

ELASTASA FECAL COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

FECAL ELASTASE AS A DIAGNOSTIC METHOD OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY: EXPERIENCE IN OUR CENTER.

C. Diéguez-Castillo¹, C. Jiménez-Luna², F.J. Sánchez-Lara², A. Delgado-Maroto³, A. Íñigo-Chaves⁴, J.L. Martín-Ruiz¹

¹Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

²Centro de Investigación Biomédica. Granada.

³Hospital Torrecárdenas. Almería.

⁴Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Resumen

Introducción y objetivos: la insuficiencia pancreática exocrina aumenta el riesgo de malnutrición y mortalidad. La principal causa es la pancreatitis crónica. No se dispone de un *gold standard* para su diagnóstico de fácil aplicación en la práctica clínica diaria. El objetivo es valorar la frecuencia de IPE en nuestra población de estudio con pancreatitis crónica y la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo.

Material y métodos: estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica en Hospital San Cecilio de Granada. Se recogió una muestra de heces sólida para análisis de elastasa fecal.

Resultados: el 60,4% de los pacientes con pancreatitis crónica presentaron IPE (EF <200 mcg/g). Un 38% de los sujetos

con IPE estaban sin tratamiento enzimático sustitutivo y se inició el mismo tras conocer el diagnóstico.

Conclusiones: la elastasa fecal constituye un método diagnóstico rápido y económico para el diagnóstico de IPE por lo que se ampliará a grupos de riesgo como fibrosis quística y cirugía pancreática.

Palabras clave: insuficiencia pancreática exocrina (IPE), elastasa fecal (EF), tratamiento enzimático sustitutivo (TES).

Abstract

Introduction and objectives: exocrine pancreatic insufficiency (EPI) increases the risk of malnutrition and mortality. The main cause is chronic pancreatitis. There is not gold standard available for diagnosis easy to apply in daily clinical practice. The objective is to assess the frequency of EPI in our study population with chronic pancreatitis and the need for substitutive enzyme treatment.

CORRESPONDENCIA

Carmelo Diéguez Castillo
Hospital Universitario San Cecilio
18011 Granada
cardiecas@hotmail.es

Fecha de envío: 02/05/2018
Fecha de aceptación: 24/07/2018

Material and methods: descriptive study of patients diagnosed with chronic pancreatitis in Hospital San Cecilio of Granada. A solid stool sample was collected for faecal elastase (FE) analysis.

Results: 60.4% of patients with chronic pancreatitis presented IPE (EF <200 mcg/g). 38% of the subjects with IPE were without substitute enzyme treatment and the same one was initiated after knowing the diagnosis.

Conclusions: faecal elastase constitutes a rapid and economic diagnostic method for EPI. Thus, it could be used in at risk groups, such as cystic fibrosis and pancreatic surgery patients.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency (EPI), fecal elastase (FE), substitutive enzyme treatment.

Introducción

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) viene definida por una destrucción del parénquima pancreático, con pérdida de célula acinares y/u obstrucción de los conductos pancreáticos, tan importante que la producción de enzimas digestivas y secreción ductal de bicarbonato no puede mantener unos niveles óptimos para digerir adecuadamente las comidas^{1,2}.

Dentro de las causas de IPE, la pancreatitis crónica es la primera causa seguida en frecuencia por la fibrosis quística y la cirugía pancreática³.

La importancia de la IPE radica en las consecuencias derivadas del retraso en el diagnóstico y la no instauración de tratamiento enzimático sustitutivo en caso de confirmarlo. Por un lado, la mala digestión conlleva un estado de malnutrición que incrementa la mortalidad de los pacientes con IPE¹. Por otra parte, se ha demostrado que la IPE constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente⁴.

Objetivo

El objetivo del estudio valorar la frecuencia de IPE en pacientes con pancreatitis crónica y la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo en base a los resultados obtenidos.

Material y Métodos

Se trata de un estudio descriptivo que incluye un total de 53 pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica. Todos ellos procedieron a la recogida de una muestra de heces en recipiente habilitado para ello, siendo el único requisito que la muestra fuese de consistencia sólida para no falsear los resultados.

Los valores definitorios de insuficiencia pancreática exocrina se establecieron en menos de 200 mcg/g, diferenciándose a su vez entre IPE leve-moderada (100-199 mcg/g) y severa (<100 mcg/g).

Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes.

Resultados

El 60,4% (32/53) de los pacientes con pancreatitis crónica presentaron una EF-1 <200 µg/g, diagnosticándose de IPE. De los pacientes con IPE, el 87,5% (28/32) tenía una insuficiencia pancreática exocrina severa (elastasa fecal <100 µg/g) y el 12,5% restante una IPE leve-moderada.

Del total de pacientes diagnosticados de IPE, el 62% (veinte sujetos) estaban con tratamiento enzimático sustitutivo. El 38% restante (doce sujetos) fueron diagnosticados de IPE al disponer de elastasa fecal como método diagnóstico y se inició tratamiento con enzimas pancreáticas a razón de 50.000-75.000 unidades de lipasa por comida principal y 25.000 unidades por tentempié.

En cuanto a la actitud en el 39,6% de los pacientes que no tenían IPE según los resultados de elastasa fecal, se planteó individualizar caso a caso según distintos factores.

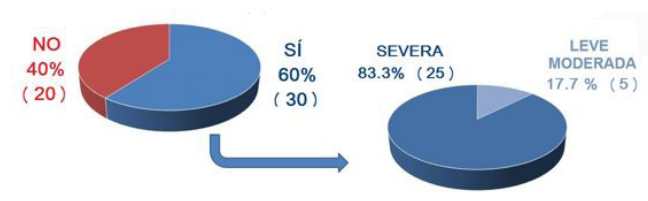


Figura 1

Prevalencia de IPE en población de estudio (N=53).

Discusión

La insuficiencia pancreática exocrina supone un incremento de la mortalidad secundaria a malnutrición y del riesgo de eventos cardiovasculares. De ahí la importancia de un diagnóstico precoz en población de riesgo como pancreatitis crónica, para la instauración de tratamiento enzimático sustitutivo.

Dicho incremento de la mortalidad por malnutrición viene condicionado por una mala digestión. La destrucción del páncreas exocrino conlleva una malabsorción tanto de macronutrientes (carbohidratos, proteínas y lípidos) como micronutrientes, incluyendo vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y elementos traza (calcio, magnesio, zinc, cobre)^{1,2}. En un estudio de Vallejo-Senra con pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica, el grupo de sujetos con IPE tenía una menor supervivencia que el grupo sin IPE⁴.

Se han desarrollado índices pronósticos en pancreatitis crónica que incluyen entre sus variables el índice de masa corporal (IMC), uno de los parámetros antropométricos más empleados para valorar el estado nutricional. El COPPS se intenta asemejar al Child-Pugh en la cirrosis hepática. Se clasifica a los pacientes en estadios A, B y C según la puntuación de las variables analizadas. Su finalidad es determinar el riesgo de readmisión al hospital y la duración potencial de la estancia hospitalaria. En dicho estudio se objetivó que los sujetos con bajo peso (IMC <18) tenían más riesgo de readmisión y estancia hospitalaria más prolongada⁵.

En la muestra de pacientes con pancreatitis crónica de nuestro centro se demostraron diferencias estadísticamente significativas en parámetros nutricionales analíticos como la prealbúmina y el magnesio siendo los niveles inferiores en el grupo con IPE.

El incremento del riesgo cardiovascular se ha descrito en un estudio de Vallejo-Senra. Los autores concluyen que la presencia de IPE incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con pancreatitis crónica de manera independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular ya conocidos como el tabaco y la diabetes. Se entiende por eventos cardiovasculares (ECV) mayores, el síndrome coronario agudo y el ictus. Como ECV menores la claudicación intermitente (enfermedad arterial periférica) y la trombosis venosa profunda⁶.

A pesar de la relevancia de la IPE, las limitaciones de las pruebas diagnósticas de que disponemos dificultan su diagnóstico. Existen tanto métodos diagnósticos directos e indirectos.

Se entiende por directos aquellos que estimulan el páncreas (células acinares y ductales) usando secretagogos como secretina o colecistoquinina para después recoger y analizar la cantidad normal de contenido de la secreción pancreática. Son los test más sensibles, pero tienen el inconveniente de ser laboriosos, invasivos, costosos y molestos para el paciente. Solo está disponible en unos pocos centros. El test de intubación con sonda nasoyeyunal y el test endoscópico son dos ejemplos¹.

Los indirectos miden las consecuencias de la insuficiencia pancreática las cuales no aparecen hasta que la secreción normal enzimática ha declinado más de un 90%, por lo que son insensibles en estadios precoces. Incluyen la medida de la excreción de la grasa fecal o bioproductos de la digestión de enzimas pancreáticas como la elastasa y quimotripsina fecal o el tripsinógeno sérico. Otro método indirecto es la medición de dióxido de carbono en aliento producido por la degradación en el páncreas de triglicéridos marcados con carbono-13. Estos métodos están más disponibles¹.

La elastasa es una enzima pancreática que es secretada por el páncreas en el duodeno y se mantiene intacta en todo su tránsito por el intestino. Su concentración en la heces refleja el estado de la función pancreática exocrina y no se ve influenciada por el hecho de que el paciente está en terapia con enzimas pancreáticas. En la **Tabla 1** se exponen las ventajas e inconvenientes de este método diagnóstico^{1,7,8}.

Su principal limitación es que se trata de un método poco sensible en estadios precoces de IPE^{1,7,8}. En estos casos

Tabla 1. Pros y contras de la elastasa fecal como método diagnóstico de IPE.

Ventajas	Inconvenientes
Fácil, no invasivo y económico	Menor sensibilidad en estados precoces (60%) Falso negativo
Resultados no alterados por uso de enzimas pancreáticas	No puede usarse para evaluar eficacia y adherencia al tratamiento
Alta sensibilidad y especificidad en estadios avanzados (90-95%)	Alteración en enfermedades de la mucosa de intestino delgado Falso positivo
	Muestra de heces no formada Falso positivo

nos podemos ayudar de manifestaciones clínicas secundarias a malnutrición o un mayor tiempo de evolución de la enfermedad que nos hagan sospechar el desarrollo de IPE en un estadio precoz. También debemos considerar si los valores de EF obtenidos se encuentran próximos al punto de corte definitivo para IPE. Todas estas variables nos deben orientar hacia la instauración precoz del tratamiento enzimático sustitutivo.

En algunos estudios la elastasa fecal se ha planteado como prueba para la detección de IPE en grupos de riesgo⁹. Aunque no se trata del *gold standard* para el diagnóstico, se trata de un método con múltiples ventajas (ya descritas en la **Tabla 1**) que lo hacen de más fácil aplicación en la práctica clínica diaria. De hecho, la elastasa fecal podría llegar a plantearse como método de apoyo al diagnóstico de pancreatitis crónica. Por un lado debemos tener en cuenta el gold estándar para el diagnóstico es la ecoendoscopia, la cual resulta un método invasivo no disponible en todos los centros. Por otra parte, la primera causa de IPE es la pancreatitis crónica, seguida en frecuencia por la fibrosis quística y cirugía pancreática, ambas fácilmente identificables. Esto unido al elevado VPP de la elastasa fecal para IPE, nos facilitaría la orientación diagnóstica hacia pancreatitis crónica en aquellos pacientes con el contexto clínico adecuado.

En cuanto a las perspectivas de futuro, la metabolómica se plantea como un nuevo método diagnóstico en el futuro. Ya hay estudios que han conseguido identificar perfiles de metabolitos que permiten diferenciar adenocarcinoma de páncreas y pancreatitis crónica¹⁰. Dada la trascendencia que tiene en el pronóstico de la pancreatitis crónica el desarrollo de IPE, en nuestra población de estudio se está analizando la metabolómica para intentar identificar metabolitos que consigan dicha diferenciación. Los resultados iniciales con veintidós pacientes muestran que con un grupo de siete metabolitos se consiguen diferenciar el 100% de los sujetos con pancreatitis crónica de los sujetos sanos del grupo control.

Conclusiones

El diagnóstico de IPE es fundamental para poner el tratamiento enzimático sustitutivo adecuado y evitar riesgo de malnutrición y desarrollo de eventos cardiovasculares. La elastasa fecal constituye un método diagnóstico rápido y sencillo para

este propósito. Ante nuestra experiencia se plantea extender su determinación de forma rutinaria a otros grupos con patologías de riesgo para desarrollar IPE como puede ser la fibrosis quística o cirugía pancreática.

Bibliografía

1. Afghani E, Sinha A, K. Singh V. An Overview of the Diagnosis and Management of Nutrition in Chronic Pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014 Jun; 29(3): 295-311.
2. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(4):305-10.
3. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(2): 116-122.
4. de la Iglesia-García D, Vallejo-Sendra N, Iglesias-García J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017.
5. Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kuhlmann L, Schütte AA et al. Development and Validation of a chronic pancreatitis prognosis score in 2 independent cohorts. *Gastroenterology* 2017; 153 (6): 1544-54.
6. Vallejo-Sendra N, De la Iglesia-García D, López-López A, Iglesias-García J, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis (CP). *Pancreatology*. 2016;16(3):S80
7. Chowdhury RS, Forsmark CE, Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(6):733-750
8. Ahmad Anaizi, Phil A. Hart. Darwim L Conwell. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017 62: 1713-1720
9. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. *Digestive Diseases and Sciences* 2017 mya; 62(5): 1119-30.
10. Lindahl A, Heuchel R, Forshed J, Lehtiö J, Löhr M and Nordström A. Discrimination of pancreatic cancer and pancreatitis by LC-MS metabolomics. *Metabolomics* 2017; 13(5):61.