles de tercer nivel (Alicante y Bilbao).

## 2. Ámbito del estudio

Los pacientes alicantinos se reclutaron en el seno de la unidad bilipancreática (servicios de aparato digestivo y de cirugía general) del Hospital General Universitario Dr. Balmis. Un dietista del servicio de Endocrinología fue el encargado de elaborar la dieta de 100g de grasas que tomaron los pacientes. Las investigaciones se realizaron en el seno del servicio de análisis clínicos, y en el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) con la participación del Laboratorio de Apoyo a la Investigación (LAI), una plataforma de ISABIAL. En el Hospital de Cruces de Bilbao los pacientes se reclutaron por los servicios de Cirugía general y Digestiva y las pruebas se realizaron por el servicio de análisis clínicos. El Instituto de apoyo a la investigación en Bilbao es Biocruces.

## 3. Criterios de inclusión

Aquellos pacientes intervenidos de cirugía pancreática, en el hospital Dr. Balmis de Alicante y en el Hospital de Cruces.

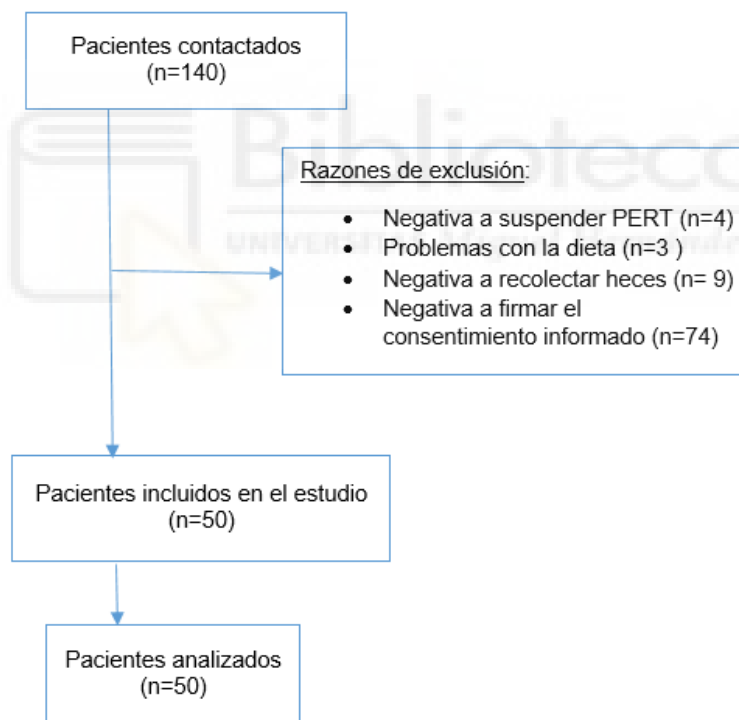
#### 4. Criterios de exclusión

Aquellos pacientes intervenidos de resección ileal.

#### 5. Pacientes

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes (Figura 8).

**Figura 8.** Reclutamiento de pacientes y causas de exclusión de los mismos.



#### 6. Aspectos éticos

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 ningún riesgo innecesario a los sujetos participantes. Se solicitó

la aprobación de este proyecto por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, obteniéndose el número de referencia: PI 2016-08. El estudio se aprobó por el CEIm en la fecha 30/03/2016.

Todos los sujetos participantes accedieron a los detalles e implicaciones del estudio mediante una hoja de información al paciente para comprender las características del mismo y procedieron a firmar el consentimiento informado.

Todos los datos se han anonimizado una vez acabada la obtención de datos, respetándose la confidencialidad de los sujetos participantes en los documentos según Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

## 7. Variables del estudio

### **7.1. Variables demográficas**

Sexo, edad.

### **7.2. Variables clínicas**

-Patología pancreática de base:

a) Tumores sólidos (adenocarcinoma de páncreas, colédoco o ampolla; neoplasia neuroendocrina).

b) Tumores quísticos (tumor mucinoso papilar intraductal, adenoma seroso, adenoma mucinoso).

c) Patología inflamatoria (pancreatitis aguda, pancreatitis crónica).

-Tipo de cirugía: pancreatectomía distal, necrosectomía, cistogastrostomía, pancreatoduodenectomía cefálica, pancreatoyeyunostomía latero-lateral y enucleación.

-Extensión de la resección pancreática: mayor (es decir, pancreatoduodenectomía), intermedia (es decir, resección pancreática distal) o ninguna.

### **7.3. Parámetros de laboratorio**

Hemoglobina, linfocitos, albúmina, prealbúmina, colesterol, índice de Conut, vitamina A, 25-OH vitamina D, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, elastasa fecal-1, coeficiente de absorción de grasas, excreción de grasas en heces, test de aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .

### **7.4. Variables antropométricas**

Peso, talla, IMC.

La recogida de datos clínicos se realizó por los investigadores de los servicios de aparato digestivo de ambos centros de forma prospectiva. Los datos de laboratorio se obtuvieron por el personal de análisis clínicos de ambos centros.

**Tabla 3.** Parámetros bioquímicos y variables clínicas.

<b>Variab</b> les	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>	<b>Unidades</b>
<b>Sexo al nacimiento</b>	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer	
<b>Edad</b>	Cuantitativa		años
<b>Patología pancreática de base</b>	Cualitativa no dicotómica	<p><b>-Tumores sólidos:</b> adenocarcinoma de páncreas colédoco o ampolla neoplasia.</p> <p><b>-Tumores quísticos:</b> tumor mucinoso papilar intraductal adenoma seroso adenoma mucinoso.</p> <p><b>- Patología inflamatoria:</b> pancreatitis aguda pancreatitis crónica</p>	
<b>Tipo de cirugía</b>	Cualitativa no dicotómica	<p>- Pancreatectomía distal</p> <p>- Necrosectomía</p> <p>- Cistogastrotomía</p> <p>- pancratoduodenectomía</p> <p>- pancreato-yeyunostomía lateral - enucleación</p>	
<b>Extensión de la resección pancreática</b>	Cualitativa no dicotómica	Mayor Intermedio Ninguno	
<b>Peso</b>	Cuantitativa		kg
<b>Talla</b>	Cuantitativa		cm
<b>IMC</b>	Cuantitativa		Kg/m <sup>2</sup>
<b>Hemoglobina</b>	Cuantitativa		g/dL
<b>Linfocitos</b>	Cuantitativa		10 <sup>3</sup> /μL
<b>Albúmina</b>	Cuantitativa		mg/dL
<b>Prealbúmina</b>	Cuantitativa		mg/dL
<b>Colesterol</b>	Cuantitativa		mg/dL
<b>Índice de Conut</b>	Cualitativa no dicotómica	0,1,2,3,4	
<b>Vitamina A</b>	Cuantitativa		mg/L
<b>25-OH vitamina D</b>	Cuantitativa		ng/mL

<b>Variables</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>	<b>Unidades</b>
<b>Vitamina E</b>	Cuantitativa		mg/L
<b>Ácido fólico</b>	Cuantitativa		ng/mL
<b>Vitamina B12</b>	Cuantitativa		pg/mL
<b>Pérdida de peso últimos 6 meses</b>	Cualitativa dicotómica	Sí/No	
<b>Elastasa fecal</b>	Cuantitativa		µg/g
<b>Coefficiente de absorción de grasas</b>	Cualitativa dicotómica	Patológico/no patológico	
<b>Excreción media de grasa fecal</b>	Cuantitativa		g
<b>Test del Aliento de triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C</b>	Cuantitativa		%

## 8. Métodos

### 8.1 *Parámetros bioquímicos*

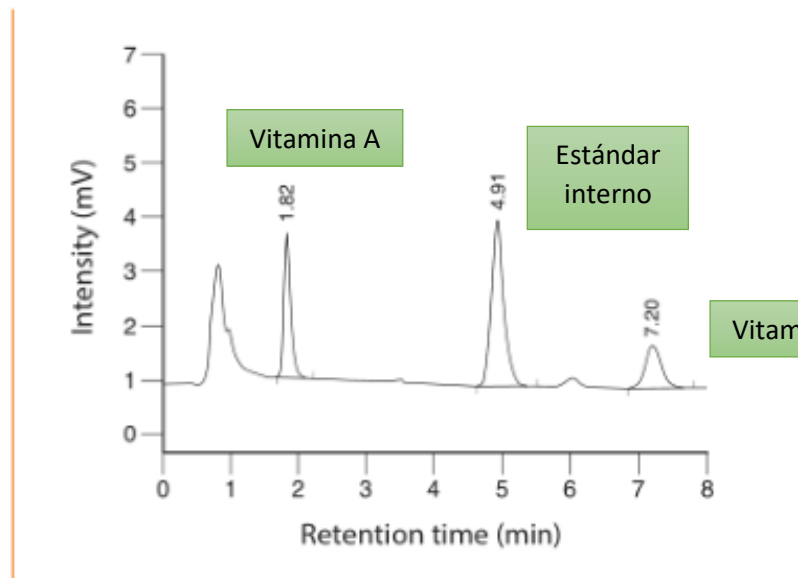
La hemoglobina se determinó mediante una técnica colorimétrica, en la que el laurilsulfato sódico (SLS) sin cianuro produce la hemólisis de los eritrocitos. Posteriormente, la emisión se mide con un fotosensor, y es inversamente proporcional a la concentración de hemoglobina de la muestra.

Los linfocitos se midieron por citometría de flujo, cuyo mecanismo se basa en una tinción de las células con un fluorocromo, y posteriormente, son alineadas para que pasen por la célula de flujo del citómetro y sean interceptadas por el haz de luz del láser. Tanto la hemoglobina como los linfocitos se midieron en el hematímetro Sysmex XN-9000 (Roche Diagnostics).

Los valores de 25-OH vitamina D, ácido fólico y vitamina B12 se midieron mediante un inmunoensayo electroquimioluminiscente. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración a 2 puntos y una curva máster, en el autoanalizador Cobas® e801 (Roche Diagnostics).

Los valores de las vitaminas A y E, se determinaron en plasma mediante un HPLC (cromatografía líquida) acoplado a un detector fotométrico. Los analitos se detectan con un detector UV y, utilizando el método de estándar interno, se evalúan cuantitativamente posteriormente a la calibración. El tratamiento previo de precipitación de la muestra garantiza extractos altamente purificados y, por lo tanto, permite una cromatograma casi sin picos adicionales que los de los analitos y el interno estándar (Figura 9).

**Figura 9.** Cromatograma vitamina A y E en plasma.



Por otro lado, el colesterol se determinó en el autoanalizador Cobas c702 (Roche Diagnostics) mediante una prueba cinética colorimétrica basada en la reacción de Trinder.

El ensayo de albúmina se basa en la unión específica de verde de bromocresol con albumina para producir un complejo coloreado. La absorbancia del complejo a 628 nm es directamente proporcional a la concentración de albumina presente en la muestra. La determinación de prealbúmina es por análisis inmunoturbidimétrico en el que se realiza una medición de la turbidez creciente en la muestra causada por la formación de inmunocomplejos insolubles cuando se añade a la muestra el anticuerpo frente a la prealbúmina, ambas técnicas se realizaron en un autoanalizador Cobas® c702 (Roche Diagnostics).

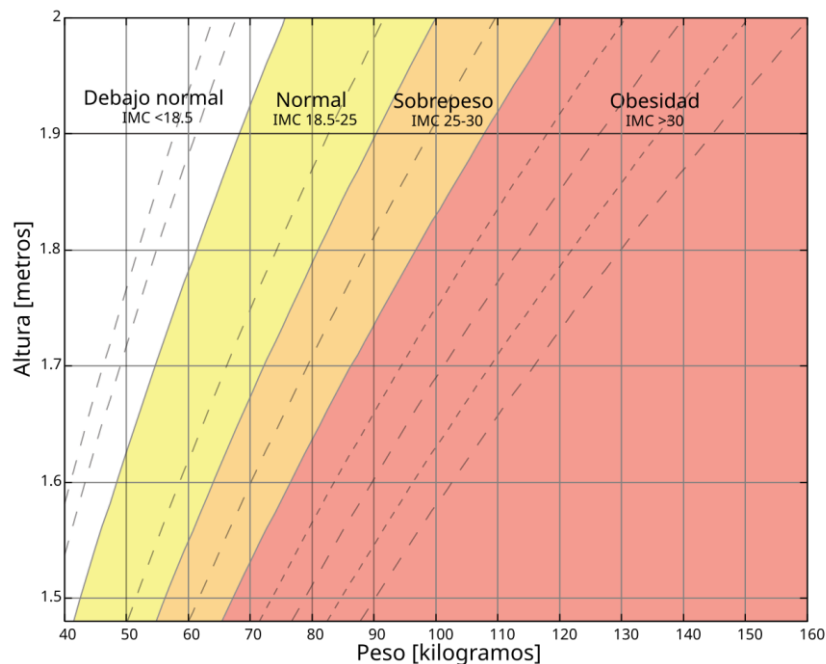
En cuanto al índice de masa corporal (IMC) se trata de una razón matemática que asocia la masa (peso) y la talla de un individuo. Se utiliza para el cálculo del sobrepeso y la obesidad. El IMC es un criterio ampliamente aceptado pero no es exacto. Clasifica a las personas en infrapeso, peso normal, sobrepeso y obesidad, basándose en la altura del individuo y su masa. No tiene en cuenta la edad, el sexo, el porcentaje de grasa corporal o la masa muscular.

El IMC se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{altura (m)}^2}$$

Según el valor del IMC, se considera: bajo peso por debajo de 18,5 Kg/m<sup>2</sup>, peso normal: de 18,5 a 25, sobrepeso: de 25 a 30, obesidad: más de 30.2 [55].

**Figura 10.** Gráfico de clasificación del índice de masa corporal.



Extraído de [https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%8Dndice\\_de\\_masa\\_corporal](https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%8Dndice_de_masa_corporal).

## 8.2 Pruebas de función pancreática exocrina

### Coeficiente de absorción de grasas

Los pacientes que tomaban PERT suspendieron el tratamiento al menos siete días antes de comenzar la dieta. El dietista proporcionó a los pacientes una dieta diaria que contenía 100 g de grasa (figura 11). Los pacientes siguieron la dieta durante cinco días y recogieron las heces de los últimos tres días.

**Figura 11.** Dieta para pacientes con 100g de grasa.

#### DIETA DE 2000 KCAL CON 100G DE GRASA

(2,007kcal---101 gr de grasa)

<b>DESAYUNO:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un vaso de leche desnatada (200ml) o 2 yogures desnatados + 2 tostadas (45g) o 6 galletas María (45g) + mantequilla (10g) + media pieza de fruta.</li> <li>2. Un vaso de leche desnatada (200ml) o 2 yogures desnatados + pan (60g) + 1 charade de aceite + media pieza de fruta.</li> </ol>
<b>ALMUERZO - MERIENDA:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pan (40g) + fiambre de pavo (20g) + 1 cucharadas de aceite.</li> </ol>
<b>COMIDA:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arroz blanco (45g) con salsa de tomate casera + filete de ternera a la plancha (100g) cocinado con 2 cucharadas de aceite + una pieza de fruta.</li> <li>2. Menestra de verduras (300g) con patata (100g) + mero a la plancha (150g) cocinado con 2 cucharadas de aceite + pan (20g) + una pieza de fruta.</li> <li>3. Pasta (45g) con salsa de tomate casera + carne picada (100g) y champiñones cocinados con 2 cucharadas de aceite + una pieza de fruta.</li> <li>4. Judías verdes (300g) con patata (100g) + pechuga de pollo a la plancha (100g) cocinados co 2 cucharadas de aceite + pan (20g) + una pieza de fruta.</li> <li>5. Lentejas (40g) guisadas con patata (50g) + lenguado (150g) y champiñones (300g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + una pieza de fruta.</li> </ol>
<b>CENA:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gazpacho (300g de verduras) con pan (20g) + pescado blanco a la plancha (150g) cocinados co 2 cucharadas de aceite + patata hervida (100g) + una pieza de fruta.</li> <li>2. Puré de calabacín (300g) con patata (100g) + filete de pavo a la plancha (100g) cocinados co 2 cucharadas de aceite + pan (20g) + una pieza de fruta.</li> <li>3. Ensalada de pasta (45g) y (300g de verduras) + sardinas a la plancha (150g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + una pieza de fruta.</li> <li>4. Pisto de verduras ( 300g) con patata (100g) + tortilla de un huevo con jamón de york (40g) cocinados con 2 cucharadas de aceite + pan (20g) + una pieza de fruta.</li> <li>5. Hervido de patata (100g) con zanahoria (75g) y judías verdes (150g) + atún de lata (1) con 2 cucharadas de aceite + pan (20g) + una pieza de fruta.</li> </ol>

La excreción diaria de grasa fecal se midió en muestras de heces homogeneizadas, mediante análisis de reflectancia en el infrarrojo cercano (NIRA). Este método está basado en el análisis de la radiación del espectro infrarrojo cercano al espectro visible reflejado por la superficie del material a estudio. Los picos específicos para cada componente, en este caso las grasas, se relacionó la altura con su concentración mediante un análisis de regresión multilineal computarizado. Los datos de la concentración de grasa total se derivaron utilizando una ecuación que tiene en cuenta la reflectancia del analito en varias longitudes de onda, las características de los filtros de absorbancia utilizados para la medición y un factor de corrección por sesgo. En la práctica, se coloca una pequeña cantidad de heces en un pequeño recipiente de plástico y se cubre con un portaobjetos de vidrio para nivelar la superficie. Luego, el recipiente se inserta en el instrumento para la lectura de los resultados [56].

El CAG (%) se calculó de la siguiente manera:  $100 \times [(ingesta\ media\ diaria\ de\ grasa - media\ diaria\ de\ grasa\ en\ las\ heces) / ingesta\ media\ diaria\ de\ grasa]$  [10].

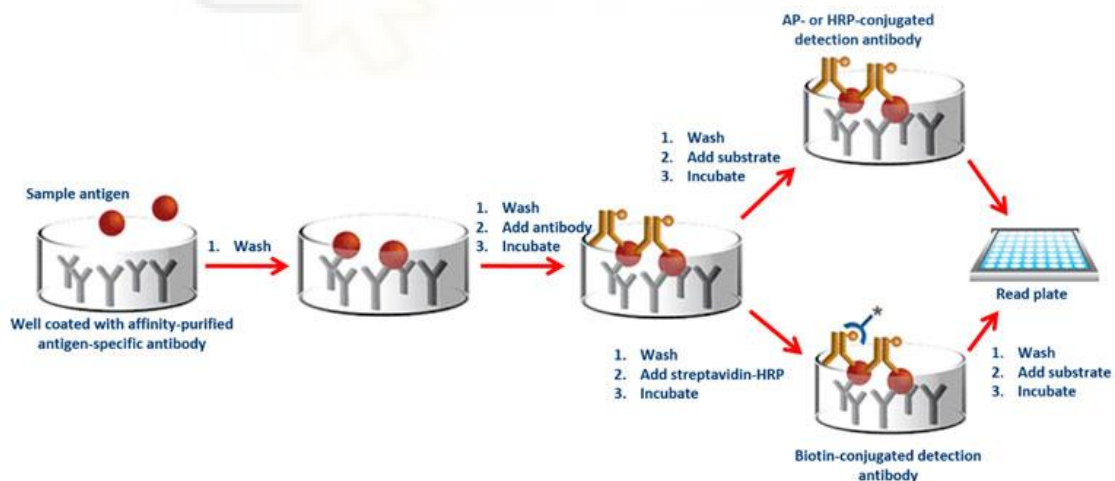
IPE se definió como CAG inferior al 93%.

### *Elastasa fecal-1*

La prueba se realizó en una muestra aleatoria de heces sólidas o semisólidas. En las muestras de heces líquidas se analizaron 16  $\mu$ L mediante una micropipeta. Se utilizó un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (ScheBo®, BioTech AG, Giessen, Alemania), que utiliza dos anticuerpos monoclonales para la captura y detección de la EF-1, para ello, primeramente, la EF-1 se extrae de las muestras fecales con un tampón. En la microplaca hay

ligado un anticuerpo monoclonal que sólo reconoce la elastasa-1 pancreática humana. La EF-1 procedente de muestras y estándares se une al anticuerpo y se inmoviliza en la microplaca. Posteriormente, se añade a la reacción un anticuerpo monoclonal marcado con biotina que reconoce la EF-1 y se incuba. El conjugado no enlazado se acaba eliminando con otros ciclos de lavado, después, el conjugado de la peroxidasa y estreptavidina se une a la biotina, la ABTS™ peroxidasa pasa a color verde oscuro, finalmente, la concentración de ABTS™ oxidada es determinada fotométricamente. La señal luminosa es proporcional a la concentración de EF-1 presente en las muestras (Figura 12).

**Figura 12:** Técnica realización del ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas.



Extraído de <https://www.enzo.com/note/what-are-the-differences-between-elisa-assay-types/>

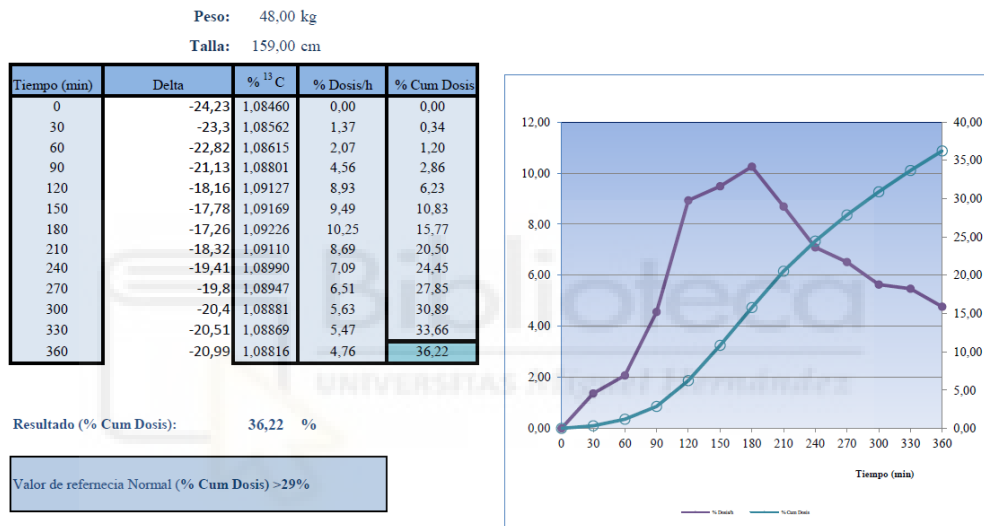
El límite de detección es 15  $\mu\text{g}$  EF-1/g heces y una Se (sensibilidad) y Sp (especificidad) del 93%. Un valor de EF-1  $<100$   $\mu\text{g/g}$  se considera IPE grave, mientras que un nivel de 100 a 200  $\mu\text{g/g}$  suele considerarse IPE leve [57].

### *Test de aliento con triglicéridos mixtos marcados con $^{13}\text{C}$*

El  $^{13}\text{C}$ -MTBT es un índice que mide la actividad de la lipasa en la luz intestinal detectando el carbono marcado liberado por la digestión y absorción de grasas [51, 52]. El  $^{13}\text{C}$ -MTBT es inocuo al tratarse de un triglicérido (trioleína) con su hidrógeno marcado por un isótopo sin emisión de partículas radioactivas (se determina por espectrofotometría de masas) ni efectos farmacológicos. Para ello, los pacientes durante 48h antes de la realización del test no tomaron alimentos ricos en  $^{13}\text{C}$ , como brócoli o maíz, así como no fumaron durante la noche anterior ni durante la realización del test. Tras un ayuno nocturno, mínimo de 8 h, se administraron  $^{13}\text{C}$ -triglicéridos (250 mg) por vía oral mezclados con una comida sólida estándar que contenía mantequilla untada sobre dos rebanadas de pan blanco tostado (16 g de grasa, 40 g de pan, 200 ml de agua) [57, 58]. Durante la prueba los pacientes no realizaron actividad física. En el caso de aquellos pacientes que tuvieran sensación de náuseas, se les administró 10 mg de metoclopramida antes de la ingesta de la comida de la prueba. Se recogieron muestras de aliento, mediante un tubo flexible, antes de la ingestión de la comida (basal) y en intervalos de 30 minutos durante 6 horas y se almacenaron en tubos. Para su análisis se requieren los datos demográficos del paciente: fecha de nacimiento, altura, peso y sexo.

La relación  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  se midió por espectrofotometría de gases acoplado a un detector de espectrometría de masas de relaciones isotópicas en cada muestra de aliento (Pancreo-kit®, Isomed Pharma, Madrid, España). El resultado de la prueba fue la tasa de recuperación acumulativa de  $^{13}\text{CO}_2$  durante las 6 horas. Generalmente se utiliza un punto de corte del 29% [46, 56].

**Figura 13.** Informe resultados test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .



## 9. Evaluación del estado nutricional

Para evaluar el estado nutricional utilizamos el índice de CONUT, una herramienta sencilla basada en datos de laboratorio fácilmente disponibles (albúmina sérica, colesterol total y recuento total de linfocitos), que se correlaciona bien con pruebas de evaluación nutricional más completas. Se ha utilizado para cuantificar objetivamente el estado nutricional en pacientes con diversas afecciones benignas y malignas, así como para predecir el riesgo de fístula pancreática posoperatoria después de una pancreatoduodenectomía [59].

**Tabla 4:** Evaluación del grado de desnutrición según índice de Conut.

Parámetros	Grado malnutrición			
	Normal	Ligero	Moderado	Severo
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3,5-4,5	3,0-3,49	2,5-2,9	<2,5
<b>Puntuación</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
<i>Linfocitos totales/mL</i>	> 1600	1200-1599	800-1199	<800
<b>Puntuación</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	>180	140-180	100-139	<100
<b>Puntuación</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Puntuación total</b>	<b>0-1</b>	<b>2-4</b>	<b>5-8</b>	<b>9-12</b>

#### 10. Métodos estadísticos

Se realizó un análisis descriptivo: las variables cuantitativas se informan como mediana y rango intercuartilico (RIQ), las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas (%). Las diferencias entre grupos de pacientes se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en caso necesario, para datos categóricos, la prueba *t* de Student para datos cuantitativos con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para datos cuantitativos no paramétricos. Para comparaciones múltiples de datos no paramétricos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. El rendimiento diagnóstico para EF-1 y <sup>13</sup>C-MTBT se calculó utilizando CAG como patrón oro. La bondad de ajuste se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow [57] y el poder discriminatorio mediante el área bajo la curva característica operativa del

receptor (AUC). La comparación entre el AUC de ambos test se realizó según la técnica de Hanley y McNeil [60].

Se seleccionaron puntos de corte óptimos según el método de Youden. La relación de dependencia entre las pruebas se examinó mediante un análisis de contingencia. Se calculó la sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para EF-1 y  $^{13}\text{C}$ -MTBT. Los valores de  $p$  inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con RStudio, versión 1.2.5001 (Desarrollo integrado para R. RStudio, Inc., Boston, MA, EE. UU).





# RESULTADOS



Se contactó a un total de 140 pacientes sometidos a cirugía pancreática durante el período del estudio, procedentes de 4 departamentos de salud de la Comunidad Valenciana, y 4 pacientes que fueron intervenidos en el Hospital Universitario de Cruces en Bilbao. De estos, se excluyeron 90 pacientes. Las razones de exclusión fueron negativa a suspender la terapia de remplazo de enzimas pancreáticas (PERT) (n=4), problemas con la dieta (n=3), negativa a recolectar heces (n=9) y negativa a firmar el consentimiento informado (n=74). La gran mayoría no quisieron firmar el consentimiento informado por diversas razones: falta de disponibilidad de tiempo para acudir durante una media de 7 h al hospital para realizarse las pruebas, negativa a reintroducir las grasas en la dieta, necesarias para la realización del <sup>13</sup>C-MTBT o aparición de otra enfermedad y/o neoplasia concomitante, entre otras. Finalmente, se incluyeron en el estudio 50 pacientes.

### 1. Características demográficas y clínicas según el coeficiente de absorción de grasas.

Las características demográficas y clínicas según el CAG se muestran en la Tabla 5. Se detectó IPE en 26 pacientes (52%). La edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el diagnóstico, el tipo de procedimiento quirúrgico y la extensión de la resección pancreática fueron similares en ambos grupos. Los pacientes con IPE presentaron menor EF-1 en heces ( $p = 0,006$ ). El <sup>13</sup>C-MTBT fue menor en pacientes con IPE, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Cabe destacar que la concentración plasmática de 25-OH vitamina D fue menor en pacientes con IPE ( $p = 0,004$ ). No hubo diferencias

estadísticamente significativas en los demás parámetros nutricionales examinados.

**Tabla 5.** Características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados según el grado de malabsorción en función del coeficiente de absorción de grasas.

	<b>Coeficiente de absorción de grasas <math>\geq 93\%</math></b> n = 24	<b>Coeficiente de absorción de grasas <math>&lt; 93\%</math></b> n = 26	<b>valor p</b>
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	63,5 (54,0 – 69,2)	62,0 (56,0 – 68,8)	0,98
<b>Sexo, n (%)</b>			0,74
<b>Masculino</b>	15 (62,5)	14 (53,8)	
<b>Femenino</b>	9 (37,5)	12 (46,2)	
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>, mediana (RIQ)</b>	25,0 (22,4 – 27,5)	23,6 (22,2 – 25,4)	0,30
<b>Diagnóstico n (%)</b>			0,20
<b>Adenocarcinoma ductal pancreático</b>	5 (20,8)	10 (38,5)	
<b>Cáncer periampular</b>	0	2 (7,7)	
<b>Tumor neuroendocrino</b>	4 (16,7)	6 (23,1)	
<b>Neoplasia mucinosa papilar intraductal</b>	3 (12,5)	3 (11,5)	
<b>Adenoma quístico mucinoso</b>	0	1 (3,8)	
<b>Adenoma quístico seroso</b>	1 (4,2)	0	
<b>Pancreatitis crónica</b>	8 (33,3)	2 (7,7)	
<b>Pancreatitis aguda</b>	3 (12,5)	2 (7,7)	
<b>Procedimiento quirúrgico, n (%)</b>			0,25
<b>Pancreatoduodenectomía</b>	12 (50,0)	17 (65,4)	
<b>Pancreatectomía distal</b>	5 (20,8)	5 (19,2)	
<b>Necrosectomía</b>	3 (12,5)	0	
<b>Pancreatoyeyunostomía lateral</b>	2 (8,3)	2 (7,7)	
<b>Cistogastrostomía</b>	0	2 (7,7)	
<b>Enucleación</b>	1 (4,2)	0	

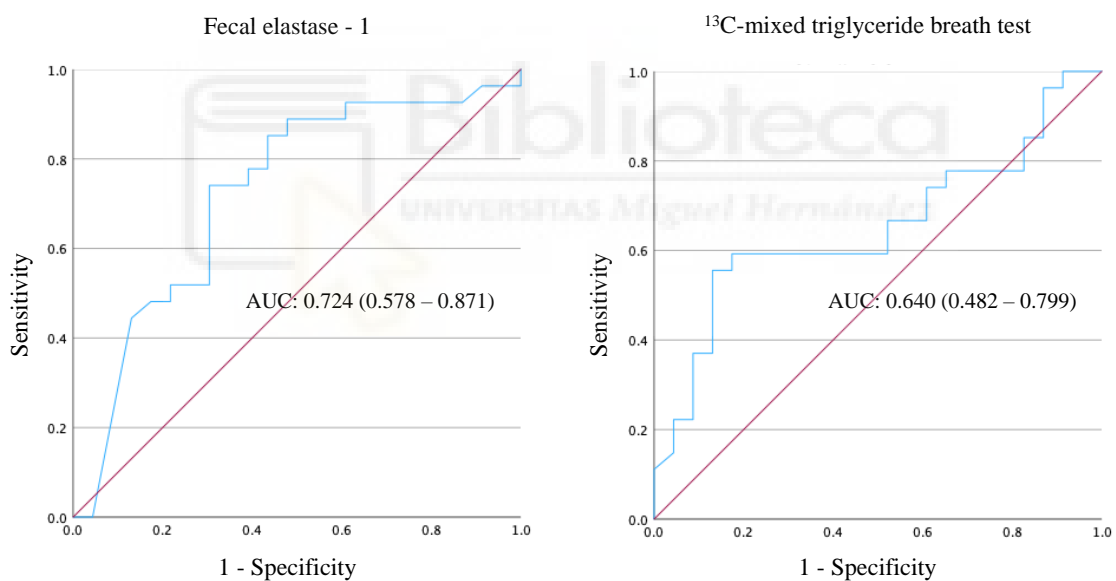
	<b>Coefficiente de absorción de grasas ≥93%</b>	<b>Coefficiente de absorción de grasas &lt; 93%</b>	<b>valor p</b>
	<b>n = 24</b>	<b>n = 26</b>	
Otro	1 (4,2)	0	
<b>Extensión resección pancreática, n (%)</b>			0,45
Mayor	12 (50,0)	17 (65,4)	
Intermedio	5 (20,8)	5 (19,2)	
Ninguno	7 (29,2)	4 (15,4)	
<b>Prueba de función pancreática, mediana (RIQ)</b>			
EF-1, µg/g	169,0 (36,5 – 343,0)	15,5 (10,0 – 103,2)	0,006
<b>Excreción media de grasa fecal, g</b>	4,0 (2,8 – 5,6)	21,5 (13,0 – 30,4)	<,001
<sup>13</sup> C-MTBT, %	34,5 (26,0 – 40,0)	21,5 (3,2 – 38,5)	0,09
<b>Datos de laboratorio, mediana (RIQ)</b>			
Colesterol, mg/dL	160 (131 – 179)	165 (128 – 184)	0,95
Albúmina, mg/dL	4,2 (4,0 – 4,4)	4,0 (3,7 – 4,3)	0,19
Prealbúmina, mg/dL	22,5 (19,9 – 27,2)	20,0 (17,5 – 25,0)	0,16
25-OH vitamina D, ng/mL	23,6 (19,6 – 32,8)	17,3 (10,2 – 21,6)	0,004
Vitamina A, ng/mL	0,5 (0,4 – 0,6)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,26
Vitamina E, ng/mL	12,6 (10,5 – 14,9)	11,1 (9,6 – 13,7)	0,29
Vitamina B12, pg/mL	441 (315 – 601)	358 (296 – 445)	0,08
Ácido fólico, ng/mL	9,4 (7,5 – 13,3)	9,0 (7,2 – 11,7)	0,73
Linfocitos, 10 <sup>3</sup> / µL	2,0 (1,8 – 2,5)	1,9 (1,5 – 2,5)	0,39
Hemoglobina, g/dL	13,2 (12,3 – 14,2)	13,5 (12,6 – 14,4)	0,97
<b>Índice CONUT, n (%)</b>			0,76
0	5 (20,8)	6 (23,1)	
1	12 (50,0)	10 (38,5)	
2	5 (20,8)	4 (15,4)	
3	1 (4,2)	2 (7,7)	
4	1 (4,2)	3 (11,5)	
5	0	1 (3,8)	

RIQ: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal. EF-1: elastasa-1 fecal. <sup>13</sup>C -MTBT: test del aliento con triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C.

## 2. Características de la Elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con $^{13}\text{C}$ .

El AUC (IC del 95 %) fue de 0,724 (0,578 – 0,871) para EF-1 y de 0,640 (0,482 – 0,799) para  $^{13}\text{C}$ -MTBT en el diagnóstico de IPE (Figura 14).

**Figura 14.** Área bajo la curva de la elastasa fecal-1 y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina.



Área bajo la curva de características operativas de recepción [AUC (intervalo de confianza del 95 %)] de la EF-1 (panel izquierdo) y el  $^{13}\text{C}$ -MTBT (panel derecho) en el diagnóstico de IPE, definida según un CAG <93%, en pacientes tras cirugía pancreática.

La comparación de las AUC de EF-1 y  $^{13}\text{C}$ -MTBT según el método de Hanley y McNeil no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,20$ ). La

sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos para los diferentes puntos de corte de EF-1 y  $^{13}\text{C}$ -MTBT se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Precisión diagnóstica de diferentes puntos de corte para la elastasa fecal-1 y el test de aliento con triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina después de una cirugía pancreática.

Prueba	Punto de corte	Se, %	Sp, %	VPP, %	VPN, %
EF-1, $\mu\text{g/g}$	< 200	0,8846	0,4583	0,6389	0,7857
	< 100	0,7308	0,6250	0,6786	0,6818
	< 65,5	0,7308	0,7083	0,7308	0,7083
$^{13}\text{C}$ -MTBT, %	< 29	0,5769	0,7083	0,6818	0,6071
	< 22,5	0,5385	0,8333	0,7778	0,6250

EF-1: elastasa-1 fecal.  $^{13}\text{C}$  -MTBT: test del aliento con triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .

Se: sensibilidad. Sp: especificidad. VPP y VPN: valores predictivos positivos y negativos.

El mejor punto de corte fue 65,5  $\mu\text{g/g}$  para EF-1 y 22,5% para  $^{13}\text{C}$ -MTBT. Según el análisis de contingencia, tanto el umbral de EF-1 de 65,5  $\mu\text{g/g}$  ( $p = 0,005$ ) como el umbral de  $^{13}\text{C}$ -MTBT del 22,5% ( $p = 0,015$ ) mostraron significación estadística para el diagnóstico de IPE (tabla 7).

**Tabla 7.** Tabla de contingencia que incluye pacientes diagnosticados con Insuficiencia pancreática exocrina según el coeficiente de absorción de grasas <93%, elastasa fecal-1 <65,5  $\mu\text{g/g}$  y el test del aliento de triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$  < 22,5%.

PRUEBA		Coeficiente de absorción de grasas <93%	
		No	Sí
EF-1 <65,5 µg/g *	No	17 (70,8%)	7 (26,9%)
	Sí	7 (29,2%)	19 (73,1%)
<sup>13</sup> C-MTBT, <22,5%**	No	20 (83,3%)	12 (46,2%)
	Sí	4 (16,7%)	14 (53,8%)

EF-1: elastasa-1 fecal. <sup>13</sup>C -MTBT: test del aliento con triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C.

\*, Chi-cuadrado = 7,9616, grado de libertad = 1, valor P = 0,0048

\*\* , Chi-cuadrado = 5,9608, grado de libertad = 1, valor P = 0,0146

### 3. Características de los pacientes según los mejores puntos de corte.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados según el mejor punto de corte de EF-1 se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados según el mejor punto de corte de elastasa fecal-1.

	Elastasa fecal-1 ≥65,5 µg/g n = 24	Elastasa fecal-1 <65,5 µg/g n = 26	valor p
Edad, mediana (RIQ)	63,5 (54,0 – 67,8)	62,0 (55,2 – 69,0)	0,98
Sexo, n (%)			0,81
Masculino	13 (54,2)	16 (61,5)	
Femenino	11 (45,8)	10 (38,5)	
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (RIQ)	25,6 (22,8 – 27,8)	23,4 (22,2 – 25,2)	0,08
Diagnóstico, n (%)			0,33
Adenocarcinoma ductal pancreático	4 (16,7)	11 (42,3)	
Cáncer periampular	1 (4,2)	1 (3,8)	
Tumor neuroendocrino	7 (29,2)	3 (11,5)	
Neoplasia mucinosa papilar intraductal	2 (8,3)	4 (15,4)	
Adenoma quístico mucinoso	0	1 (3,8)	

	<b>Elastasa fecal-1 ≥65,5 µg/g n = 24</b>	<b>Elastasa fecal-1 &lt;65,5 µg/g n = 26</b>	<b>valor p</b>
<b>Adenoma quístico seroso</b>	1 (4,2)	0	
<b>Pancreatitis crónica</b>	6 (25,0)	4 (15,4)	
<b>Pancreatitis aguda</b>	3 (12,5)	2 (7,7)	
<b>Procedimiento quirúrgico, n (%)</b>			0,001
<b>Pancreatoduodenectomía</b>	7 (29,2)	22 (84,6)	
<b>Pancreatectomía distal</b>	9 (37,5)	1 (3,8)	
<b>Necrosectomía</b>	3 (12,5)	0	
<b>Pancreatoyeyunostomía lateral</b>	3 (12,5)	1 (3,8)	
<b>Cistogastrostomía</b>	0	2 (7,7)	
<b>Enucleación</b>	1 (4,2)	0	
<b>Otro</b>	1 (4,2)	0	
<b>Extensión de la resección pancreática, n (%)</b>			<,001
<b>Mayor</b>	7 (29,2)	22 (84,6)	
<b>Intermedio</b>	9 (37,5)	1 (3,8)	
<b>Ninguno</b>	8 (33,3)	3 (11,5)	
<b>Prueba de función pancreática, mediana (RIQ)</b>			
<b>EF-1, µg/g</b>	264,5 (143,0 – 402,0)	10,0 (10,0 – 29,0)	<,001
<b>Excreción media de grasa fecal, g</b>	6,0 (3,0 – 11,6)	18,3 (6,3 – 26,7)	0,002
<b>CAG, %</b>	94,0 (88,0 – 97,0)	82,0 (73,5 – 93,8)	0,001
<b><sup>13</sup>C-MTBT, %</b>	40,0 (32,8 – 42,0)	10,0 (3,0 – 34,0)	<,001
<b>Datos de laboratorio, mediana (RIQ)</b>			
<b>Colesterol, mg/dL</b>	171 (130 – 188)	159 (130 – 175)	0,28
<b>Albúmina, mg/dL</b>	4,2 (3,8 – 4,2)	4,2 (3,9 – 4,4)	0,68
<b>Prealbúmina, mg/dL</b>	22,5 (20,0 – 26,2)	20,0 (16,2 – 25,0)	0,07
<b>25-OH vitamina D, ng/mL</b>	22,4 (17,8 – 31,4)	18,4 (10,4 – 23,0)	0,09
<b>Vitamina A, ng/mL</b>	0,5 (0,4 – 0,6)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,07
<b>Vitamina E, ng/mL</b>	13,6 (11,8 – 15,0)	10,6 (9,1 – 13,0)	0,009
<b>Vitamina B12, pg/mL</b>	440 (315 – 601)	358 (296 – 467)	0,11
<b>Ácido fólico, ng/mL</b>	8,7 (7,5 – 11,1)	9,4 (6,2 – 14,6)	0,95

	Elastasa fecal-1 ≥65,5 µg/g n = 24	Elastasa fecal-1 <65,5 µg/g n = 26	valor p
Linfocitos, 10 <sup>3</sup> / µL	2,0 (1,6 – 2,3)	2,1 (1,7 – 2,5)	0,53
Hemoglobina, g/dL	13,2 (12,9 – 14,2)	13,5 (12,0 – 14,4)	0,59
Puntuación CONUT, n (%)			0,28
0	8 (33,3)	3 (11,5)	
1	8 (33,3)	14 (53,8)	
2	5 (20,8)	4 (15,4)	
3	1 (4,2)	2 (7,7)	
4	1 (4,2)	3 (11,5)	
5	1 (4,2)	0	

RIQ: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal. EF-1: elastasa-1 fecal. <sup>13</sup>C -MTBT: test del aliento con triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C. CAG: coeficiente de absorción de grasas.

Se encontraron más pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía ( $p = 0,001$ ) y, por tanto, a una resección pancreática mayor ( $p < 0,001$ ), entre aquellos con EF-1 <65,5 µg/g. Además, los pacientes con EF-1 <65,5 µg/g tenían más grasa fecal ( $p = 0,002$ ) y menor CAG ( $p = 0,001$ ), y también presentaban valores más bajos de <sup>13</sup>C-MTBT ( $p < 0,001$ ). Los valores séricos de vitamina E fueron más bajos en pacientes con EF-1 <65,5 µg/g ( $p = 0,009$ ).

En la Tabla 9 se muestran las características de los pacientes clasificados según el mejor punto de corte de <sup>13</sup>C-MTBT. La categorización que utilizó el mejor punto de corte para <sup>13</sup>C-MTBT (22,5%) para la detección de IPE posicionó a más pacientes por encima (n=32) que por debajo (n=18) del punto de corte. El IMC fue menor en pacientes con <sup>13</sup>C-MTBT <22,5% ( $p = 0,03$ ). Se encontraron más pacientes sometidos a resección pancreática mayor ( $p = 0,03$ ) entre aquellos con <sup>13</sup>C-MTBT <22,5%. El EF-1 fue menor ( $p < 0,001$ ) y la excreción de grasa fecal

fue mayor ( $p = 0,001$ ) en pacientes con  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22,5\%$ . Asimismo, los valores de 25-OH vitamina D ( $p = 0,003$ ) y vitamina E ( $p = 0,002$ ) fueron más bajos en pacientes con  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22,5\%$ .

**Tabla 9.** Características de los pacientes clasificados según el mejor punto de corte del test de aliento con triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .

	$^{13}\text{C}$ -MTBT $\geq 22,5\%$ n = 32	$^{13}\text{C}$ -MTBT $< 22,5\%$ n = 18	valor $p$
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	63,5 (54,0 – 69,2)	62,0 (56,5 – 66,5)	0,98
<b>Sexo, n (%)</b>			0,53
Masculino	17 (53,1)	12 (66,7)	
Femenino	15 (46,9)	6 (33,3)	
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>, mediana (RIQ)</b>	25,0 (23,0 – 27,7)	23,0 (21,1 – 24,8)	0,03
<b>Diagnóstico, n (%)</b>			0,71
Adenocarcinoma ductal pancreático	7 (21,9)	8 (44,4)	
Cáncer periampular	2 (6,2)	0	
Tumor neuroendocrino	7 (21,9)	3 (16,7)	
Neoplasia mucinosa papilar intraductal	4 (12,5)	2 (11,1)	
Adenoma quístico mucinoso	1 (3,1)	0	
Adenoma quístico seroso	1 (3,1)	0	
Pancreatitis crónica	7 (21,9)	3 (16,7)	
Pancreatitis aguda	3 (9,4)	2 (11,1)	
<b>Procedimiento quirúrgico, n (%)</b>			0,02
Pancreatoduodenectomía	16 (50,0)	13 (72,2)	
Pancreatectomía distal	10 (31,2)	0	
Necrosectomía	3 (9,4)	0	
Pancreatoyeyunostomía lateral	1 (3,1)	3 (16,7)	
Cistogastrostomía	0	2 (11,1)	
Enucleación	1 (3,1)	0	
Otro	1 (3,1)	0	
<b>Extensión de la resección pancreática, n (%)</b>			0,03
Mayor	16 (50,0)	13 (72,2)	
Intermedio	10 (31,2)	0	

	<sup>13</sup> C-MTBT ≥22,5 % n = 32	<sup>13</sup> C-MTBT < 22,5 % n = 18	valor p
Ninguno	6 (18,8)	5 (27,8)	
<b>Prueba de función pancreática, mediana (RIQ)</b>			
EF-1, µg/g	148,5 (54,8 – 343,0)	10,0 (10,0 – 17,2)	<,001
Excreción media de grasa fecal, g	6,0 (3,4 – 12,0)	22,9 (11,0 – 30,4)	0,001
CAG, %	94,0 (88,0 – 96,2)	77,0 (69,5 – 88,8)	0,001
<sup>13</sup> C-MTBT, %	37,0 (34,0 – 41,2)	3,5 (1,0 – 11,0)	<,001
<b>Datos de laboratorio, mediana (RIQ)</b>			
Colesterol, mg/dL	170 (133 – 185)	149 (125 – 172)	0,20
Albumina, mg/dL	4,2 (3,9 – 4,3)	4,2 (3,7 – 4,4)	0,66
Prealbumina, mg/dL	22,0 (19,5 – 27,0)	20,5 (15,2 – 24,5)	0,10
25-OH vitamina D, ng/mL	23,0 (18,6 – 31,4)	16,2 (10,1 – 19,6)	0,003
Vitamina A, ng/mL	0,5 (0,4 – 0,6)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,07
Vitamina E, ng/mL	13,4 (11,3 – 14,9)	10,3 (8,5 – 11,5)	0,002
Vitamina B12, pg/mL	391 (304 – 538)	392 (296 – 512)	0,84
Ácido fólico, ng/mL	8,6 (7,4 – 11,1)	11,0 (7,7 – 13,3)	0,34
Linfocitos, 10 <sup>3</sup> /µL	2,0 (1,8 – 2,5)	1,9 (1,4 – 2,4)	0,44
Hemoglobina, g/dL	13,3 (12,8 – 14,2)	13,6 (11,4 – 14,6)	0,66
<b>Puntuación CONUT, n (%)</b>			0,08
0	8 (25,0)	3 (16,7)	
1	15 (46,9)	7 (38,9)	
2	7 (21,9)	2 (11,1)	
3	0	3 (16,7)	
4	1 (3,1)	3 (16,7)	
5	1 (3,1)	0	

RIQ: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal. EF-1: elastasa-1 fecal. <sup>13</sup>C -MTBT: test del aliento con triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C. CAG: coeficiente de absorción de grasas.

#### 4. Comparación de pacientes clasificados según la extensión de la resección pancreática.

La distribución de los diagnósticos según la extensión de la resección pancreática fue desigual ( $p = 0,003$ ) (tabla 10). Los pacientes con resección pancreática mayor tuvieron una menor concentración de EF-1 en las heces ( $p < 0,001$ ) y una menor proporción de  $^{13}\text{C}$  espirado ( $p = 0,01$ ). Según el CAG, la proporción de pacientes con IPE fue similar independientemente del grado de resección pancreática. Sin embargo, la proporción de pacientes con IPE fue desigual según los mejores puntos de corte de EF-1 ( $p < 0,001$ ) o  $^{13}\text{C}$ -MTBT ( $p = 0,03$ ), respectivamente.

**Tabla 10.** Características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados según la extensión de la resección pancreática.

	Grado de extensión resección pancreática			valor $p$
	Mayor n= 29	Intermedio n= 10	Menor n= 11	
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	62,0 (55,0 – 68,0)	67,5 (52,0 – 71,8)	61,0 (55,5 – 67,0)	0,78
<b>Sexo, n (%)</b>				0,19
<b>Masculino</b>	15 (51,7)	5 (50,0)	9 (81,8)	
<b>Femenino</b>	14 (48,3)	5 (50,0)	2 (18,2)	
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup> , mediana (RIQ)</b>	24,4 (22,8 – 26,4)	24,5 (22,8 – 26,9)	22,1 (21,2 – 27,9)	0,68
<b>Diagnóstico, n (%)</b>				0,003
<b>Adenocarcinoma ductal pancreático</b>	11 (37,9)	3 (30,0)	1 (9,1)	
<b>Cáncer periampular</b>	2 (6,9)	0	0	
<b>Tumor neuroendocrino</b>	4 (13,8)	5 (50,0)	1 (9,1)	
<b>Neoplasia mucinosa papilar intraductal</b>	5 (17,2)	1 (10,0)	0	
<b>Adenoma quístico mucinoso</b>	1 (3,4)	0	0	
<b>Adenoma quístico seroso</b>	1 (3,4)	0	0	
<b>Pancreatitis crónica</b>	5 (17,2)	1 (10,0)	4 (36,4)	
<b>Pancreatitis aguda</b>	0	0	5 (45,5)	

<b>Prueba de función pancreática, mediana (RIQ)</b>				
<b>EF-1, µg/g</b>	18 (10 – 62)	306 (153,2 – 480)	283 (39,5 – 344)	<,001
<b>Excreción media de grasa fecal, g</b>	12,7 (4,9 – 21,6)	8,9 (5,0 – 11,8)	6,5 (3,0 – 25,5)	0,60
<b>CAG, %</b>	87,0 (78,0 – 95,0)	91,0 (88,0 – 94,8)	93,0 (74,5 – 97,0)	0,73
<b><sup>13</sup>C-MTBT, %</b>	23,0 (3,0 – 36,0)	40,5 (36,2 – 41,0)	31,0 (17,0 – 39,0)	0,01
<b>IPE, n (%)</b>				
<b>CAG, %</b>				0,45
<b>≥93</b>	12 (41,4)	5 (50,0)	7 (63,6)	
<b>&lt; 93</b>	17 (58,6)	5 (50,0)	4 (36,4)	
<b>EF-1, µg/g</b>				<,001
<b>≥65,5</b>	7 (24,1)	9 (90,0)	8 (72,7)	
<b>&lt;65,5</b>	22 (75,9)	1 (10,0)	3 (27,3)	
<b><sup>13</sup>C-MTBT, %</b>				0,03
<b>≥22,5</b>	16 (55,2)	10 (100,0)	6 (54,5)	
<b>&lt; 22,5</b>	13 (44,8)	0	5 (45,5)	

RIQ: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal. EF-1: elastasa-1 fecal. <sup>13</sup>C -MTBT: test del aliento con triglicéridos mixtos marcados con <sup>13</sup>C. CAG: coeficiente de absorción de grasas.

IPE: insuficiencia pancreática exocrina.



# DISCUSIÓN



Actualmente, la IPE constituye un problema de salud relevante, ya que constituye una de las principales complicaciones tras la cirugía pancreática, con una elevada morbilidad.

La diarrea y la pérdida de peso son características de una malabsorción gastrointestinal. Sin embargo, puede haber una maldigestión significativa en sujetos con IPE en ausencia de estos síntomas, por lo que se precisan test de función pancreática aplicables a pacientes asintomáticos [52]. La IPE se desarrolla lentamente en el tiempo y los pacientes pueden adaptarse a la disminución de la capacidad digestiva de las grasas, reduciendo el consumo de éstas en la dieta de forma inconsciente y progresiva. La detección temprana de IPE tras cirugía pancreática es clínicamente relevante e importante por muchas razones. La mortalidad en pacientes con IPE aumenta en comparación con la población general y la insuficiencia ponderal se ha demostrado que se asocia con un mal pronóstico [61]. Dumasy et al. demostraron que la maldigestión, incluso en ausencia de esteatorrea clínica, se asocia con una pérdida de peso en el futuro [62]. La maldigestión subclínica también se asocia con parámetros nutricionales de laboratorio anormales, incluidas alteraciones del perfil de apolipoproteínas que probablemente juegue un papel importante en el riesgo de morbilidad [57]. Además, estos pacientes, padecen manifestaciones comunes relacionadas con la desnutrición, como la osteoporosis [63, 64], fatiga y pérdida de fuerza muscular. Se ha demostrado que estos síntomas tienen un importante impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes [65].

En un estudio preliminar de nuestro grupo de investigación, se estudió la relación entre IPE con diversos parámetros nutricionales analíticos como la hemoglobina,

linfocitos, albúmina, prealbúmina, colesterol, vitaminas A, D, E, B12 y ácido fólico, obteniéndose unos resultados dentro de los límites de referencia [53]. Realizando el análisis bivalente de todos los parámetros nutricionales asociados con IPE, la vitamina E resultó que podría mejorar la posibilidad de predecir IPE [53]. Por otro lado, la deficiencia de vitamina D puede estar presente en pacientes con malabsorción de grasas [66]. Nuestro estudio encontró una disminución significativa del nivel de 25-OH vitamina D en pacientes con malabsorción de grasas después de la resección pancreática. Es de destacar que esta deficiencia fue detectada tanto por CAG como por <sup>13</sup>C-MTBT en nuestro estudio. Además, Keller et al. en sus estudios informaron deficiencia de vitamina E en pacientes con IPE [67]. En nuestro estudio, tanto EF-1 como <sup>13</sup>C-MTBT detectaron un déficit de vitamina E. Estos datos alertan sobre la necesidad de suplementación en pacientes con deficiencia vitamínica.

Existen factores diferentes a la IPE, incluido el alcoholismo, el dolor abdominal y enfermedades concomitantes que pueden conducir a la desnutrición en estos pacientes. Esto probablemente explica, en cierta medida, el bajo valor predictivo positivo para IPE de un hallazgo patológico en la evaluación nutricional. Diversos estudios han demostrado deficiencias en varios nutrientes que incluyen apolipoproteínas [65,66], colesterol [68], magnesio [69,70], vitaminas liposolubles [71], proteína de unión al retinol, calcio, zinc y selenio [72]. Sin embargo, los estudios que investigan la utilidad de los marcadores nutricionales séricos como factores predictores de IPE con la determinación de maldigestión de grasas, son escasos en pacientes sometidos a una cirugía pancreática. Según nuestro estudio previo, la hemoglobina presentó valores más bajos en

aquellos pacientes sometidos a cirugía pancreática que tenían IPE, con un punto de corte de 13,25 g/dL, una sensibilidad de 82,4% y una especificidad de 58,3%, esto ya fue descrito anteriormente por Lindkvist et al [73].

La IPE tras cirugía pancreática, como hemos comentado previamente, suele ocurrir cuando la extensión de la resección durante la cirugía del parénquima pancreático es tan importante que la producción de enzimas digestivas no se puede mantener al nivel necesario para la digestión normal, entre otras causas. La esteatorrea suele aparecer como manifestación de la IPE, que ocurre cuando en el páncreas la secreción de enzimas disminuye por debajo del 10% de la actividad normal [66]. El diagnóstico de IPE se basa en la demostración de esteatorrea o por métodos indirectos como son la prueba de aliento  $^{13}\text{C}$ -MTBT o la EF-1. Sin embargo, el  $^{13}\text{C}$ -MTBT solo estaba disponible en centros altamente especializados y existe la necesidad de una forma más sencilla de predecir la presencia de IPE en estos pacientes.

En nuestro estudio se comparó dos pruebas de función pancreática en paralelo con el coeficiente de absorción de grasas como patrón oro en pacientes sometidos a cirugía pancreática debido a diversas enfermedades pancreáticas subyacentes. Primero calculamos el área bajo la curva y estimamos el mejor punto de corte de cada prueba para evaluar la presencia de IPE después de la cirugía. A continuación, se examinaron las características de los pacientes clasificados según el mejor punto de corte para cada prueba, y también según el grado de resección pancreática.

Los estudios que examinan la IPE después de la cirugía de resección pancreática mediante la cuantificación de EF-1 en las heces generalmente se basan en puntos de corte preestablecidos para esta enzima en la literatura sin compararla con la excreción real de grasa, difícil de medir, en sus pacientes [74]. Basado en un punto de corte de 200  $\mu\text{g/g}$  de heces, Stern et al [75]. encontraron IPE en el 86% de los pacientes después de la resección de la cabeza pancreática por enfermedad maligna o benigna subyacente, y en el 33% de los pacientes después de la pancreatectomía distal, utilizando como patrón oro un cuestionario sintomático sobre IPE y la media de la medida de la EF-1 en 3 muestras de heces consecutivas ( $\text{EF-1} < 200 \mu\text{g/g}$ ). En nuestro estudio, con un punto de corte de  $\text{EF-1} < 200 \mu\text{g/g}$  se detectó IPE en el 88,5% de los pacientes con una especificidad del 45,8%, con un punto de corte de  $\text{EF-1} < 100 \mu\text{g/g}$  se detectó en 73% de los pacientes con una especificidad de 62,5% y con el mejor punto de corte que hemos obtenido para la EF-1, 65,5  $\mu\text{g/g}$ , se detectó IPE en un 73,1% de los pacientes, con una especificidad del 70,8%. Por otro lado, comparando los valores de EF-1 con la excreción real de grasa, el 75,9% de los pacientes tuvieron valores de EF-1 por debajo del mejor punto de corte (65,5  $\mu\text{g/g}$  de heces) después de la resección pancreática mayor, el 10% después de la resección intermedia y el 27,3% de los pacientes después de la resección pancreática menor. Esto sugiere que la falta de un estándar de oro puede dificultar la interpretación de los resultados que conducen a un diagnóstico de IPE.

Observando específicamente a los pacientes después de una pancreatoduodenectomía tras un cáncer, Kumar et al. [76] encontraron un 33%

de pacientes con EF-1 < 200  $\mu\text{g/g}$ , mientras que este porcentaje ascendía al 67% si se bajaba el umbral de EF-1 a < 100  $\mu\text{g/g}$ , utilizando como patrón oro la EF-1. La mediana de EF-1 fue de 74,6  $\mu\text{g/g}$  en el estudio de Kumar, mientras que disminuyó a 18 (10 – 62)  $\mu\text{g/g}$  en nuestros pacientes después de la pancreatoduodenectomía. De hecho, en el artículo de Kumar et al. [76] se revisaron varios estudios en los que los valores de la media o de la mediana de EF-1 después de pancreatoduodenectomía oscilaron entre 12 y 104  $\mu\text{g/g}$ . En nuestro estudio, los valores medios de la EF-1 en pacientes con un grado de extensión de la resección pancreática mayor oscilaron entre 10 y 62  $\mu\text{g/g}$ .

Parece claro que existe una gran variabilidad, posiblemente debida en parte al diseño del estudio, lo que dificulta definir el nivel EF-1 consistente con el IPE. En conjunto, estos datos enfatizan la necesidad de correlacionar los resultados de las pruebas de función pancreática con la pérdida real de grasa en pacientes después de una cirugía pancreática.

Respecto a la resección pancreática menor, Nøjgaard et al. [77] encontraron valores de EF-1 < 100  $\mu\text{g/g}$  y < 200  $\mu\text{g/g}$  en el 29 y el 59% de los pacientes, respectivamente, tras un episodio de necrosis pancreática complicada, utilizando como patrón oro la determinación de lipasa y amilasa duodenal. Sin embargo, sólo el 24% de estos pacientes con insuficiencia pancreática severa requirieron PERT, cifra cercana al 27,3 % de nuestros pacientes con resección pancreática menor y EF-1 por debajo del mejor punto de corte. Por tanto, se debe tener cuidado en el diagnóstico de IPE después de la cirugía pancreática, ya que conduciría al inicio de PERT [45].

**Tabla 11.** Diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina según puntos de corte para la elastasa fecal-1.

Referencia	Población de estudio	Patrón oro utilizado	Punto de corte EF-1		% IPE
			µg/g	%	%
<b>Nuestro estudio</b>	Cirugía pancreática	CAG	< 200	Se: 0,885 Sp: 0,458 VPP: 0,639 VPN: 0,786	88,5
			< 100	Se: 0,731 Sp: 0,625 VPP: 0,679 VPN: 0,682	73,1
			< 65,5	Se: 0,731 Sp: 0,708 VPP: 0,731 VPN: 0,708	73,1
<b>Gonzalez et al. [53]</b>	Pancreatitis crónica: - Operados previamente de cirugía pancreática. - No operados	CAG	< 200	Se: 0,938 Sp: 0,632 VPP: 0,517 VPN: 0,96	93,8
			< 100	Se: 0,875 Sp: 0,789 VPP: 0,636 VPN: 0,938	87,5
			< 15	Se: 0,813 Sp: 0,816 VPP: 0,650 VPN: 0,912	81,5
<b>Stern et al. [75]</b>	Cirugía pancreática	- media de 3 muestras de heces consecutivas con EF-1 < 200 µg/g - cuestionario sintomático IPE	< 200		74
<b>Kumar et al. [76]</b>	Cirugía pancreática: pancreatoyeyunostomía	EF-1	< 200		33,3
			<100		67
<b>Nøjgaard et al. [77]</b>	Pancreatitis necrotizante aguda con desarrollo de necrosis amurallada	Lipasa y amilasa duodenal	< 200		59
			<100		29

CAG: coeficiente de absorción de grasas. EF-1: elastasa fecal-1. IPE: insuficiencia pancreática exocrina. Se: sensibilidad. Sp: especificidad. VPP y VPN: valores predictivos positivos y negativos.

Según varios autores, un  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<23\%$  es diagnóstico de IPE y por tanto es indicación de PERT. Cabe destacar que nuestro estudio encontró que el  $22,5\%$  es el mejor punto de corte, cifra casi idéntica a la anterior. Utilizando este umbral  $<23\%$ , Hartman et al. [78] diagnosticaron IPE en el  $68\%$  de los pacientes tras pancreaticoduodenectomía por adenocarcinoma ductal de páncreas. Del mismo modo, en nuestro estudio, el  $44,8\%$  de los pacientes sometidos a resección pancreática mayor tenían un  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22,5\%$ . Por otro lado, sólo una minoría de los pacientes sometidos a pancreatectomía distal en el estudio de Hartman et al. [78] tenían  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<23\%$ . De manera similar, ninguno de nuestros pacientes sometidos a resección pancreática intermedia tuvo  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22,5\%$ . Sin embargo, el  $45,5\%$  de nuestros pacientes sometidos a resección pancreática menor tenían  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $< 22,5\%$ , aunque cabe destacar que en nuestro estudio hubo pacientes con pancreatitis crónica entre los sometidos a resección pancreática menor. Por otro lado, algunos autores como Domínguez et al. postulan un  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $< 29\%$  para diagnóstico de IPE [32]. En nuestro estudio, con un punto de corte de  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<29\%$  se diagnosticaron de IPE un  $57,7\%$  de los pacientes, con una Sp del  $70,8\%$ . Por lo tanto, además de la extensión de la resección, factores como la enfermedad pancreática subyacente pueden influir en la malabsorción de grasas después de la cirugía pancreática.

### ***Limitaciones y fortalezas***

La principal dificultad ha sido el reclutamiento de los pacientes, ya que hay bajo número de pacientes que han aceptado participar en el estudio debido a diversas razones: negativa a reintroducir las grasas en la dieta (necesario para la realización del  $^{13}\text{C}$ -MTBT y para el cálculo del CAG, que requiere la ejecución de una dieta concreta, con la ingesta de una determinada cantidad de grasas por parte del paciente, los días previos a la recogida de las muestras fecales, lo que resulta incómodo para los pacientes), no tener disponibilidad para estar durante 7 h en el hospital para realizarse las pruebas correspondientes (la realización del  $^{13}\text{C}$ -MTBT consume tiempo tanto para el paciente como para el personal sanitario), así como, tener otras enfermedades subyacentes como una segunda neoplasia.

Por otro lado, la muestra relativamente pequeña de pacientes, y la diversidad de diagnósticos y procedimientos quirúrgicos en nuestra cohorte dificulta el establecimiento de puntos de corte precisos aplicables a pacientes específicos. Sin embargo, el escenario clínico habitual suele estar sujeto a estrés debido a la acción simultánea de varios factores. En nuestro estudio no se examinaron ni el diámetro del conducto de Wirsung ni las características histológicas del páncreas remanente. Los tratamientos adyuvantes y/o neoadyuvantes administrados a pacientes con neoplasias malignas también pueden haber influido en los resultados.

Ciertamente, otras variables pueden haber influido en nuestros resultados. En cualquier caso, nuestro estudio destaca la necesidad de realizar más estudios prospectivos.

En cuanto a las fortalezas del estudio, es hasta la fecha el único estudio, en la literatura con una cohorte de pacientes sometidos a cirugía pancreática en el que se evalúan los 2 test diagnósticos de IPE y se comparan con el patrón oro, también estudia la correlación con parámetros nutricionales que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes.





# CONCLUSIONES



Nuestros hallazgos sostienen que la EF-1 tiene, de forma no significativa, mejor precisión diagnóstica en comparación con el  $^{13}\text{C}$ -MTBT en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía pancreática. Por otro lado, el uso de valores predefinidos para las pruebas de función pancreática para diagnosticar IPE puede ser cuestionable en pacientes después de una resección pancreática. Esta variabilidad puede tener un impacto en la toma de PERT en estos pacientes.

En nuestro estudio, obtuvimos el mejor punto de corte para la EF-1, de 65,5  $\mu\text{g/g}$ , con el que se detectó IPE en un 73,1% de los pacientes, con una Sp del 70,8%. Por otro lado, comparando los valores de EF-1 con la excreción real de grasa, el 75,9% de los pacientes tuvieron valores de EF-1 por debajo del mejor punto de corte (65,5  $\mu\text{g/g}$  de heces) después de la resección pancreática mayor, el 10% después de la resección intermedia y el 27,3% de los pacientes después de la resección pancreática menor.

Así pues, de todos parámetros nutricionales evaluados, se encontró una disminución significativa de los valores de 25-OH vitamina D en pacientes con malabsorción de grasas después de la resección pancreática. Cabe destacar que esta disminución fue detectada tanto por el CAG como por  $^{13}\text{C}$ -MTBT.

Por otro lado, tanto en los pacientes con la EF-1 como el  $^{13}\text{C}$ -MTBT bajos se observó una disminución de los valores de vitamina E. Estos datos alertan sobre la necesidad de suplementación en pacientes con riesgo de deficiencia vitamínica.



# REFERENCIAS



1. Leung, P.S. (2010). Physiology of the Pancreas. In: The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 690. Springer, Dordrecht.
2. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 Mar 21;12:129-139.
3. Allen N, Gupta A. Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Mar 15;9(1):31.
4. Vettoretti M, Facchinetti A. Combining continuous glucose monitoring and insulin pumps to automatically tune the basal insulin infusion in diabetes therapy: a review. *Biomed Eng Online*. 2019 Mar 29;18(1):37.
5. Leung, P.S. (2010). Overview of the Pancreas. In: The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 690. Springer, Dordrecht.
6. Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Fisiología de la secreción pancreática [Physiology of pancreatic secretion]. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;28 Suppl 1:3-9. Spanish.
7. Owyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 2004; 127(3):957-69.
8. Forsmark CE. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(3):306–315.
9. Alhassan OG, Samy AA. Pancreatic Insufficiency. *StatPearls Publishing*. 2021 Jan; 21(2).

10. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(3):347-353.
11. Guardiola AA, Noguerol AM. Insuficiencia pancreática exocrina. Actualización en medicina de familia. 2019 Abril. <https://amf-semfyc.com/es/web/articulo/insuficiencia-pancreatica-exocrina>.
12. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014 Jun;29(3):348-54.
13. Powell-Brett S, de Liguori Carino N, Roberts K. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and replacement therapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Mar;47(3 Pt A):539-544.
14. De-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, 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.
15. Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med.* 1982 Oct;97(4):549-52.
16. Vermeer C, Knapen MH, Schurgers LJ. Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol.* 1998;6:424-426.
17. Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9(1):87-98.
18. Zanchetta MB, Fradinger E. Vitamina D. *Research Gate.* 2019 Jan;17(6):1-48.

19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
20. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005 Mar 5;330(7490):524-6.
21. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001 Aug;22(4):447-501.
22. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3501-3504.
23. Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc.* 2005 May;64(2):193-203.
24. Kuchukk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009 Apr;24(4):693-701.
25. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):1325-31.
26. Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S, Rosen H. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3258-66.

27. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet*. 1995 Jan 28;345(8944):229-34.
28. 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.
29. Morán CE, Sosa EG, Martínez SM, et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol*. 1997 May;92(5):867-71.
30. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012 Jul-Aug;12(4):305-10.
31. Mann ST, Stracke H, Lange U, Klör HU, Teichmann J. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. *Metabolism*. 2003 May;52(5):579-85.
32. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz JE, Falconi M, Fernández-Cruz L, Frulloni L, González-Sánchez V, Lariño-Noia J, Lindkvist B, Lluís F, Morera-Ocón F, Martín-Pérez E, Marra-López C, Moya-Herraiz Á, Neoptolemos JP, Pascual I, Pérez-Aisa Á, Pezzilli R, Ramia JM, Sánchez B, Molero X, Ruiz-Montesinos I, Vaquero EC, de-Madaria E. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2016 Dec;264(6):949-958.
33. Zandalazini H, Ocampo C, Quintas JF, Coiz L, Muthular M, Merchan P, Petracchi E. La operación de Frey en el tratamiento quirúrgico de la

- pancreatitis crónica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2022 Dic; 52(4):494-501.
34. Tran TC, van Lanschot JJ, Bruno MJ, van Eijck CH. Functional changes after pancreatoduodenectomy: diagnosis and treatment. *Pancreatology*. 2009;9(6):729-37.
  35. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M; Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. 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.
  36. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)*. 2009 Dec;11 Suppl 3(Suppl 3):3-6.
  37. 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.
  38. Tran TC, van 't Hof G, Kazemier G, Hop WC, Pek C, van Toorenenbergen AW, van Dekken H, van Eijck CH. Pancreatic fibrosis correlates with exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *Dig Surg*. 2008;25(4):311-8.
  39. Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Pancreas*. 2012 Aug;41(6):928-33.

40. Eddes EH, Masclee AA, Gielkens HA, Verkijk M, Vecht J, Biemond I, Lamers CB. Cholecystokinin secretion in patients with chronic pancreatitis and after different types of pancreatic surgery. *Pancreas*. 1999 Aug;19(2):119-25.
41. Malfertheiner P, Büchler M, Glasbrenner B, Schafmayer A, Ditschuneit H. Adaptive changes of the exocrine pancreas and plasma cholecystokinin release following subtotal gastric resection in rats. *Digestion*. 1987;38(3):142-51.
42. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. 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.
43. Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, Looman CW, van Eijck C, Bruno MJ. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):109-13.
44. Jang JY, Kim SW, Park SJ, Park YH. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. *World J Surg*. 2002 Mar;26(3):366-71.
45. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, Griffin O, Fingerhut A, Probst P, Abu Hilal M, Marchegiani G, Nappo G, Zerbi A, Amodio A, Perinel J, Adham M, Raimondo M, Asbun HJ, Sato A, Takaori K, Shrikhande SV, Del Chiaro M, Bockhorn M, Izbicki JR, Dervenis C, Charnley RM, Martignoni ME, Friess H, de Pretis N, Radenkovic D, Montorsi M, Sarr MG, Vollmer CM, Frulloni L, Büchler

- MW, Bassi C. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018 Nov;164(5):1035-1048.
46. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3):233-41.
47. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 May 31;8(7):405-15.
48. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996 Oct;39(4):580-6.
49. Braden B. (13)C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas*. 2010 Oct;39(7):955-9.
50. Kellerrund, Jutta. Layer, Peter. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge*. 2015 Sep.
51. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-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.
52. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP*. 2010 Mar 5;11(2):158-62.
53. de-Madaria E, González-Sánchez V, Picó A, Zapater P. Response to

- "Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: 13C-mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase: Methodological issues". *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):648.
54. de Rijk FEM, van Veldhuisen CL, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, van Geenen EJM, Hegyi P, Löhr JM, Dominguez-Munoz JE, de Jonge PJF, Bruno MJ, Verdonk RC; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. *Pancreatology*. 2022 May;22(4):457-465.
55. «WHO Mean Body Mass Index (BMI)». World Health Organization. Consultado el 11 de agosto de 2024.
56. Peuchant E, Salles C, Jensen R. Value of a spectroscopic "fecalogram" in determining the etiology of steatorrhea. *Clin Chem*. 1988 Jan;34(1):5-8.
57. Ghos YF, Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Schurmans PC. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity. *Digestion*. 1981;22(5):239-47.
58. González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: 13C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatology*. 2017 Jul-Aug;17(4):580-585.
59. Utsumi M, Aoki H, Nagahisa S, Nishimura S, Une Y, Kimura Y, Watanabe M, Taniguchi F, Arata T, Katsuda K, Tanakaya K. Preoperative predictive factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: usefulness of the CONUT score. *Ann Surg*

Treat Res. 2020 Jul;99(1):18-25.

60. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
61. Nøjgaard 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.
62. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1350-4.
63. Hartmann D, Felix K, Ehmann M, Schnölzer M, Fiedler S, Bogumil R, Büchler M, Friess H. Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007 Nov;35(4):334-42.
64. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, Conwell D. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2680-6.
65. Fitzsimmons D, Kahl S, Butturini G, van Wyk M, Bornman P, Bassi C, Malfertheiner P, George SL, Johnson CD. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. *Am J Gastroenterol*. 2005 Apr;100(4): 918-26.
66. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic

- exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015 Nov-Dec;15(6):589-97.
67. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005 Jul;54 Suppl 6(Suppl 6):vi1-28.
68. Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Scafidi E, Barbagallo CM, Ippolito S, Notarbartolo A. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1994 Jan;9(1): 137-8.
69. Sobral-Oliveira MB, Faintuch J, Guarita DR, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients. *Arq Gastroenterol*. 2011 Apr-Jun;48(2):112-8.
70. Schnitzler CM, Mesquita JM, Shires R. Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol-induced chronic pancreatitis: a histomorphometric study. *J Bone Miner Metab*. 2010 Jul;28(4):456-67.
71. Kalvaria I, Labadarios D, Shephard GS, Visser L, Marks IN. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1986 Jul;1(2):119-28.
72. Twersky Y, Bank S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989 Sep;18(3):543-65.
73. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012 Jul-Aug;12(4):305-10.
74. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine

- Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023 Nov;165(5):1292-1301.
75. Stern L, Schuette M, Goetz MR, Nitschke C, Bardenhagen J, Scognamiglio P, Stüben BO, Calavrezos L, Amin T, Heumann A, Lohse AW, de Heer G, Izbicki JR, Uzunoglu FG. Perioperative management of pancreatic exocrine insufficiency-evidence-based proposal for a paradigm shift in pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2024 Jan;26(1):117-124.
76. Kumar TK, Tewari M, Shukla SK, Mishra SP. Pancreatic exocrine insufficiency occurs in most patients following pancreaticoduodenectomy. *Indian J Cancer*. 2021 Oct-Dec;58(4):511-517.
77. Nøjgaard C, Werge M, Naver A, Wilkens Knudsen A, Wewer Albrechtsen NJ, Møller S, Gluud LL, Novovic S. Long-term changes of pancreatic function in patients with complicated walled-off necrosis. *Scand J Gastroenterol*. 2022 Oct;57(10):1257-1263.
78. Hartman V, Roeyen E, Bracke B, Huysentruyt F, De Gendt S, Chapelle T, Ysebaert D, Hendriks B, Roeyen G. Prevalence of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery measured by <sup>13</sup>C mixed triglyceride breath test: A prospective cohort study. *Pancreatology*. 2023 Aug;23(5):563-568.

# ANEXOS





# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## ORIGINAL ARTICLE

### Fecal elastase-1 and <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test vs. coefficient of fat absorption to diagnose exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery

Paula Sirera-Sirera<sup>a</sup>, Núria Lluís<sup>b</sup>, Fèlix Lluís<sup>c</sup>, Pedro Zapater<sup>d,e,f</sup>, Pablo López-Guillén<sup>g</sup>, José M. Ramia-Ángel<sup>c</sup>, Rahma Amrani<sup>h</sup>, Trinidad Castillo-García<sup>h</sup>, José Andreu-Viseras<sup>g</sup>, Karina Cárdenas-Jaén<sup>g</sup>, Lucía Guilabert<sup>g</sup>, Sara Pérez-Brotons<sup>g</sup>, Emma Martínez-Moneo<sup>i</sup>, Nerea Gendive-Martin<sup>i</sup>, Iván González Hermoso<sup>a</sup>, Enrique de-Madaria<sup>g,j,\*</sup>, María José Ferri<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Analysis, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

<sup>b</sup> Department of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

<sup>c</sup> Department of Surgery, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

<sup>d</sup> Department of Clinical Pharmacology, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain

<sup>f</sup> IDiBE, Miguel Hernandez University, Elche, Spain

<sup>g</sup> Department of Gastroenterology, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

<sup>h</sup> Department of Endocrinology, Dr. Balmis General University Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

<sup>i</sup> Department of Gastroenterology, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain

<sup>j</sup> Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain

Received 8 February 2025; accepted 22 May 2025

#### KEYWORDS

Pancreatic diseases/surgery\*;  
Exocrine pancreatic insufficiency/diagnosis;  
Postoperative complications/diagnosis;

#### Abstract

**Objective:** Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is common after pancreatic surgery. In patients with chronic pancreatitis, our previous results supported the use of fecal elastase-1 (FE-1) over the <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test (<sup>13</sup>C-MTBT) for the diagnosis of EPI. However, it is poorly established how the performance of these two tests compares to the diagnosis of EPI after pancreatic surgery.

**Patients and methods:** FE-1 and <sup>13</sup>C-MTBT were compared with the gold standard coefficient of fat absorption (CFA). Area under ROC curve (AUC) and best cutoffs were used to assess presence of EPI. Patient characteristics were evaluated by extent of pancreatic resection.

**Abbreviations:** <sup>13</sup>C-MTBT, <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test; AUC, area under ROC curve; BMI, body mass index; CFA, coefficient of fat absorption; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EPI, exocrine pancreatic insufficiency; FE-1, fecal elastase-1; IQR, interquartile range; PERT, pancreatic enzyme replacement therapy.

\* Corresponding author.

E-mail address: [emadaria@umh.es](mailto:emadaria@umh.es) (E. de-Madaria).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502492>

0210-5705/© 2025 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Please cite this article as: P. Sirera-Sirera, N. Lluís, F. Lluís et al., Fecal elastase-1 and <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test vs. coefficient of fat absorption to diagnose exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery, Gastroenterología y Hepatología, <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502492>

Feces/chemistry;  
Malnutrition/diagnosis

**Results:** The AUC (95% confidence interval) was 0.724 (0.578–0.871) for FE-1 and 0.640 (0.482–0.799) for <sup>13</sup>C-MTBT in the diagnosis of EPI. A pairwise comparison of the FE-1 and <sup>13</sup>C-MTBT AUCs showed no statistically significant difference ( $P = .20$ ). The best cut-off point was 65.5  $\mu\text{g/g}$  for FE-1 and 22.5% for <sup>13</sup>C-MTBT. According to contingency analysis, both the FE-1 threshold of 65.5  $\mu\text{g/g}$  ( $P = .005$ ) and the <sup>13</sup>C-MTBT threshold of 22.5% ( $P = .015$ ) showed statistical significance for diagnosing EPI.

**Conclusion:** FE-1 was more accurate for diagnosing EPI after pancreatic surgery, but the differences were not statistically different.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## PALABRAS CLAVE

Enfermedades pancreáticas/cirugía\*;  
Insuficiencia pancreática exocrina/diagnóstico;  
Complicaciones postoperatorias/diagnóstico;  
Heces/química;  
Malnutrición/diagnóstico

## Elastasa fecal-1 y prueba de aliento con <sup>13</sup>C-triglicéridos mixtos vs. coeficiente de absorción de grasa en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina después de cirugía pancreática

### Resumen

**Objetivo:** La insuficiencia pancreática exocrina (EPI) es común después de cirugía pancreática. En pacientes con pancreatitis crónica, nuestros datos favorecen el uso de elastasa fecal-1 (FE-1) sobre la prueba de aliento con <sup>13</sup>C-triglicéridos mixtos (<sup>13</sup>C-MTBT). Sin embargo, es necesario comparar estas dos técnicas en el diagnóstico de EPI después de cirugía pancreática.

**Pacientes y métodos:** FE-1 y <sup>13</sup>C-MTBT se compararon con el coeficiente de absorción de grasa (CFA). La detección de EPI se hizo mediante el área bajo la curva (AUC) ROC y los mejores puntos de corte. Las características de los pacientes se compararon en función de la amplitud de resección pancreática.

**Resultados:** El AUC (95% intervalo de confianza) fue 0,724 (0,578 – 0,871) para FE-1 y 0,640 (0,482 – 0,799) para <sup>13</sup>C-MTBT en el diagnóstico de EPI. No hubo diferencia estadística ( $P = 0,20$ ) al comparar los AUC de FE-1 y <sup>13</sup>C-MTBT. El mejor nivel de corte fue 65,5  $\mu\text{g/g}$  para FE-1 y 22,5% para <sup>13</sup>C-MTBT. Mediante análisis de contingencia, tanto el umbral de 65,5  $\mu\text{g/g}$  para FE-1 ( $P = 0,005$ ) como el umbral de 22,5% para <sup>13</sup>C-MTBT ( $P = 0,015$ ) mostraron diferencias significativas en el diagnóstico de EPI.

**Conclusión:** FE-1 fue más precisa que <sup>13</sup>C-MTBT en el diagnóstico de EPI después de cirugía pancreática, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## Introduction

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a frequent complication of pancreatic diseases. Steatorrhea, defined as more than 7g of fat per day in the stool, appears when the secretion of pancreatic enzymes drops below 10%.<sup>1</sup> EPI is common after pancreatic surgery (25–90%),<sup>2</sup> resulting from the interplay of several factors. Heterogeneity of underlying pancreatic disease, the extent of surgical resection, postoperative anatomical changes, alteration of neurohormonal mechanisms regulating pancreatic secretion, and modification of gastric emptying may contribute.<sup>3</sup>

Fecal fat excretion and particularly the coefficient of fat absorption (CFA) are currently the gold standard for diagnosing EPI, but they are difficult to perform and uncomfortable for the patient. In a previous comparative study in patients with chronic pancreatitis, our results supported using fecal elastase-1 (FE-1) over <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test

(<sup>13</sup>C-MTBT) to diagnose EPI.<sup>4</sup> Both tests offered similar diagnostic performance, but FE-1 is more cost-effective, requires less time and resources, and is less burdensome for the patient. How the performance of these two tests compares in diagnosing EPI after pancreatic surgery is poorly established.<sup>3</sup>

Some studies have attempted to validate the performance of these tests in patients after pancreatic surgery. An early study concluded that the performance of FE-1, at 200  $\mu\text{g/g}$  stool as a cut-off point, was poor after partial pancreatic resection in cancer patients.<sup>5</sup> Shortly thereafter, another study concluded that FE-1 was not useful for detecting steatorrhea after pancreato-duodenectomy for various underlying pancreatic diseases. This study found steatorrhea even in the presence of a mild decrease in FE-1.<sup>6</sup> A third study observed a correlation between <sup>13</sup>C-MTBT and FE-1 in patients who underwent pancreatic surgery but used clinical steatorrhea as the gold standard instead of quantifying

stool fat.<sup>7</sup> Studies validating these tests using an adequate gold standard in patients after pancreatic surgery are still needed.<sup>8</sup>

In the present study, we sought to determine the diagnostic accuracy of FE-1 and <sup>13</sup>C-MTBT to identify EPI, using CFA as the gold standard, in a cohort of patients who underwent pancreatic resection. In addition, we assessed their nutritional status.

## Patients and methods

### Study design

This was a prospective, observational, descriptive, cross-sectional study of patients who underwent pancreatic surgery between February 2016 and September 2023 at Hospital Dr. Balmis and Hospital Cruces, two public centers in Spain. The study protocol was approved by the ethics committee of Hospital Dr. Balmis (PI 2016-08). Informed consent for participating in this study was obtained from all patients. Planning and analysis were carried out according to the STROBE guidelines.<sup>9</sup>

### Patients and surgical procedures

Adult patients who underwent pancreatic surgery during the study period were included after informed consent was obtained. Patients who underwent ileal resection were excluded from the study. In addition, we excluded patients with severe lung disease requiring oxygen, short bowel syndrome, celiac disease, Crohn's disease, chronic diarrhea of non-pancreatic origin, advanced liver cirrhosis (Child C), biliary obstruction and diabetic gastroparesis. The methodology of the three exocrine pancreatic function tests was explained to the patients in detail, including pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) cessation prior to the tests, the need to follow a specific diet for several days, and stool collection according to certain requirements. FE-1 measurement can be performed even if the patient takes PERT medication.<sup>2</sup> Patients were analyzed as a whole, and subgroup analysis was performed according to the extent of pancreatic resection: (1) major (i.e., pancreatoduodenectomy); (2) intermediate (i.e., distal pancreatic resection); and (3) minor (i.e., insulinoma enucleation).

### Exocrine pancreatic function tests

#### Coefficient of fat absorption

Patients taking PERT were required to discontinue this treatment at least seven days before starting the diet. The dietician provided the patients with a daily diet containing 100 g of fat. Patients had to follow the diet for five days and collect stool from the last three days. Daily fecal fat excretion was measured in homogenized stool samples using near-infrared reflectance analysis. The CFA (%) was calculated as follows:  $100 \times [(\text{mean daily fat intake} - \text{mean daily stool fat}) / \text{mean daily fat intake}]$ .<sup>10</sup> EPI was defined as CFA less than 93%.

### Fecal elastase-1

Methodological validation was carried out beforehand. The weighing method was compared with a new extraction protocol. Briefly, 32 samples of liquid or semi-liquid stool, frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$ , were selected and submitted for fecal elastase testing. All samples were processed in duplicate for both methods. For the weighing method, the manufacturer's recommendations were followed. For the new extraction protocol, 15  $\mu\text{L}$  of liquid sample was added to 6 mL of buffer contained in the extraction device. The mixture was vortexed for 30 min and processed on the Liaison XL<sup>®</sup> autoanalyzer. Comparability was assessed by Passing-Bablok correlation and linear regression. The coefficients of variation were 9.47% for the weighing method and 14.52% for the new extraction method (both less than 15%), which are acceptable values for a heterogeneous sample such as feces. The test was performed on a random sample of a semi-solid or solid stool specimen. In the liquid stool samples, 16  $\mu\text{L}$  were analyzed. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (ScheBo<sup>®</sup>, BioTech AG, Giessen, Germany) was used. An FE-1 value  $< 100 \mu\text{g/g}$  feces is considered severe EPI, while a level of 100–200  $\mu\text{g/g}$  is usually considered mild EPI.<sup>10</sup>

### <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test

The <sup>13</sup>C-MTBT measures lipase activity in the intestinal lumen by detecting the labeled carbon released by the digestion and absorption of fat.<sup>11,12</sup> After an overnight fast, <sup>13</sup>C-triglycerides (250 mg) were given orally mixed with a standard solid test meal containing butter spread on two slices of toasted white bread (16 g fat, 40 g bread, 200 mL water).<sup>8</sup> Breath samples were collected before ingestion of the test meal and at 30-minute intervals for 6 h and stored in tubes. The <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub> ratio was measured with mass spectrophotometry in each breath sample (Pancreo-kit<sup>®</sup>, Isomed Pharma, Madrid, Spain). The test result was the cumulative recovery rate of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> over the 6 h. A cut-off value of 29% is usually used.<sup>10,13</sup>

### Nutritional status assessment

We used CONUT, a simple tool based on readily available laboratory data (serum albumin, total cholesterol, and lymphocyte count) to assess nutritional status, which correlates well with a more comprehensive nutritional assessment test.<sup>14</sup> It has been used to objectively quantify nutritional status in patients with various benign and malignant conditions and to predict the risk of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy.<sup>15</sup>

### Analysis

Descriptive statistics were used for demographic and baseline characteristics of patients. Quantitative variables are reported as median and interquartile range (IQR), categorical variables as absolute and relative frequencies. Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. Differences between groups of patients were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test for categorical data, the Student's *t*-test for quantitative parametric data, and the Mann-Whitney *U* test for quantitative non-

parametric data. For multiple comparisons of nonparametric data, the Kruskal–Wallis’s test was used. Diagnostic performance for FE-1 and  $^{13}\text{C}$ -MTBT was calculated using CFA as the gold standard. Goodness-of-fit was assessed by the Hosmer–Lemeshow test,<sup>16</sup> and discriminatory power by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Pairwise comparison of AUC was performed according to Hanley and McNeil.<sup>17</sup> Optimal cut-off values were selected based on the Youden method. The dependence relationship between tests was further examined by contingency analysis. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive (PPV) and negative (NPV) predictive value for FE-1 and  $^{13}\text{C}$ -MTBT, was calculated. *P* values of less than .05 were considered statistically significant. All analyses were performed using RStudio, version 1.2.5001 (Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA, USA).

## Results

A total of 140 patients who underwent pancreatic surgery during the study period were contacted. Of these, 90 patients were excluded. Reasons for exclusion were not willing to stop PERT ( $n=4$ ), problems with diet ( $n=3$ ), refusal to collect stool ( $n=9$ ), and denying informed consent ( $n=74$ ). Finally, 50 patients were included in the study.

### Demographic and clinical characteristics according to the coefficient of fat absorption

Demographic and clinical characteristics according to CFA are displayed in Table 1. EPI was detected in 26 (52%) patients. Age, sex, body mass index (BMI), diagnosis, type of surgical procedure, and extent of pancreatic resection were similar in both groups. Patients with EPI presented lower FE-1 in stool ( $P=.006$ ) and higher fecal fat excretion ( $P<.001$ ). As expected,  $^{13}\text{C}$ -MTBT was lower in patients with EPI, but the difference was not statistically significant. Of note, plasma vitamin D concentration was lower in patients with EPI ( $P=.004$ ). There were no differences in the other nutritional parameters examined.

### Fecal elastase-1 and $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test diagnostic performance

The AUC (95% CI) was 0.724 (0.578–0.871) for FE-1, and 0.640 (0.482–0.799) for  $^{13}\text{C}$ -MTBT in the diagnosis of EPI (Fig. 1). Pairwise comparison of the FE-1 and  $^{13}\text{C}$ -MTBT AUCs according to the Hanley and McNeil method showed no statistically significant difference ( $P=.20$ ). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for the different cut-off points of FE-1 and  $^{13}\text{C}$ -MTBT are shown in Table 2. The best cut-off point was 65.5  $\mu\text{g/g}$  for FE-1, and 22.5% for  $^{13}\text{C}$ -MTBT. According to contingency analysis, both FE-1 threshold of 65.5  $\mu\text{g/g}$  ( $P=.005$ ) and  $^{13}\text{C}$ -MTBT threshold of 22.5% ( $P=.015$ ) showed statistical significance for the diagnosis of EPI (Table 3).

### Characteristics of patients ranked by best cut-off points

Demographic and clinical characteristics of patients ranked by the FE-1 best cut-off point are shown in Table 4. More patients undergoing pancreatoduodenectomy ( $P=.001$ ) and thus major pancreatic resection ( $P<.001$ ) were found among those with FE-1  $<65.5 \mu\text{g/g}$ . In addition, patients with FE-1  $<65.5 \mu\text{g/g}$  had more fecal fat ( $P=.002$ ) and lower CFA ( $P=.001$ ), and they also showed lower  $^{13}\text{C}$ -MTBT values ( $P<.001$ ). Notably, serum vitamin E levels were lower in patients with FE-1  $<65.5 \mu\text{g/g}$  ( $P=.009$ ).

Characteristics of patients ranked by  $^{13}\text{C}$ -MTBT best cut-off point are depicted in Table 5. Categorization using the best cut-off point for  $^{13}\text{C}$ -MTBT (22.5%) for detection of EPI placed more patients above ( $n=32$ ) than below ( $n=18$ ) the cut-off point. BMI was lower in patients with  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22.5\%$  ( $P=.03$ ). More patients undergoing major pancreatic resection ( $P=.03$ ) were found among those with  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22.5\%$ . As expected, FE-1 was lower ( $P<.001$ ) and fecal fat excretion was higher ( $P=.001$ ) in patients with  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22.5\%$ . Likewise, vitamin D ( $P=.003$ ) and vitamin E ( $P=.002$ ) levels were lower in patients with  $^{13}\text{C}$ -MTBT  $<22.5\%$ .

### Comparison of patients ranked by extent of pancreatic resection

The distribution of diagnoses according to the extent of pancreatic resection was unequal ( $P=.003$ ) (Table 6). As expected, patients with major pancreatic resection had a lower concentration of FE-1 in stool ( $P<.001$ ) and a lower proportion of expired  $^{13}\text{C}$  ( $P=.01$ ). According to CFA, the ratio of patients with EPI was similar regardless of the extent of pancreatic resection. However, the ratio of patients with EPI was unequal according to FE-1 ( $P<.001$ ) or  $^{13}\text{C}$ -MTBT ( $P=.03$ ) best cut-off points, respectively.

## Discussion

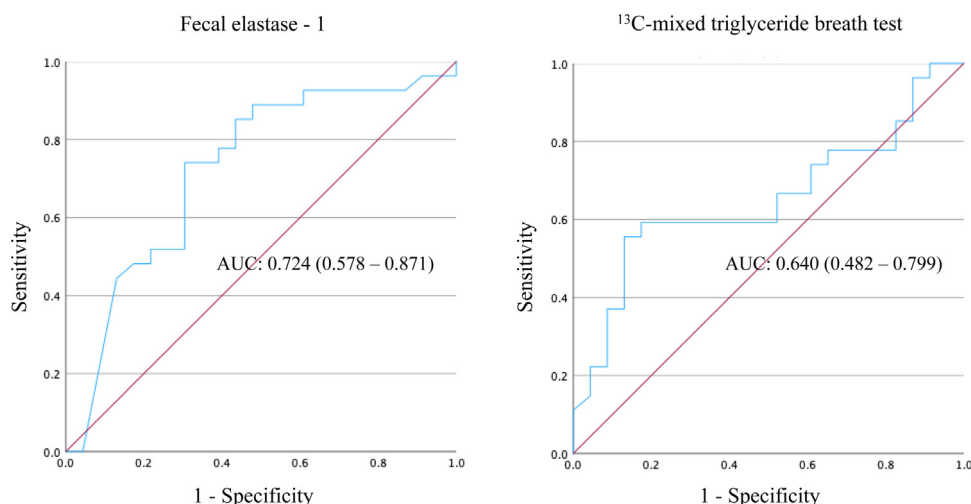
In summary, our study compared two pancreatic function tests with the coefficient of fat absorption as the gold standard in patients after three degrees of pancreatic resection owing to various underlying pancreatic diseases. We first calculated the area under the ROC curve and estimated the best cut-off point for each test to assess the presence of EPI after surgery. Next, we examined the characteristics of patients ranked according to the best cut-off point for each test, and according to the extent of pancreatic resection as well.

Studies examining EPI after pancreatic resection surgery by quantifying FE-1 in stool usually rely on pre-established cut-off points for this enzyme in previous literature without testing it against the hard-to-measure actual fat excretion in their patients.<sup>18</sup> Based on a cut-off point of 200  $\mu\text{g/g}$  stool, Stern et al.<sup>19</sup> found EPI in 86% of patients after pancreatic head resection for underlying malignant or benign disease and in 33% of patients after distal pancreatectomy. In our study, comparing FE-1 values with actual fat excretion, 75.9% of patients had FE-1 values below the best cut-off

**Table 1** Demographic and clinical characteristics of patients ranked by the malabsorption-defining coefficient of fat absorption.

	Coefficient of fat absorption $\geq$ 93% <i>n</i> = 24	Coefficient of fat absorption < 93% <i>n</i> = 26	<i>P</i> value
Age, median (IQR)	63.5 (54.0–69.2)	62.0 (56.0–68.8)	.98
Sex, <i>n</i> (%)			.74
Male	15 (62.5)	14 (53.8)	
Female	9 (37.5)	12 (46.2)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	25.0 (22.4–27.5)	23.6 (22.2–25.4)	.30
Diagnosis, <i>n</i> (%)			.20
Pancreatic ductal adenocarcinoma	5 (20.8)	10 (38.5)	
Periampullary cancer	0	2 (7.7)	
Neuroendocrine tumor	4 (16.7)	6 (23.1)	
Intraductal papillary mucinous neoplasia	3 (12.5)	3 (11.5)	
Mucinous cystic adenoma	0	1 (3.8)	
Serous cystic adenoma	1 (4.2)	0	
Chronic pancreatitis	8 (33.3)	2 (7.7)	
Acute pancreatitis	3 (12.5)	2 (7.7)	
Surgical procedure, <i>n</i> (%)			.25
Pancreatoduodenectomy	12 (50.0)	17 (65.4)	
Distal pancreatectomy	5 (20.8)	5 (19.2)	
Necrosectomy	3 (12.5)	0	
Lateral pancreateojejunostomy	2 (8.3)	2 (7.7)	
Cysto-gastrostomy	0	2 (7.7)	
Enucleation	1 (4.2)	0	
Other	1 (4.2)	0	
Extent of pancreatic resection, <i>n</i> (%)			.45
Major	12 (50.0)	17 (65.4)	
Intermediate	5 (20.8)	5 (19.2)	
Minor	7 (29.2)	4 (15.4)	
Pancreatic function test, median (IQR)			
Fecal elastase-1, $\mu$ g/g	169.0 (36.5–343.0)	15.5 (10.0–103.2)	<b>.006</b>
Mean fecal fat excretion, g	4.0 (2.8–5.6)	21.5 (13.0–30.4)	<b>&lt;.001</b>
<sup>13</sup> C-mixed triglyceride breath test, %	34.5 (26.0–40.0)	21.5 (3.2–38.5)	.09
Laboratory data, median (IQR)			
Cholesterol, mg/dL	160 (131–179)	165 (128–184)	.95
Albumin, mg/dL	4.2 (4.0–4.4)	4.0 (3.7–4.3)	.19
Pre-albumin, mg/dL	22.5 (19.9–27.2)	20.0 (17.5–25.0)	.16
Vitamin D, ng/mL	23.6 (19.6–32.8)	17.3 (10.2–21.6)	<b>.004</b>
Vitamin A, ng/mL	0.5 (0.4–0.6)	0.4 (0.3–0.5)	.26
Vitamin E, ng/mL	12.6 (10.5–14.9)	11.1 (9.6–13.7)	.29
Vitamin B12, pg/mL	441 (315–601)	358 (296–445)	.08
Folic acid, ng/mL	9.4 (7.5–13.3)	9.0 (7.2–11.7)	.73
Lymphocytes, <i>n</i> , $\times 10^3$	2.0 (1.8–2.5)	1.9 (1.5–2.5)	.39
Hemoglobin, g/dL	13.2 (12.3–14.2)	13.5 (12.6–14.4)	.97
CONUT score, <i>n</i> (%)			.76
0	5 (20.8)	6 (23.1)	
1	12 (50.0)	10 (38.5)	
2	5 (20.8)	4 (15.4)	
3	1 (4.2)	2 (7.7)	
4	1 (4.2)	3 (11.5)	
5	0	1 (3.8)	

Values of *P* < .05 are in bold.



**Figure 1** Area under the receiving operating characteristics curve (AUC) of fecal elastase-1 (*left panel*) and  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test (*right panel*) in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency, defined according to a coefficient of fat absorption < 93%, in patients after pancreatic surgery.

**Table 2** Diagnostic accuracy of different cut-off points for fecal elastase-1, and  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery.

Test	Cut-off point	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
FE-1, $\mu\text{g/g}$	<200	88.46	45.83	63.89	78.57
	<100	73.08	62.50	67.86	68.18
	<65.5	73.08	70.83	73.08	70.83
$^{13}\text{C}$ -MTBT, %	<29	57.69	70.83	68.18	60.71
	<22.5	53.85	83.33	77.78	62.50

FE-1: fecal elastase-1.  $^{13}\text{C}$ -MTBT:  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test. Se: sensitivity. Sp: specificity. PPV and NPV: positive and negative predictive values.

**Table 3** Contingency table including patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency according to coefficient of fat absorption < 93%, fecal elastase-1 (<65.5  $\mu\text{g/g}$ ), and  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test < 22.5%.

	Coefficient of fat absorption < 93%	
	No	Yes
<i>Fecal elastase-1 &lt; 65.5 <math>\mu\text{g/g}</math>*</i>		
No	17 (70.8%)	7 (26.9%)
Yes	7 (29.2%)	19 (73.1%)
<i><math>^{13}\text{C}</math>-mixed triglyceride breath test &lt; 22.5%**</i>		
No	20 (83.3%)	12 (46.2%)
Yes	4 (16.7%)	14 (53.8%)

\* Chi-square = 7.9616, degree of freedom = 1, P value = 0.0048.

\*\* Chi-square = 5.9608, degree of freedom = 1, P value = 0.0146.

point (65.5  $\mu\text{g/g}$  stool) after major pancreatic resection, 10% after intermediate resection, and 27.3% after minor pancreatic resection. This suggests that the lack of a gold standard may hinder the interpretation of results leading to a diagnosis of EPI.

Looking specifically at patients after pancreatoduodenectomy for cancer, Kumar et al.<sup>20</sup> found 33% of patients with FE-1 between 200  $\mu\text{g/g}$  and 100  $\mu\text{g/g}$ , while this percentage rose to 67% if the FE-1 threshold was lowered

to <100  $\mu\text{g/g}$ . The median FE-1 was 74.6  $\mu\text{g/g}$  in Kumar's study, while it decreased to 18 (10–62)  $\mu\text{g/g}$  in our patients after pancreatoduodenectomy. In fact, the article by Kumar et al.<sup>20</sup> reviewed several studies in which the mean or median FE-1 values after pancreatoduodenectomy ranged from 12 to 104  $\mu\text{g/g}$ . It seems clear that there is a large variability, possibly due partly to study design, which makes it difficult to define the FE-1 level consistent with EPI. These data emphasize the need to correlate pancreatic function

**Table 4** Demographic and clinical characteristics of patients ranked by the fecal elastase-1 best cut-off point.

	Fecal elastase-1 $\geq 65.5 \mu\text{g/g}$ <i>n</i> = 24	Fecal elastase-1 $< 65.5 \mu\text{g/g}$ <i>n</i> = 26	<i>P</i> value
<i>Age, median (IQR)</i>	63.5 (54.0–67.8)	62.0 (55.2–69.0)	.98
<i>Sex, n (%)</i>			.81
Male	13 (54.2)	16 (61.5)	
Female	11 (45.8)	10 (38.5)	
<i>BMI, kg/m<sup>2</sup>, median (IQR)</i>	25.6 (22.8–27.8)	23.4 (22.2–25.2)	.08
<i>Diagnosis, n (%)</i>			.33
Pancreatic ductal adenocarcinoma	4 (16.7)	11 (42.3)	
Periampullary cancer	1 (4.2)	1 (3.8)	
Neuroendocrine tumor	7 (29.2)	3 (11.5)	
Intraductal papillary mucinous neoplasia	2 (8.3)	4 (15.4)	
Mucinous cystic adenoma	0	1 (3.8)	
Serous cystic adenoma	1 (4.2)	0	
Chronic pancreatitis	6 (25.0)	4 (15.4)	
Acute pancreatitis	3 (12.5)	2 (7.7)	
<i>Surgical procedure, n (%)</i>			.001
Pancreatoduodenectomy	7 (29.2)	22 (84.6)	
Distal pancreatectomy	9 (37.5)	1 (3.8)	
Necrosectomy	3 (12.5)	0	
Lateral pancreateojejunostomy	3 (12.5)	1 (3.8)	
Cysto-gastrostomy	0	2 (7.7)	
Enucleation	1 (4.2)	0	
Other	1 (4.2)	0	
<i>Extent of pancreatic resection, n (%)</i>			<.001
Major	7 (29.2)	22 (84.6)	
Intermediate	9 (37.5)	1 (3.8)	
Minor	8 (33.3)	3 (11.5)	
<i>Pancreatic function test, median (IQR)</i>			
Fecal elastase-1, $\mu\text{g/g}$	264.5 (143.0–402.0)	10.0 (10.0–29.0)	<.001
Mean fecal fat excretion, g	6.0 (3.0–11.6)	18.3 (6.3–26.7)	.002
Coefficient of fat absorption, %	94.0 (88.0–97.0)	82.0 (73.5–93.8)	.001
<sup>13</sup> C-mixed triglyceride breath test, %	40.0 (32.8–42.0)	10.0 (3.0–34.0)	<.001
<i>Laboratory data, median (IQR)</i>			
Cholesterol, mg/dL	171 (130–188)	159 (130–175)	.28
Albumin, mg/dL	4.2 (3.8–4.2)	4.2 (3.9–4.4)	.68
Pre-albumin, mg/dL	22.5 (20.0–26.2)	20.0 (16.2–25.0)	.07
Vitamin D, ng/mL	22.4 (17.8–31.4)	18.4 (10.4–23.0)	.09
Vitamin A, ng/mL	0.5 (0.4–0.6)	0.4 (0.3–0.5)	.07
Vitamin E, ng/mL	13.6 (11.8–15.0)	10.6 (9.1–13.0)	.009
Vitamin B12, pg/mL	440 (315–601)	358 (296–467)	.11
Folic acid, ng/mL	8.7 (7.5–11.1)	9.4 (6.2–14.6)	.95
Lymphocytes, <i>n</i> , $\times 10^3$	2.0 (1.6–2.3)	2.1 (1.7–2.5)	.53
Hemoglobin, g/dL	13.2 (12.9–14.2)	13.5 (12.0–14.4)	.59
<i>CONUT score, n (%)</i>			.28
0	8 (33.3)	3 (11.5)	
1	8 (33.3)	14 (53.8)	
2	5 (20.8)	4 (15.4)	
3	1 (4.2)	2 (7.7)	
4	1 (4.2)	3 (11.5)	
5	1 (4.2)	0	

Values of *P* < .05 are in bold.

**Table 5** Characteristics of patients ranked by <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test best cut-off point.

	<sup>13</sup> C-mixed triglyceride breath test $\geq$ 22.5% n = 32	<sup>13</sup> C-mixed triglyceride breath test < 22.5% n = 18	P value
Age, median (IQR)	63.5 (54.0–69.2)	62.0 (56.5–66.5)	.98
Sex, n (%)			.53
Male	17 (53.1)	12 (66.7)	
Female	15 (46.9)	6 (33.3)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	25.0 (23.0–27.7)	23.0 (21.1–24.8)	.03
Diagnosis, n (%)			.71
Pancreatic ductal adenocarcinoma	7 (21.9)	8 (44.4)	
Periampullary cancer	2 (6.2)	0	
Neuroendocrine tumor	7 (21.9)	3 (16.7)	
Intraductal papillary mucinous neoplasia	4 (12.5)	2 (11.1)	
Mucinous cystic adenoma	1 (3.1)	0	
Serous cystic adenoma	1 (3.1)	0	
Chronic pancreatitis	7 (21.9)	3 (16.7)	
Acute pancreatitis	3 (9.4)	2 (11.1)	
Surgical procedure, n (%)			.02
Pancreatoduodenectomy	16 (50.0)	13 (72.2)	
Distal pancreatectomy	10 (31.2)	0	
Necrosectomy	3 (9.4)	0	
Lateral pancreaticojejunostomy	1 (3.1)	3 (16.7)	
Cysto-gastrostomy	0	2 (11.1)	
Enucleation	1 (3.1)	0	
Other	1 (3.1)	0	
Extent of pancreatic resection, n (%)			.03
Major	16 (50.0)	13 (72.2)	
Intermediate	10 (31.2)	0	
Minor	6 (18.8)	5 (27.8)	
Pancreatic function test, median (IQR)			
Fecal elastase-1, $\mu$ g/g	148.5 (54.8–343.0)	10.0 (10.0–17.2)	<.001
Mean fecal fat excretion, g	6.0 (3.4–12.0)	22.9 (11.0–30.4)	.001
Coefficient of fast absorption, %	94.0 (88.0–96.2)	77.0 (69.5–88.8)	.001
<sup>13</sup> C-Mixed Triglyceride Breath Test, %	37.0 (34.0–41.2)	3.5 (1.0–11.0)	<.001
Laboratory data, median (IQR)			
Cholesterol, mg/dL	170 (133–185)	149 (125–172)	.20
Albumin, mg/dL	4.2 (3.9–4.3)	4.2 (3.7–4.4)	.66
Pre-albumin, mg/dL	22.0 (19.5–27.0)	20.5 (15.2–24.5)	.10
Vitamin D, ng/mL	23.0 (18.6–31.4)	16.2 (10.1–19.6)	.003
Vitamin A, ng/mL	0.5 (0.4–0.6)	0.4 (0.3–0.5)	.07
Vitamin E, ng/mL	13.4 (11.3–14.9)	10.3 (8.5–11.5)	.002
Vitamin B12, pg/mL	391 (304–538)	392 (296–512)	.84
Folic acid, ng/mL	8.6 (7.4–11.1)	11.0 (7.7–13.3)	.34
Lymphocytes, n, $\times 10^3$	2.0 (1.8–2.5)	1.9 (1.4–2.4)	.44
Hemoglobin, g/dL	13.3 (12.8–14.2)	13.6 (11.4–14.6)	.66
CONUT score, n (%)			.08
0	8 (25.0)	3 (16.7)	
1	15 (46.9)	7 (38.9)	
2	7 (21.9)	2 (11.1)	
3	0	3 (16.7)	
4	1 (3.1)	3 (16.7)	
5	1 (3.1)	0	

Values of  $P < .05$  are in bold.

**Table 6** Demographic and clinical characteristics of patients ranked by extent of pancreatic resection.

	Major n = 29	Intermediate n = 10	Minor n = 11	P value
<b>Age, median (IQR)</b>	62.0 (55.0–68.0)	67.5 (52.0–71.8)	61.0 (55.5–67.0)	.78
<b>Sex, n (%)</b>				.19
Male	15 (51.7)	5 (50.0)	9 (81.8)	
Female	14 (48.3)	5 (50.0)	2 (18.2)	
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup>, median (IQR)</b>	24.4 (22.8–26.4)	24.5 (22.8–26.9)	22.1 (21.2–27.9)	.68
<b>Diagnosis, n (%)</b>				.003
Pancreatic ductal adenocarcinoma	11 (37.9)	3 (30.0)	1 (9.1)	
Periampullary cancer	2 (6.9)	0	0	
Neuroendocrine tumor	4 (13.8)	5 (50.0)	1 (9.1)	
Intraductal papillary mucinous neoplasia	5 (17.2)	1 (10.0)	0	
Mucinous cystic adenoma	1 (3.4)	0	0	
Serous cystic adenoma	1 (3.4)	0	0	
Chronic pancreatitis	5 (17.2)	1 (10.0)	4 (36.4)	
Acute pancreatitis	0	0	5 (45.5)	
<b>Pancreatic function test, median (IQR)</b>				
Fecal elastase-1, $\mu\text{g/g}$ stool	18 (10–62)	306 (153.2–480)	283 (39.5–344)	<.001
Mean fecal fat excretion, g	12.7 (4.9–21.6)	8.9 (5.0–11.8)	6.5 (3.0–25.5)	.60
Coefficient of fat absorption, %	87.0 (78.0–95.0)	91.0 (88.0–94.8)	93.0 (74.5–97.0)	.73
<sup>13</sup> C-mixed triglyceride breath test, %	23.0 (3.0–36.0)	40.5 (36.2–41.0)	31.0 (17.0–39.0)	.01
<b>Exocrine pancreatic insufficiency, n (%)</b>				
Coefficient of fat absorption				.45
$\geq 93\%$	12 (41.4)	5 (50.0)	7 (63.6)	
<93%	17 (58.6)	5 (50.0)	4 (36.4)	
Fecal elastase 1				<.001
$\geq 65.5 \mu\text{g/g}$	7 (24.1)	9 (90.0)	8 (72.7)	
<65.5 $\mu\text{g/g}$	22 (75.9)	1 (10.0)	3 (27.3)	
<sup>13</sup> C-mixed triglyceride breath test				.03
$\geq 22.5\%$	16 (55.2)	10 (100.0)	6 (54.5)	
<22.5%	13 (44.8)	0	5 (45.5)	

Values of  $P < .05$  are in bold.

test findings with actual fat loss in patients after pancreatic surgery.

Regarding minor pancreatic resection, Nøjgaard et al.<sup>21</sup> found FE-1 values <100  $\mu\text{g/g}$  and <200 in 25% and 59% of patients, respectively, after an episode of complicated walled-off pancreatic necrosis. However, only 24% of these patients required PERT, a figure close to the 27.3% of our patients with minor pancreatic resection and EF-1 below the best cut-off point. Care should be exercised in the diagnosis of EPI after pancreatic surgery as it would lead to the initiation of PERT.<sup>1</sup>

According to several authors, a <sup>13</sup>C-MTBT < 23% is diagnostic of EPI and is, therefore, an indication for PERT. Notably, our study found 22.5% as the best cut-off point, a figure almost identical to the above. Using this <23% threshold, Hartman et al.<sup>22</sup> diagnosed EPI in 68% of patients after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Similarly, in our study, 44.8% of patients undergoing major pancreatic resection had a <sup>13</sup>C-MTBT < 22.5%. On the other hand, only a minority of patients undergoing distal pancreatectomy in the study by Hartman et al.<sup>22</sup> had <sup>13</sup>C-MTBT < 23%. Similarly, none of our patients undergo-

ing intermediate pancreatic resection had <sup>13</sup>C-MTBT < 22.5%. However, 45.5% of our patients undergoing minor pancreatic resection had <sup>13</sup>C-MTBT < 22.5%, although it should be noted that in our study there were patients with chronic pancreatitis among those undergoing minor pancreatic resection. Therefore, in addition to the extent of resection, factors such as underlying pancreatic disease may influence fat malabsorption after pancreatic surgery.

Vitamin D deficiency may be present in patients with fat malabsorption.<sup>23</sup> Our study found a significantly decrease of vitamin D level in patients with fat malabsorption after pancreatic resection. Of note, this depletion was detected by both CFA and <sup>13</sup>C-MTBT in our study. In addition, early studies reported vitamin E deficiency in patients with EPI.<sup>24</sup> In our study, both FE-1 and <sup>13</sup>C-MTBT detected depletion of vit E. These data alert to the need for supplementation in patients at risk of vitamin deficiency.

There are limitations to our study. We have not provided data on signs and/or symptoms suggestive of EPI/malabsorption – such as diarrhea, abdominal distension, low weight or sarcopenia – as these variables were not included in the ethics committee-approved study pro-

tocol. Our cohort's diversity of diagnoses and procedures hampers the establishment of precise cut-off points applicable to specific patients. However, the usual clinical scenario is often subject to stress due to several factors acting simultaneously. Our study did not assess the consistency of the remaining pancreas, of great importance in the reserve of exocrine pancreatic function. Neither the diameter of the Wirsung duct nor the histological characteristics of the remnant pancreas were examined. Adjuvant and/or neoadjuvant treatments administered to patients with malignancies may also have influenced the results. As well as the length of time between surgery and the performance of pancreatic function tests. Unfortunately, no further conclusions could be drawn due to variability in the time interval between surgery and the performance of pancreatic function tests. Certainly, other variables may have influenced our results. In any case, our study highlights the need for further prospective studies.

## Conclusion

In conclusion, FE-1 was more accurate for diagnosing EPI after pancreatic surgery, but the differences were not statistically different.

## Author contribution

**Paula Sirera-Sirera:** Conception and design, Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Drafting the article, Revising the article. **Núria Lluís:** Analysis and interpretation of data, Revising the article. **Fèlix Lluís:** Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Drafting the article, Revising the article. **Pedro Zapater:** Analysis and interpretation of data, Revising the article. **Pablo López-Guillén:** Acquisition of data, Revising the article. **José M. Ramia-Ángel:** Acquisition of data, Revising the article. **Rahma Amrani:** Acquisition of data, Revising the article. **Trinidad Castillo-García:** Acquisition of data, Revising the article. **José Andreu-Viseras:** Acquisition of data, Revising the article. **Karina Cárdenas-Jaén:** Conception and design, Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Revising the article. **Lucía Guilabert:** Acquisition of data, Revising the article. **Sara Pérez-Brotos:** Acquisition of data, Revising the article. **Emma Martínez-Moneo:** Acquisition of data, Revising the article. **Nerea Gendive-Martin:** Acquisition of data, Revising the article. **Iván González Hermoso:** Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Revising the article. **Enrique de-Madaria:** Conception and design, Analysis and interpretation of data, Drafting the article, Revising the article. **María José Ferri:** Conception and design, Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Drafting the article, Revising the article.

## Ethical considerations

The work was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethics committee of Hospital Dr. Balmis (PI 2016-08). Informed consent for participating in this study was obtained from all patients.

## Source of funding

Viatrix Inc. funded this study. Viatrix was not involved in its design, execution, or manuscript drafting.

## Conflict of interest

Enrique de-Madaria has received grants from Viatrix Inc. and Abbott, and has participated in symposia funded by Janssen, Abbie, Viatrix Inc. and Abbott.

## Acknowledgments

We are grateful to Viatrix Inc. for funding the study and particularly to Maria Luisa Orera, Global Medical Lead Gastroenterology, for her support.

## References

1. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States)*. 2018;164:1035–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.040>.
2. Forsmark CE. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Opt Gastroenterol*. 2018;16:306–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-018-0186-y>.
3. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz J, Falconi M, et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Ann Surg*. 2016;264:949–58, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001732>.
4. de-Madaria E, González-Sánchez V, Picó A, et al. Response to “Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: <sup>13</sup>C-mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase: Methodological issues.”. *Pancreatol*. 2017;17:648, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.05.386>.
5. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty M, Sutton M, Neoptolemos J, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatol*. 2011;11:535–45, <http://dx.doi.org/10.1159/000333308>.
6. Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiario 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. *Pancreatol*. 2013;13:38–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2012.11.307>.
7. Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y, et al. Usefulness of a <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery*. 2009;145:168–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.013>.
8. González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: <sup>13</sup>C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatol*. 2017;17:580–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.03.002>.
9. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12:1495–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>.

10. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Opt Gastroenterol*. 2015;13:347–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-015-0057-8>.
11. Ghos YF, Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Schurmans PC. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity. *Digestion*. 1981;22:239–47, <http://dx.doi.org/10.1159/000198663>.
12. Weaver LT, Amarri S, Swart GR. <sup>13</sup>C mixed triglyceride breath test. *Gut*. 1998;43 Suppl. 3:S13–9, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.43.2008.s13>.
13. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:233–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.008>.
14. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NGP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20:38–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762418>
15. Utsumi M, Aoki H, Nagahisa S, Nishimura S, Une Y, Kimura Y, et al. Preoperative predictive factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: usefulness of the CONUT score. *Ann Surg Treat Res*. 2020;99:18–25, <http://dx.doi.org/10.4174/astr.2020.99.1.18>.
16. Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115:92–106, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113284>.
17. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29–36, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>.
18. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA clinical practice update on the epidemiology evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023;165:1292–301, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2023.07.007>.
19. Stern L, Schuette M, Goetz MR, Nitschke C, Bardenhagen J, Scognamiglio P, et al. Perioperative management of pancreatic exocrine insufficiency – evidence-based proposal for a paradigm shift in pancreatic surgery. *Hpb*. 2024;26:117–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2023.09.003>.
20. Kumar TK, Tewari M, Shukla SK, Mishra SP. Pancreatic exocrine insufficiency occurs in most patients following pancreaticoduodenectomy. *Indian J Cancer*. 2021;58:511–7, [http://dx.doi.org/10.4103/ijc.IJC\\_764\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/ijc.IJC_764_18).
21. Nøjgaard C, Werge M, Naver A, Wilkens Knudsen A, Wewer Albrechtsen N, Møller S, et al. Long-term changes of pancreatic function in patients with complicated walled-off necrosis. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57:1257–63, <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2022.2072176>.
22. Hartman V, Roeyen E, Bracke B, Huysentruyt F, de Gendt S, Chapelle T, et al. Prevalence of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery measured by <sup>13</sup>C mixed triglyceride breath test: a prospective cohort study. *Pancreatol*. 2023;23:563–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2023.05.012>.
23. Kroon VJ, Daamen LA, Tseng DSJ, de Vreugd A, Brada L, Busch O, et al. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreaticoduodenectomy: a prospective bi-center study. *Pancreatol*. 2022;22:1020–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2022.08.002>.
24. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*. 2015;15:589–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2015.07.001>.