

11227

1
203



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

RESERVA PANCREATICA EXOCRINA EN PACIENTES
DIABETICOS TIPO II DE LARGA EVOLUCION

T E S I S

Que para obtener el Título en la especialidad de
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A :
DR. **RODOLFO ARAIZA CASILLAS**



IMSS

México, D.F.

Febrero de 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.-

	PAGINA
JUSTIFICACION	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
OBJETIVO, MATERIAL Y METODO	8
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
ANALISIS ESTADISTICO	13
RESULTADOS	14
DISCUSION Y CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	19

RESUMEN.-

Estudios clínicos en modelos animales han encontrado que existe fibrosis pancreática en diabetes mellitus afectando la función exocrina de la glándula.

OBJETIVO: Valorar la función pancreática exocrina en diabetes mellitus tipo II por medio de la prueba de pancreolauryl (PP).

METODO: Se estudiaron a 30 individuos que se dividieron en tres grupos: Grupo Uno, 10 pacientes con diabetes mellitus tipo II ≥ 10 años de evolución (media de 15 años). Grupo Dos, 10 pacientes con pancreatitis crónica y Grupo Tres, 10 controles sanos. En todos se realizó la PP que evalúa de manera indirecta y no invasiva la función exocrina del páncreas. Valores mayores de 30% indica función exocrina normal, valores menores de 20% indican función exocrina anormal. Análisis estadístico fue realizado con ANOVA no paramétrico y U de Mann Whitney.

RESULTADOS: En el Grupo Uno, 9 pacientes tuvieron PP mayor de 30% con una media de 50.03% y con una amplitud de 31-100%. En el Grupo Dos, la PP fue en todos, menor de 20%, con una media de 12.21% y una amplitud de 3-18%. En el Grupo Tres, la PP fue mayor de 30% en todos los casos, con una media de 61.02% y con una amplitud de 31.8-100%. Al comparar todos los grupos se encontró diferencia significativa ($P < 0.01$), pero al comparar el Grupo Uno con el Grupo Tres, no hubo diferencia significativa ($P > 0.05$). Los pacientes de los grupos uno y dos cursaron con diarrea crónica y, todos los pacientes con diabetes mellitus tenían por lo menos 2 pruebas de neuropatía autonómica cardiovascular anormales, además, todos los pacientes del grupo Uno y Tres cursaron con diarrea crónica.

CONCLUSIONES: Los pacientes con diabetes mellitus tipo II de larga evolución no cursan con insuficiencia pancreática exocrina. La diarrea podría explicarse exclusivamente por neuropatía autonómica.

JUSTIFICACION.-

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica muy común a la cual nos enfrentamos a diario en nuestra práctica clínica en todos los niveles de atención médica.

Representa una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro país, así, como, es de las principales causas de defunción en México y generadora de complicaciones crónicas (1). Una de ellas es la neuropatía diabética la cual se presenta aproximadamente en el 20% de los pacientes con diabetes mellitus y la cual está asociada a una considerable morbilidad (polineuropatía dolorosa, ulceración neuropática) y mortalidad (neuropatía autonómica) (2,3).

Una forma de presentación clínica de la neuropatía diabética en general es la neuropatía autonómica con manifestaciones gastrointestinales, dentro de las cuales se incluye la enteropatía esofágica, gastroparesia diabética, enteropatía diabética y anomalías neuroendocrinas gastrointestinales. La enteropatía diabética se manifiesta como constipación la cual se presenta en 66% de los pacientes; diarrea, llamada por algunos autores como diarrea paroxística nocturna, entre otras. Se ha reportado que muchos factores influyen en la presentación de la diarrea del diabético, dentro de los cuales se menciona una disminución de la secreción pancreática exocrina y la neuropatía pancreática vagal, por lo que se ha intentado suplementos de enzimas pancreáticas para tratamiento de la diarrea del diabético (2-7).

Algunos autores han reportado disminución de la función pancreática exocrina hasta en 80% de los pacientes diabéticos insulino dependientes (8), mientras otros

autores no lo han encontrado (9,10). Sin embargo, en la literatura médica internacional así como en nuestro medio no hay reportes específicos que evalúen dicha función en pacientes diabéticos no insulino dependientes (Tipo II).

INTRODUCCION.-

En años recientes se ha acumulado evidencia en favor de que la diabetes mellitus consiste en un grupo heterogéneo de desórdenes que tienen en común la intolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos se clasifican de acuerdo a los requerimientos de insulina para prevenir la cetosis en dos tipos: Tipo I que dependen de la insulina y Tipo II, que no dependen de la insulina; este último grupo, tiene en común que se han encontrado características histopatológicas en el páncreas que son iguales en todos ellos, estas características incluyen fibrosis de los islotes de Langerhans que esta frecuentemente asociada a fibrosis pancreática, además, reportes recientes apoyan la existencia de depósitos de material amiloide en los islotes y estos alcanzan también al tejido exocrino. Actualmente se ha informado que la fibrosis y el amiloide se relacionan y que también interfieren con la función exocrina del páncreas en pacientes diabéticos (12-16).

Una complicación frecuente, encontrada en los pacientes con diabetes mellitus de larga evolución (mas de 10 años) es la neuropatía diabética autonómica, que dentro de una de sus manifestaciones gastrointestinales se encuentra la diarrea (2) en forma intermitente o continua, con una frecuencia de hasta 79% de los diabéticos mencionados y dentro de los factores involucrados en su génesis esta la disminución de la función pancreática exocrina, de ahí, que se ha intentado manejar estas

manifestaciones con enzimas pancreáticas para atenuarlas o corregirlas (4).

Se ha informado en la literatura universal datos contradictorios en cuanto a la presencia de alteración o disminución de la función pancreática exocrina en pacientes diabéticos tipo I (8-10), sin embargo, en pacientes diabéticos tipo II, no encontramos reportes que evalúen dicha función para de esta manera tratar de esclarecer si la disminución de dicha función contribuye en la presentación de la diarrea del diabético tipo II y que de alguna manera el tratamiento con enzimas pancreáticas pudiera ser benéfico en estos pacientes.

Presentamos los resultados de la evaluación de la función pancreática exocrina en los pacientes diabéticos tipo II de larga evolución con diarrea crónica, evaluada en forma indirecta, no invasiva con dilaurato de fluoresceína (prueba de pancreolauryl).

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.-

Desde hace mas de 30 años, han aparecido reportes en la literatura médica en los cuales se fundamenta la disminución de la función pancreática exocrina en pacientes diabéticos tipo I (8,11,17-19). No obstante, no hay reportes específicos que evalúen la función pancreática exocrina en pacientes diabéticos tipo II. Es probable que la disminución de la función pancreática exocrina contribuya a las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes diabéticos (20-22)

Estudios clínicos en modelos animales han encontrado que existe fibrosis pancreática en diabetes mellitus, afectando la función exocrina de la glándula. Mori y

cols., proponen una explicación de la disminución de la función pancreática exocrina en su modelo de ratas diabéticas(WBN/Kob), donde el primer paso es el antecedente genético (incluyen factores moduladores como son hormonas sexuales y anomalías inmunológicas como autoinmunidad), posteriormente las anomalías previas llevan a infiltración de células inflamatorias, hemorragia y exudado fibrinoso alrededor de los ductos pancreáticos o vasos sanguíneos; lo anterior produce proliferación de tejido, fibroso el cual afecta al tejido exocrino y finalmente produce insuficiencia pancreática exocrina y la afección del islote, produce diabetes mellitus (23) Figura 1.

Chey y cols. fueron los primeros en investigar la función pancreática exocrina en pacientes diabéticos juveniles, utilizando la prueba de secretina-pancreozimina con intubación duodenal (11). Ellos encontraron anomalías en la secreción exocrina en 10 de 13 pacientes diabéticos juveniles y enfatizan la frecuencia con la cual las alteraciones en la secreción exocrina del páncreas pueden estar presentes sin evidencia clínica de enfermedad. Además, no encontraron correlación entre el patrón de secreción pancreática exocrina y la duración, severidad de la diabetes, así como dosis de insulina requerida.

Baik y cols., en estudios en modelos animales (cerdos de guinea) diabéticos inducidos químicamente y espontáneos, encontraron alteraciones morfológicas en el páncreas y función exocrina, similares a los humanos diabéticos, comentan, que en estos modelos animales y en pacientes con diabetes mellitus espontánea, cursan con disfunción pancreática exocrina subclínica, la cual parece ser secundario al desorden

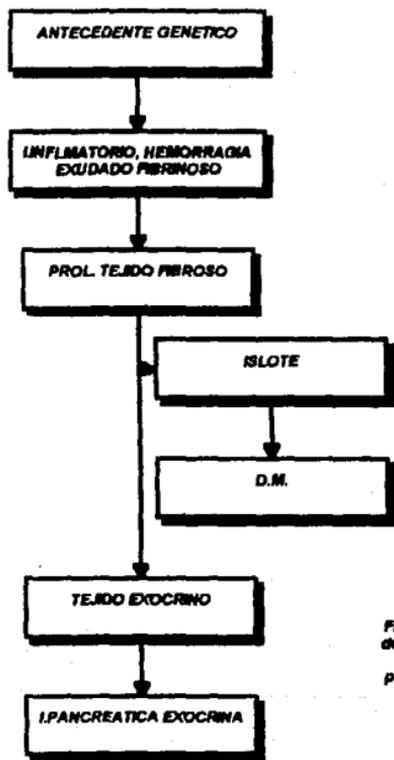


Fig.1 mecanismo de desarrollo de fibrosis pancreática, propuesto por MORI Y COLS.

endocrino, en estudios realizados en 1975. Sugieren evidencias morfológicas en la cual la insulina tiene un efecto trófico sobre las células acinares del páncreas y, de esta manera, influyen sobre la función pancreática exocrina (17).

En 1982 Møller-Petersen y cols., evaluaron la función pancreática exocrina en diabetes mellitus tipo I mediante la prueba de Inmunoreactividad de tripsina (TLI) encontrando disminución significativa de estos valores en los pacientes diabéticos comparados con el grupo control, lo anterior, fue interpretado como disminución de la función pancreática exocrina, dichas alteraciones no se correlacionaron con la duración de la diabetes, dosis diarias de insulina y control de la glucemia (19).

Otros autores, como Lankisch y Pollard, encontraron disminución de la función pancreática exocrina en diabéticos insulino dependientes hasta en un 40-80% de los casos, mientras que Drelling, concluye que la diabetes mellitus per se no altera o influye sobre la función pancreática exocrina (FPE) (8-10).

En las últimas décadas, se han desarrollado pruebas que evalúan de manera indirecta la FPE (Tabla 1). En años más recientes, han cobrado fuerza las pruebas que evalúan de manera indirecta la FPE(24-33), una de ellas, es la prueba de dilaurato de fluoresceína o prueba de pancreolauryl (PP). El dilaurato de fluoresceína (DF) es un éster sintético el cual es muy poco soluble en agua, se administra oralmente en medio de un desayuno estándar. El DF es específicamente hidrolizado por arlesterasas pancreáticas. La liberación de fluoresceína es soluble en agua y es absorbida en intestino delgado, conjugada en el hígado y excretada en la orina. Para prevenir factores extrapancreáticos, la prueba se repite con un intervalo de 24 horas

utilizando fluoresceína sola. El porcentaje de fluoresceína recuperado en orina en la primera etapa comparada con la recuperación en la segunda etapa, provee el índice T/K; valores mayores de 30 indican FPE normal, entre 20 y 30 son sospechosos y menores de 20 indican insuficiencia pancreática exocrina (32). Según reportes de varios autores (24,25,32,33), los rangos de sensibilidad de la prueba son de 75-93% y de especificidad de 46-97%.

En México, es el único método disponible para evaluar de manera indirecta la FPE, no se encuentran disponible pruebas que evalúen la función pancreática en forma directa, el estándar de oro de todas las pruebas que evalúan la FPE es la prueba de secretina-pancreozimina con intubación duodenal (32).

Varios estudios (25,32,33), coinciden que es una prueba sencilla, que no requiere laboratorio especializado, puede estar al alcance de cualquier laboratorio, no es costosa, no invasiva y útil para evaluar la FPE, además, puede ser utilizada para decidir en la práctica clínica cuándo iniciar el tratamiento con enzimas pancreáticas así como la respuesta del mismo (26), cuando no se disponen de pruebas de función directa o análisis de grasa en heces.

En base a todo lo anterior, en el presente trabajo, se evalúa la FPE en diabéticos tipo II de larga evolución.

FUNCION PANCREATICA EXOCRINA.-

La secreción pancreática exocrina esta regulada por 3 fases: Fase cefálica, gástrica e intestinal; dicha secreción tiene como principal función alcalinizar el

contenido proveniente del estómago así como hidrolizar proteínas y grasas.

La secreción es isotónica con el plasma y contiene cloro, bicarbonato, sodio y potasio. Los principales grupos de enzimas son: amilolíticas (alfa amilasa), lipolíticas (lipasa) y proteolíticas (endopeptidasas y exopeptidasas) como son la tripsina, quimotripsina, elastasa, colesterol esterasa y otras esterases, carboxipeptidasa.

Las proteasas del páncreas (enzimas proteolíticas) son sintetizadas en las células de los acinos y secretadas como precursores inactivos a la luz del duodeno por acción de diversas hormonas gastrointestinales, principalmente por la acción de colecistoquinina-pancreozimina, las cuales a su vez son liberadas por las células de la mucosa duodeno-yeyunal por acción de diversos componentes de la dieta (proteínas y grasas), ocurriendo así la transformación propiamente de la molécula de proteína por una escisión específica que convierte a los zimógenos en las enzimas activas.

Las peptidasas pancreáticas tienen especificidad de sustrato, así, a través de la acción sincronizada de este complejo de enzimas, una proteína es inicialmente degradada a polipéptidos y posteriormente estos son hidrolizados a péptidos más pequeños; esto se lleva a cabo con la acción coordinada de endo y exopeptidasas (34).

No obstante, se requiere falla de la secreción pancreática exocrina de hasta en un 80-90% para tener manifestaciones clínicas de insuficiencia pancreática exocrina (diarrea, creatorrea, lenteria, otras) (35).

TABLA 1. PRUEBAS INDIRECTAS PARA PANCREATITIS CRONICA (32)

1. -Pruebas que requieren intubación duodenal

- **Prueba de Lundh y modificaciones**
- **Lactoferrina y otras proteínas marcadas en el jugo pancreático o duodenal**

2. -Sin intubación duodenal

- **Prueba PABA-NBT**
- **Prueba de Dilaurato de Fluoresceína**
- **Determinación fecal de Quimotripsina**
- **Pruebas que utilizan triglicéridos radiomarcados**
- **Prueba de Schilling**
- **Prueba de Saliva Parotídea**
- **Enzimas séricas en respuesta a estimulación pancreática**
- **Tripsina sérica inmunoreactiva**
- **Polipéptido pancreático sérico**

OBJETIVO.-

Evaluar la función pancreática exocrina en pacientes diabéticos tipo II de larga evolución con la prueba de dilaurato de fluoresceína (DF).

MATERIAL Y METODO.-

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, en la Ciudad de México, D.F.; en el periodo comprendido de agosto de 1992 a abril de 1993. Es un estudio de tipo prospectivo, transversal, descriptivo, comparativo y observacional.

Se incluyeron a 30 individuos en total, los cuales representan 3 grupos: Grupo Uno 10 pacientes diabéticos tipo II \geq 10 años de evolución, el cual es el grupo de estudio con un control aceptable de glucosa sérica (menor de 250 mg/100). Grupo Dos 10 pacientes con pancreatitis crónica diagnosticados previamente en el Servicio de Gastroenterología del mismo hospital, sin tratamiento enzimático previo como grupo control. Grupo Tres 10 individuos sanos que aceptaron entrar voluntariamente al estudio.

17 pacientes son del sexo femenino y 13 del sexo masculino con un promedio de edad de 50.1 años con una amplitud de 23 a 65 años; no hubo diferencia significativa en cuanto a la edad entre los grupos. En el grupo de estudio 8 son del sexo femenino y 2 del sexo masculino con una amplitud de edad de 46 a 62 años y con una media de 54.2 años y un tiempo de evolución de la diabetes en promedio de 15.3 años.

menos de 10 años de evolución, pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad hepática asociada, antecedentes de pancreatitis crónica para el grupo de estudio, alteraciones intestinales atribuidas a insuficiencia pancreática exocrina, diarrea crónica de posible etiología pancreática, pancreatitis aguda, colecistolitiasis, hiperparatiroidismo, mucoviscidosis y otras causas de pancreatitis crónica, antecedente de atopia a la fluoresceína, hiperglucemia grave, enfermedad aguda que pueda interferir con el estudio, que no acepten participar en el estudio. A todos los pacientes que aceptaron ingresar al estudio voluntariamente, se les solicitó su autorización por escrito.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se incluyeron 30 pacientes en total que cumplieron los criterios mencionados previamente; se ingresaron al Departamento de Medicina Interna, se les realizó a todos inmediatamente historia clínica adecuada y el llenado del formato de recolección de datos; se solicitaron los exámenes de laboratorio completos que incluyeron biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, examen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático, amilasa sérica, plaquetas, tiempos de coagulación, hemoglobina glucosilada, depuración de creatinina en orina de 24 horas y albuminuria. Se realizó electrocardiograma para detectar datos de neuropatía autonómica cardiovascular y por último se realizó la prueba de dilaurato de fluoresceína o prueba de pancreolauryl como se recomienda por la casa comercial fabricante (Temmler-Werke, Marburg, Germany). Las dos últimas pruebas se detallarán a continuación.

PRUEBAS CARDIOVASCULARES PARA NEUROPATIA AUTONOMICA.-

-Medición de la variación latido a latido; se utilizaron dos pruebas: 1) durante la inspiración profunda, 2) frecuencia cardiaca en respuesta a la posición horizontal; según lo reportado por Ewing y cols. (36). En la primera prueba el sujeto permanece Se excluyeron a todos los pacientes diabéticos tipo I, diabeticos tipo II de tranquilo mientras respira profundamente con una frecuencia de 6 respiraciones por minuto, la prueba es positiva si la diferencia de variación en la frecuencia cardiaca es menor de 10 latidos por minuto durante la inspiración-espriación ó si el intervalo R-R durante la espriación dividido entre el intervalo R-R durante la inspiración es menor de 1.2 . Durante la segunda prueba se le pide al paciente tomar posición en docúbto y estar tranquilo, posteriormente se toma la posición vertical y se toma un trazo electrocardiográfico, se considera positiva si la relación R-R al latido 30 entre R-R al latido 15 despues de la posición vertical es menor de 1.03 . La prueba anterior recibe el nombre de cociente 30/15.

PRUEBA DE DILAUATO DE FLUORESCINA.-

La noche previa a la prueba, el paciente puede ingerir comidas y bebidas acostumbradas, se suspenderán medicamentos que estimulen la digestión como son los estimuladores de la motilidad gástrica, enzimas pancreáticas y vitaminas. El día de la prueba se administrara el DF 174.25 mg junto con un desayuno de prueba. Al tercer día se realiza el periodo control administrando fluoresceina sola. DIA DE PRUEBA: A las 6:30 am se bebe 500 ml de agua sin gas o té, a las 7:00 am se

administra la comida de prueba la cual consiste en 50 gr. de pan blanco con 20 gr. de mantequilla y una taza de agua, en medio de la comida se ingieren dos cápsulas azules (DF) sin masticar, antes de las 10 am no se comerá ni beberá nada; a las 7:00 am se iniciará la recolección de orina por un período de 10 horas (de las 10 am a las 12 pm). Después de las 12 horas del día comer y beber según lo acostumbrado. La cantidad de agua ingerida es para asegurar una buena eliminación urinaria de fluoresceína. DIA CONTROL: Este se realiza 24 horas después de terminado el día de prueba, se realiza para medir la absorción individual de fluoresceína sola así como su excreción, se utiliza fluoresceína libre 188.4 mg., se realiza exactamente el mismo procedimiento descrito previamente, pero utilizando ahora la cápsula roja (fluoresceína sódica sola). Una vez realizada la prueba, la excreción de fluoresceína se cuantificará espectrofotométricamente, en orina de 10 horas. La presentación del DF (Pancreolauryl) es en envase de cartón con 3 cápsulas, dos azules y una roja, la primera es DF y la segunda es fluoresceína sola.

La relación de excreción entre el día de prueba (T) y el día control (K), es un índice de digestión pancreática llamado índice T/K, el cual debe ser mayor de 30% para considerarlo como normal; un cociente menor de 20% indica insuficiencia pancreática exocrina.

CUANTIFICACION DE LA EXCRECION:

Se mide el volumen urinario durante 10 horas después de la administración de fluoresceína con la comida de prueba. A una muestra de orina (0.5 ml) se le agrega

4.5 ml de NaOH (0.1 N), se calienta entre 65° y 70° C, se centrifuga durante 10 minutos y el sobrenadante se lee contra agua a 492 nm. El porcentaje de fluoresceína excretada en relación a la dosis administrada se calcula como sigue:

$$\text{Excreción (\%)} = \frac{\text{Volumen urinario (ml)} \times \text{Extinción (492 nm)}}{35}$$

35

T= Porcentaje de excreción del primer día

K= Porcentaje de excreción del segundo día

$$\text{Excrecion Total (T/K)} = \frac{T \times 100}{K}$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos, se utilizará análisis de varianza no paramétrico, para la comparación entre todos los grupos, con un nivel de significancia estadística de $P < 0.05$; para la comparación entre cada grupo, se utilizará la prueba de U de Mann Whitney, con un nivel de significancia estadística de $P < 0.05$.

RESULTADOS.-

De acuerdo a lo descrito previamente, fueron en total 30 individuos; Grupo I, 10 pacientes diabéticos, Grupo II, 10 pacientes con pancreatitis crónica y Grupo III, 10 individuos sanos, los dos últimos como grupo control. (TABLA 2).

Según lo reportado en la literatura universal (24,25,32), valores de prueba de pancreolauryl reportados mayores de 30% son indicativos de FPE normal; valores menores de 20% indican FPE anormal; valores reportados entre 20-30% son considerados como dudosos y al repetir la prueba, si se reporta el mismo resultado, la prueba se considera anormal.

En el Grupo I, 9 de 10 pacientes tuvieron un resultado normal, con una media de $50.03 \pm 23.53\%$, con una amplitud de 31 a 100% para los valores normales y de 26.6% para el valor anormal, el cual se mantuvo al repetir la prueba, por lo que fue considerado como anormal. (FIG. 2)

En el Grupo II, todos los resultados de la prueba fueron menores de 20% (anormales), lo que indica FPE anormal, con una media de $12.21 \pm 5.9\%$ y una amplitud de 3 a 18%. (FIG. 3)

En el Grupo III, individuos sanos, todas las determinaciones fueron mayores de 30% con una media de $61.02 \pm 24\%$ y con una amplitud de 31.6 a 100%, lo que indica FPE normal. (FIG. 4)

**PORCENTAJE DE EXCRECION DE FLUORESCEINA
(PRUEBA DE PANCREOLAURYL)**

PACIENTE	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
1	100	5	100
2	435	174	89
3	266	18	766
4	408	47	765
5	53	14	66
6	394	15	594
7	50	15	447
8	825	3	398
9	31	114	326
10	335	186	316

TABLA 2.

PORCENTAJE DE EXCRECION EN EL GRUPO I

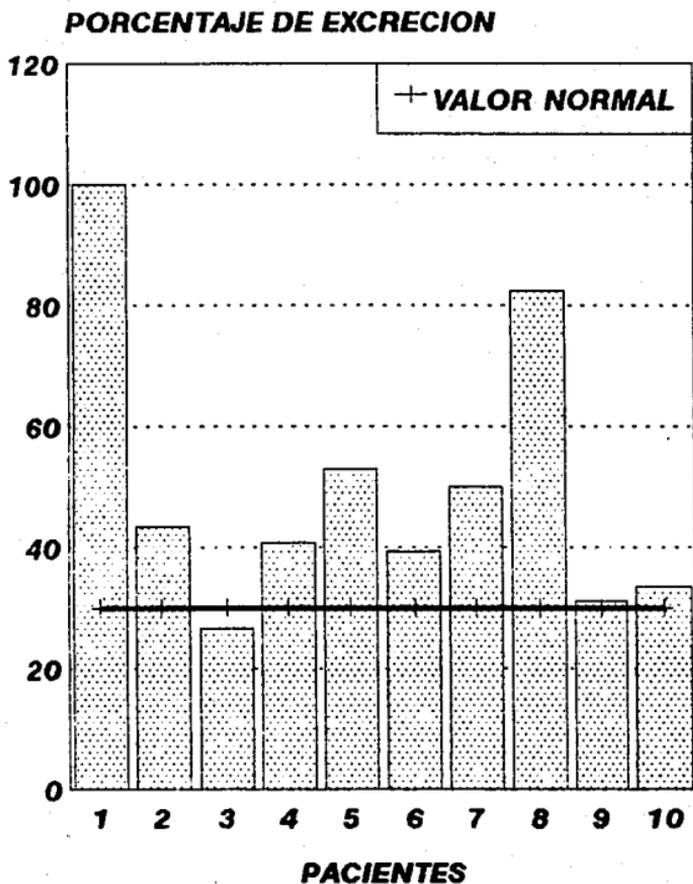


FIG.2

PORCENTAJE DE EXCRECION EN EL GRUPO II

+ VALOR NORMAL

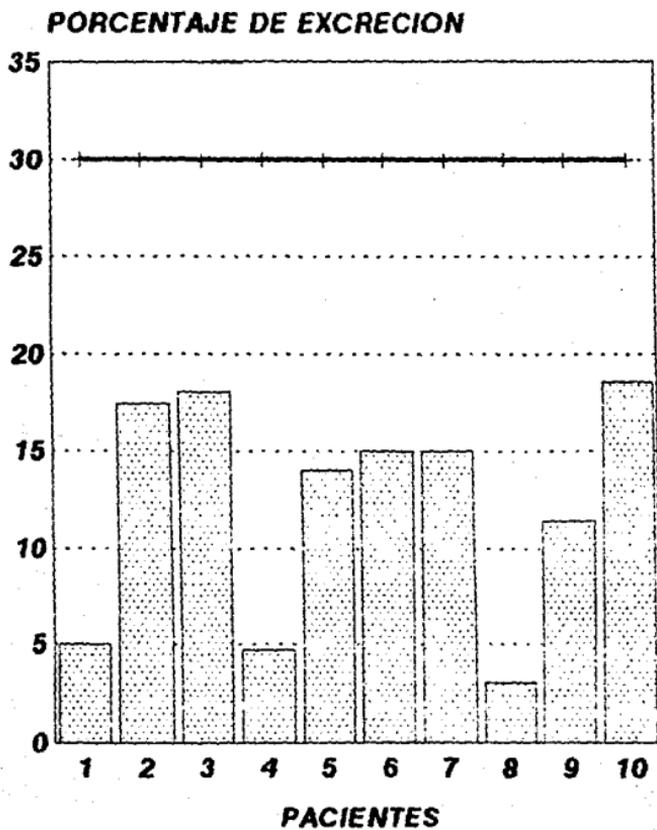


FIG.3

PORCENTAJE DE EXCRECION EN EL GRUPO III

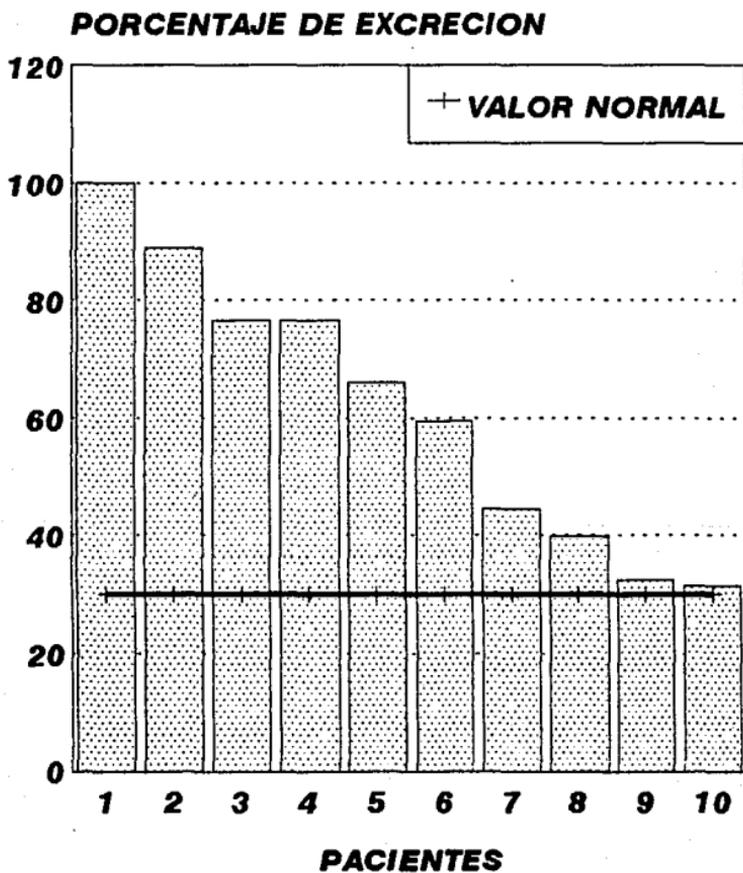


FIG.4

Al realizar la comparación entre todos los grupos, se encontró una diferencia significativa ($P < 0.01$), no obstante, al comparar el Grupo I con el Grupo III, no se encontró diferencia significativa ($P > 0.05$). (FIG. 5, 6)

Los 10 pacientes del grupo de estudio, tuvieron cuando menos 2 pruebas de neuropatía autonómica cardiovascular positivas, y todos tuvieron episodio de diarrea crónica durante 10 meses o mas.

En los estudios de laboratorio no se detectaron valores anormales en pruebas de función hepática, biometría hemática; el valor promedio de glucosa sérica durante el estudio fue de 158.9 ± 23.2 mg/dl; los valores medios de hemoglobina glucosilada fueron de $9.9\% \pm 1.7\%$ y la depuración de creatinina en orina de 24 horas fué en promedio de 93.6 ml/min. En cuanto a los valores de recolección de orina durante la prueba de DF, en el día de prueba fué en promedio de 1619 ml/min., y en el día control fué de 1596 ml/min.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.-

En este trabajo se presenta los resultados de la valoración de la FPE en los pacientes diabéticos tipo II de larga evolución, determinado por la prueba de DF.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se demostró que los pacientes mencionados, cursan con una FPE normal, solamente 1 de 10 pacientes tuvo una prueba de DF considerada primero dudosa y posteriormente anormal de acuerdo a lo reportado en la literatura en cuanto a valores normales de la prueba de DF (24,25,32).

PROMEDIO DE EXCRECION DE FLUORESCEINA POR GRUPOS

PORCENTAJE DE EXCRECION

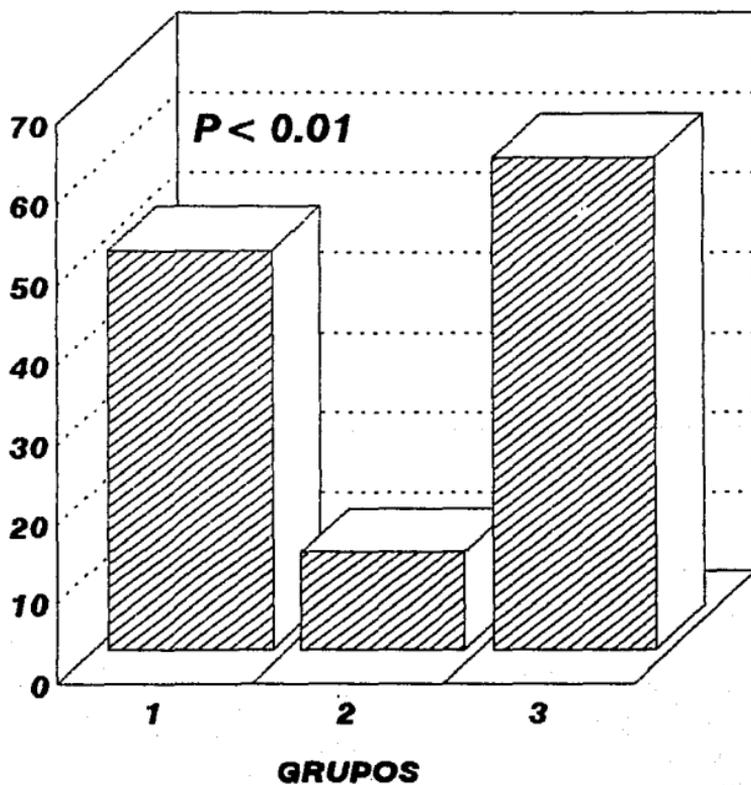


FIG.5

PROMEDIO DE EXCRECION DE FLUORESCINA GRUPO I Y III

PORCENTAJE DE EXCRECION

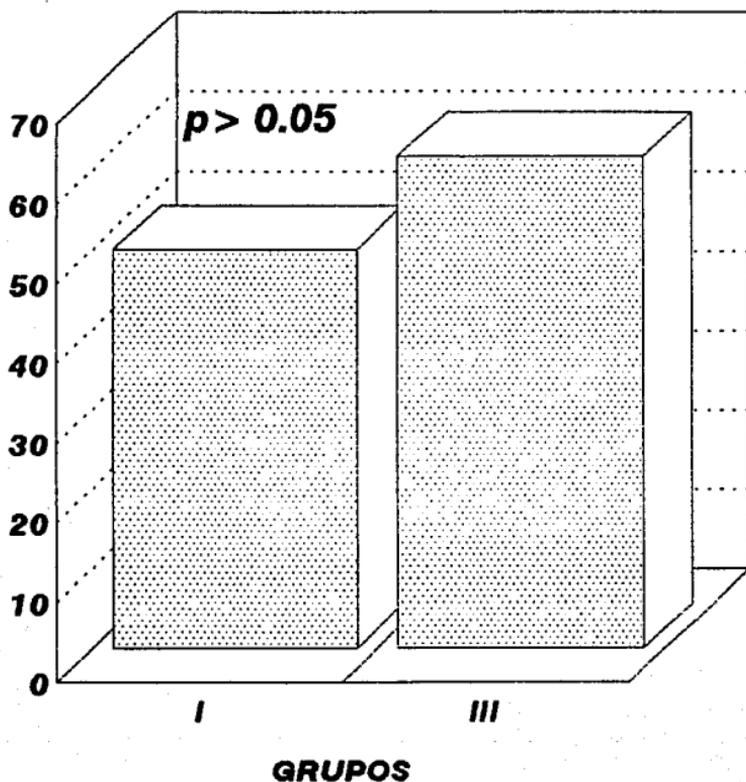


FIG.6

La prueba de DF se realizó en forma sencilla, requiere para su determinación de instrumentación sencilla que está al alcance de la mayoría de los laboratorios, no presentando problemas durante el estudio en cuanto a su técnica.

En pacientes diabéticos tipo II, han sido controversiales los resultados obtenidos cuando se valora la FPE en esos pacientes, Drelling y cols. (9), concluyen en su estudio, que la diabetes mellitus per se no influye en la FPE; mientras que

Pollard y cols. (8), encontraron disminución de la FPE hasta en 80% del grupo de diabéticos tipo I estudiados; Lankisch y cols. (10), concluyen que la disminución de la FPE es frecuente en pacientes diabéticos insulinodependientes, pero, que la disminución de las enzimas séricas demostrada en su estudio, especialmente la isoamilasa pancreática, no refleja una disminución de la FPE en esos pacientes.

En este estudio se valora en forma global y de manera indirecta la FPE, no encontrando en la mayoría de los pacientes alguna alteración, salvo en uno, en cuya determinación de grasa en heces de 24 horas fue reportada como normal, por lo que al final del análisis de resultados, se consideró como un falso positivo.

No encontramos otros trabajos que evalúen la FPE en pacientes diabéticos tipo II para comparar los resultados obtenidos en nuestro trabajo; no obstante, consideramos que aunado a las pruebas anormales de neuropatía autonómica y lo obtenido en la historia clínica (diarrea crónica) y otros datos de neuropatía, se puede atribuir las manifestaciones de diarrea crónica exclusivamente a neuropatía autonómica.

Chey y cols., estudiaron la FPE en pacientes diabéticos juveniles y "diabéticos con síntomas gastrointestinales inexplicables", utilizando la prueba de secretina-pancreozimina con intubación duodenal, encontrando alteración en la secreción pancreática externa, principalmente amilasa, pero esto se atribuyó a enfermedad pancreática orgánica, principalmente, ataques recurrentes de pancreatitis crónica (5 pacientes), pancreatitis aguda (3 pacientes), cáncer de páncreas (6 pacientes);

siendo mas frecuente la alteración de la FPE en pacientes diabéticos juveniles, 10 de 13 pacientes seleccionados, dejando abierta la posibilidad de que en pacientes diabéticos pueda ocurrir alteración de la FPE sin manifestación clínica.

En base a lo anterior, en nuestro estudio no se demostró alteración de la FPE determinada de manera indirecta con la prueba de DF, no obstante, algunos autores reportan (25,26,32) que la prueba es mas sensible y específica cuando hay grados moderados o severos de insuficiencia pancreática exocrina, comparado con alteraciones leves, que, en un momento dado, es posible que la prueba de DF no las detecte. Pero, de acuerdo a la comparación entre los grupos, no hubo diferencia significativa en el grupo I y III, y por el contrario, si la hubo al comparar los grupos anteriores con el grupo II, lo que determina la validez de nuestros resultados, aunque cabe señalar que la muestra es pequeña.

No se encontraron diferencias en cuanto a los valores sanguíneos determinados entre los pacientes, como son glucosa sérica, hemoglobina glucosilada, depuración de creatinina en orina de 24 horas, así como, en los volúmenes urinarios durante la determinación de la prueba de DF, que de alguna manera pudieran interferir con los resultados reportados de excreción de fluoresceína.

De acuerdo a lo anterior, concluimos los siguiente:

- 1.- Los pacientes diabéticos tipo II de larga evolución , con un tiempo promedio de 15 años, no cursan con alteración en la función pancreática exocrina.
- 2.- La diarrea de estos pacientes, puede ser atribuida exclusivamente a neuropatía autonómica.
- 3.- Es necesario realizar estudios futuros con una muestra mas grande de pacientes, para confirmar los resultados obtenidos en este trabajo.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Fernandez de Hoyos RM. ¿Cuáles son realmente las principales causas de defunción en México?. *Sal Pub de Mex* 1983;25:241-264.
- 2.- Vink AI, Holland MT, Le Beau JM, Luzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-1954.
- 3.- Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: Neuropathy, Pathogenetic Considerations. *Diabetes Care* 1992;15:1902-1925.
- 4.- Vink AL y cols. Management, Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1955-1975.
- 5.- Consensus Statement, Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15 (supp 2):62-67.
- 6.- Bessman AN, et al. Diabetic Neuropathy. *Lancet* 1989;20:1113-14.
- 7.- Ward JD. Diabetic Neuropathy. In John Wiley (ed.) *International Textbook of Diabetes Mellitus*. New York, 1992:pp 1365-1414.
- 8.- Pollard HM, Miller L, Brewer WA. The external secretion of the pancreas and diabetes mellitus. *Am J Dig Dis* 1943;10:20-30.
- 9.- Drelling DA. Studies in pancreatic function. IV. The use of secretin test in the diagnosis of tumors in and about the pancreas. *Gastroenterology* 1951;18:184-196.
- 10.- Lankach PG, et al. Exocrine pancreatic function in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Digestion* 1982;25:211-16.
- 11.- Chey WY, Shay H, Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1963;59:812-821.
- 12.- Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med* 1981;70:105-115.

- 13.- Clark A, Lewis CE, Willis AC, Cooper GJ, Morris JF, Reid KB. Islet amyloid formed from diabetes-associated peptide may be pathogenic in type-2 diabetes. *Lancet* 1987;2:231-34.
- 14.- Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:513-18.
- 15.- Kahn SE, D'Alessio DA, Schwartz MW, et al. Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by β -cells. *Diabetes* 1990;39:513-518.
- 16.- Gyr K, Beglinger C, Stalder GA. Interaction of endo and exocrine pancreas. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115:1299-1306. (Abstract).
- 17.- Baik MW, Max Lang C, White WJ, Munger BL. Exocrine pancreatic dysfunction in guinea pigs with diabetes mellitus. *Lab Invest* 1975;32:28-32.
- 18.- Wakasugi H, Funakoshi T, Ibayashi H. Evaluation of exocrine pancreatic function by oral administration of N-Benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic Acid (PFD test) in primary diabetes mellitus. *Digestion* 1983;26:1-9.
- 19.- Moller-Petersen J, Kjaergard JJ, Torben MT, Naundrup SK, Dideriksen K, Ditzel J. Serum concentration of cathodic trypsin-like immunoreactivity and pancreatic isoamylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982;211:459-462.
- 20.- Mitsukawa T, Takemura J, Ohgo S, et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990;85:981-85.
- 21.- Rothstein RD. Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990;85:782-85.
- 22.- Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-384.

- 23.- Mori Y, Yokoyama J, Nishimura M, Kurata H, Miura J, Ikeda Y. Diabetic strain (WBN/Kob) of rat characterized by endocrine-exocrine pancreatic impairment due to distinct fibrosis. *Pancreas* 1990;5:452-59.
- 24.- Kay G, Hine P, Braganza J. The pancreolauryl test. A Method of assessing combined functional efficacy of pancreatic esterase and bile salts in vivo?. *Digestion* 1982;24:241-45.
- 25.- Robles-Diaz G, Chavez M, Galvan E, Uscanga L, Wolpert E. Prueba de dilaurato de fluoresceína en el diagnóstico de la pancreatitis crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 1984;49:215-19.
- 26.- Lankisch PG, Otto J, Brauneis J, Hilgers R, Lembcke B. Detection of pancreatic steatorrhea by oral pancreatic function tests. *Dig Dis Sci* 1988;33:1233-36.
- 27.- Brugge WR, Goldberg HJ, Burke CA, Depping BJ. Use of pancreatic schilling test to determine efficiency of pancreatic enzyme delivery in pancreatic insufficiency. *Dig Dis Sci* 1988;33:1226-1232.
- 28.- Chen WL, Morishita R, Eguchi T, et al. Clinical usefulness of dual-label Schilling test for pancreatic exocrine function. *Gastroenterology* 1989;96:1337-1345.
- 29.- Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghos YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: A noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989;96:1126-1134.
- 30.- Cole SG, Rossi S, Stern A, Hofmann AF. Cholesteryl octanoate breath test. Preliminary studies on new noninvasive test of human pancreatic exocrine function. *Gastroenterology* 1987;93:1372-1380.
- 31.- Tanner AR, Robinson DP. Pancreatic function testing: serum PABA measurement is a reliable and accurate measurement of exocrine function. *Gut* 1988;29:1738-1740.

- 32.- Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;88:1973-1995.
- 33.- Hunt RH. Editorial: Exocrine pancreatic function tests. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:376-8.
- 34.- Wolpert E. Fisiología de la digestión y absorción, en Uribe Misael (ed), *Tratado de Medicina Interna* 1988, vol I, pp 1075-1088. Ira. edición. Ed. Panamericana.
- 35.- Greenberger NJ, Toskes PP. Estudio del paciente con enfermedad pancreática, en Wilson et al (ed), *Harrison Principios de Medicina Interna* 1991, vol II, pp 1583-87. 12va. edición. Ed. McGraw-Hill.
- 36.- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92(part 2):308-311.