

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION 'SALVADOR ZUBIRAN'

INSUFICIENCIA PANCREATICA EXOCRINA EN ESPRUE TROPICAL

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
PRESENTA:
GRACIELA ELIA CASTRO NARRO



INNSZ

MEXICO, D. F.



2005

0352324



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

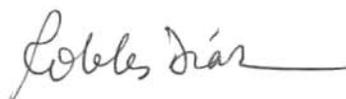
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

DR. GUILLERMO ROBLES DÍAZ

DIRECTOR DE TESIS

JEFE, CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA,
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"



DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ

JEFE, DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA,
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"



DR. LUIS USCANGA DOMÍNGUEZ

SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA,
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mis hermanos por su invaluable cariño, gran ejemplo, apoyo y comprensión en todo momento.

A mi Píndaro, quien además de ser un gran compañero me ha dado su amor, tiempo y aliento siempre.

A la familia Narro Robles —mi familia fuera de casa— en especial mis tíos José y Magda por su paternal presencia y a Pepe por su fraternal respaldo.

Al Dr. Guillermo Robles Díaz por su dedicación, guía y conocimientos para la realización de este trabajo y en mi formación como gastroenteróloga.

Al Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán” por la oportunidad, su mística y los pacientes de quienes tanto he aprendido.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Material y métodos.....	9
2.1. Pacientes.....	9
2.2. Diagnóstico de esprue tropical.....	9
2.3. Prueba de dilaurato de fluoresceína (pancreolauril).....	11
2.4. Isoamilasa pancreática.....	12
2.5. Albúmina sérica.....	12
2.6. D-xilosa.....	13
2.7. Grasa fecal.....	13
2.8. Histología.....	14
2.9. Análisis estadístico.....	14
3. Resultados.....	18
4. Discusión.....	24
5. Referencias.....	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Serie esófagoduodenal con tránsito intestinal que muestra cambios inespecíficos de absorción intestinal deficiente (floculación del medio de contraste, dilatación y segmentación de asas).....	10
Figura 2.	Fotomicrografía de biopsia de duodeno que muestra atrofia leve de la mucosa.....	15
Figura 3.	Fotomicrografía de biopsia de duodeno con atrofia moderada de la mucosa.....	16
Figura 4.	Fotomicrografía de biopsia de duodeno en la que se observa atrofia grave de la mucosa.....	17
Figura 5.	Distribución de valores de la prueba de pancreolauril (n=56).....	19
Figura 6.	Normalización de pancreolauril después de tratamiento (n=15).....	20
Figura 7.	Excreción de grasa fecal y pancreolauril (PL).....	21
Figura 8.	Grados de atrofia y pancreolauril (PL).....	23

1. INTRODUCCIÓN

El nombre de “sprue” fue introducido al idioma inglés por Patrick Manson en 1880 como anglicismo del sustantivo holandés “*spruw*” que significa afta [1]. Cuando Manson residió en China vio muchos casos que llamó “*indische spruw*” caracterizados por aftas orales asociadas con diarrea crónica y pérdida de peso. Consideró al esprue como una enfermedad específica no relacionada con infestaciones por parásitos, sumamente insidiosa, de progresión lenta y larga duración.

En la misma década Samuel Gee, del Hospital St. Bartholomew en Londres describió a la enfermedad celíaca [2]. Gee hizo varias observaciones sobre esta enfermedad que son válidas hasta la actualidad; notó que la enfermedad es común en niños y que se caracteriza por diarrea crónica, pérdida de peso y retraso en el crecimiento y desarrollo. Al mismo tiempo, Gee describió que algunos ingleses al regresar de la India estaban enfermos de “afección celíaca” y es muy probable que dichos casos correspondieran a esprue tropical.

En los siguientes 40 años se publicaron artículos sobre síndromes de esprue y el nombre de “esprue tropical” se reservó para casos adquiridos en áreas geográficas tropicales. En 1939 Snell concluyó que la distinción entre tropical y no tropical no era importante [3]. Sin embargo, en la década de 1930 se lograron mejorar las alteraciones hematológicas y de absorción intestinal deficiente

mediante la administración de ácido fólico para el tratamiento de la anemia que se presenta en el esprue tropical. Por otro lado, durante la Segunda Guerra Mundial en Inglaterra se usaron sulfas orales para el tratamiento de diarreas infecciosas y del esprue en las tropas en la India y se obtuvo mejoría sintomática en la mayoría de los casos [4].

A pesar de que en 1960 Green y Wollaeger de la Clínica Mayo aprobaron el concepto de que las dos enfermedades eran iguales [5], posteriormente se observó mejoría cuando se indicó una dieta sin gluten a los pacientes con esprue celíaco [6] y por fin se estableció que son enfermedades distintas con diferente etiología, patogenia y tratamiento.

El esprue celíaco es un síndrome de alta incidencia en climas templados, que cursa con absorción intestinal deficiente y atrofia de vellosidades, con mejoría clínica e histológica al indicarse una dieta sin gluten y recaída al reiniciarla. Hay datos que indican que la susceptibilidad para desarrollar intolerancia al gluten depende de factores genéticos e inmunológicos. Por ejemplo, ocurre más frecuentemente en familiares directos de personas afectadas y la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es de 71%, además de que hay asociación entre la enfermedad y los haplotipos B8, DR3, DR7 y DC3 [7]. Es interesante que estos antígenos HLA se encuentran también en varias enfermedades de origen supuestamente autoinmune como la hepatitis crónica autoinmune, la miastenia

grave y la diabetes *mellitus* insulino dependiente. Por último, se ha sugerido que los antígenos HLA-DR3 y DR7 inducen un estado de respuesta disminuida de los linfocitos T al gluten [8, 9].

El gluten se encuentra en el trigo, la cebada, el centeno y la avena. Está constituido principalmente por gliadina y glutenina; la primera contiene la proteína tóxica implicada en el esprue celíaco. Por electroforesis se identifican 4 fracciones de la gliadina: α , β , γ y ω [10]. La toxicidad parece estar asociada con la primera, aunque algunos autores la han descrito con todas las fracciones. No se conoce el mecanismo de toxicidad de la gliadina o sus fracciones, pero se ha postulado la participación de reactividad cruzada inmunológica con una proteína viral, posiblemente la proteína E1b del adenovirus tipo 12 [11].

Hasta nuestros días el concepto de esprue tropical es poco claro [12], ya que se desconoce su causa, carece de alteraciones de laboratorio, radiología e histología específicas y —aunque la mayoría de las veces se adquiere en áreas tropicales (donde suele ser endémica)— no es exclusiva de ellas puesto que se ha descrito en zonas de clima templado [13, 14]. Un aspecto importante es que en población asintomática de áreas endémicas se han encontrado alteraciones estructurales y funcionales del intestino delgado que son similares a las que supuestamente se encuentran sólo en pacientes con esprue tropical. Por esto, muchas de las definiciones previas incluían tanto a enfermos como a población asintomática [15].

Se considera esprue tropical cuando se presenta un paciente con los siguientes datos[16]:

- diarrea crónica,
- síndrome de absorción intestinal deficiente (SAID),
- desnutrición secundaria,
- cambios radiográficos (inespecíficos) de SAID,
- anormalidades histológicas inespecíficas de la mucosa intestinal caracterizadas por atrofia leve, moderada o intensa e infiltración de la *lamina propria* con linfocitos y células plasmáticas,
- antecedente de o residencia actual en una zona endémica,
- respuesta terapéutica positiva a la administración de tetraciclina y ácido fólico
- exclusión de otras enfermedades que cursen con SAID.

El esprue tropical pudiera ser una de las causas más frecuentes de desnutrición. En México los primeros casos identificados fueron informados por Jinich [13], quien describió esta entidad en 14 sujetos, ocho extranjeros y dos mexicanos residentes de la ciudad de Cuernavaca, dos residentes en San Miguel de Allende, Guanajuato y dos más en el Distrito Federal. A raíz del citado reporte de esta enfermedad en nuestro medio, es probable que se sospeche y diagnostique con

más frecuencia, ya que es muy probable que haya existido en México desde hace mucho tiempo y algunos casos de desnutrición en adultos descritos antes podrían ser secundarios a esprue tropical [17]. Más tarde se encontró que el esprue tropical es una de las causas más frecuentes de esteatorrea en una población hospitalaria de la ciudad de México [18].

La causa del esprue tropical aún no está identificada. Los hallazgos sugieren que se trata de una entidad infecciosa persistente del intestino delgado producida por un germen enteropatógeno [19] y esto se basa en los siguientes hallazgos:

- La enfermedad generalmente sigue a un episodio de diarrea aguda (p. ej, del turista que visita un área endémica).
- Hay epidemias de diarrea estacionales y epidemias en miembros de una misma familia cuyo desenlace es un cuadro de esprue tropical.
- Se ha encontrado sobrecrecimiento de bacterias coliformes (*Klebsiella*, *E. coli* y *Enterobacter*) en el intestino delgado proximal de la mayoría de los pacientes con esprue tropical [20, 21]. Cuando se aislan cepas de bacterias coliformes de pacientes con esprue tropical y se inoculan dentro de un asa de intestino ligada de conejo o se les perfunde *in vivo* a través de intestino delgado de rata, ocurre secreción de líquido y con el tiempo hay cambios morfológicos de las vellosidades con ensanchamiento y acortamiento de las mismas [22]. Se ha documentado que la gravedad de la lesión de la mucosa

depende de las cuentas bacterianas y que la muerte celular está directamente relacionada con la carga de la contaminación bacteriana [23].

- La respuesta al tratamiento antibiótico (tetraciclina).

Así, es posible que el esprue tropical sea la secuela de una diarrea aguda debida a bacterias coliformes enterotoxigénicas que por alguna razón persisten en algunos individuos susceptibles y con el tiempo causan lesiones de la mucosa y absorción intestinal deficiente.

Se ha descrito insuficiencia pancreática exocrina en diversas enfermedades del intestino delgado que cursan con síndrome de absorción intestinal deficiente, tales como la enfermedad de Crohn, el síndrome de asa ciega, el linfoma, la tuberculosis y la giardiasis [24]. Entre ellas también se cuenta al esprue celíaco [25], en cuyo caso la insuficiencia pancreática se debe a lesión de la mucosa intestinal y baja producción de secretina y colecistocinina [26]. Los pacientes que cursan con insuficiencia pancreática leve a moderada por esprue celíaco responden clínica, bioquímica e histológicamente a una dieta sin gluten [27]. Sin embargo, en 3 de 31 pacientes que tenían desnutrición e insuficiencia pancreática exocrina grave (<10% de secreción enzimática normal en respuesta a colecistocinina exógena) se postuló a esta última como posible causa de pobre respuesta clínica a una dieta sin gluten [28]. En estos casos debe valorarse la administración de enzimas pancreáticas.

Se han propuesto algunos mecanismos que pueden causar insuficiencia pancreática exocrina. En la desnutrición calórico-proteica se han encontrado alteraciones importantes de la mucosa intestinal [29] tales como pérdida parcial de las vellosidades con incremento de celularidad de la *lamina propria*, mismas que también se han descrito en pacientes con dieta inadecuada a base de maíz y con poca proteína de origen animal [30]. Debido a estas alteraciones de la mucosa puede haber disminución de la secreción de secretina y colecistocinina e insuficiencia pancreática secundaria por pobre estímulo hormonal.

Además, se ha encontrado atrofia de células acinares y fibrosis pancreática en pacientes con desnutrición [31]. Recientemente se ha observado que en ratas recién nacidas a las que se les induce desnutrición hay disminución de la sensibilidad acinar y de los receptores de colecistocinina y, por lo tanto, de la fijación y la respuesta secretora a esta hormona [32]. Es probable que la falta de proteínas ocasionada por la desnutrición lleve al deficiente sustrato proteico para la producción de enzimas y otras sustancias necesarias para su expresión.

Si bien hay algunos reportes de disminución de la función pancreática en el espuere tropical, su estado no se ha establecido con precisión. Por ejemplo, algunos estudios han sido incapaces de demostrar alguna alteración pancreática, mientras que otros muestran reducción en la concentración de tripsina, amilasa y esterasa pancreáticas en el líquido duodenal de pacientes con espuere tropical [33]. Es

probable que las variaciones se relacionen con el método de estudio de la función exocrina. Por ejemplo, cuando el método de estimulación pancreática en este estudio fue la dieta de Lundh, que provoca una estimulación pancreática indirecta y depende de la integridad de la mucosa para una respuesta óptima en cuanto a la liberación de secretina y pancreozimina, hay baja secreción de enzimas [34]. Por otro lado, se ha descrito que la respuesta secretora del páncreas en el esprue tropical es normal tras estimulación directa con secretina exógena [35], lo que sugiere insuficiencia pancreática secundaria.

En el presente estudio se evaluó la función pancreática exocrina en pacientes con esprue tropical usando una prueba indirecta de función pancreática (pancreolauril), que se repitió cuando se observó mejoría de la diarrea. Los resultados de esta prueba se relacionaron con los niveles de albúmina sérica, la magnitud y concentración de la esteatorrea y el grado de atrofia intestinal.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Pacientes

Se incluyeron 56 pacientes (33 hombres y 23 mujeres) con edad promedio de 50.2 años (límites de 16 a 77) con esprue tropical.

2.2. Diagnóstico de esprue tropical

Este diagnóstico se estableció según los criterios mencionados antes; en particular se consideró:

- diarrea crónica,
- esteatorrea (grasa fecal >5g/24 h),
- baja absorción de D-xilosa (<5 g),
- coproparasitoscópicos y coprocultivos negativos,
- ausencia de historia clínica sugerente de daño pancreático como pancreatitis crónica o fibrosis quística, ni de otra etiología del SAID.

Todos tuvieron una placa simple del abdomen sin calcificaciones pancreáticas, tránsito intestinal con cambios inespecíficos de absorción intestinal deficiente (floculación del medio de contraste, dilatación y segmentación de asas) (Figura 1), biopsia intestinal con atrofia de vellosidades e infiltrado inflamatorio mononuclear, así como falta de respuesta a una dieta sin gluten y desaparición de



Figura 1. Serie esófagogastroduodenal con tránsito intestinal que muestra cambios inespecíficos de absorción intestinal deficiente (floculación del medio de contraste, dilatación y segmentación de asas).

los síntomas después de tratamiento con ácido fólico (5 mg/24 h, VO, por 6 semanas) y tetraciclina (250 mg/6 h, VO, por 6 semanas). Antes de su ingreso al estudio, todos los pacientes habían sido tratados sin éxito con una gran variedad de medicamentos antiparasitarios principalmente dirigidos contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

2.3. Prueba del dilaurato de fluoresceína (pancreolauril)

Además de los estudios mencionados, se hizo prueba de pancreolauril al ingreso a todos los pacientes. La prueba de pancreolauril en orina (Temmler-Werke) o determinación de dilaurato de fluoresceína es una prueba indirecta útil para valorar la función exocrina del páncreas. Se basa en que la ingestión de dilaurato de fluoresceína al mismo tiempo que un desayuno estandarizado, que estimula al páncreas, hace que la esterasa pancreática libere a la fluoresceína formándose también ácido láurico. La fluoresceína es inocua y se elimina por vía renal previa glucuronización en el hígado. A mayor cantidad de colorante excretado en orina, mayor será la secreción de enzimas pancreáticas.

La prueba se hace en dos fases, una el “día prueba” cuando se administra el dilaurato de fluoresceína y otra el “día control” cuando se administra la fluoresceína libre, cuya absorción no requiere de la digestión pancreática. La relación entre los 2 días refleja sólo la parte correspondiente a la actividad de las esterases [36].

Se consideró anormal un resultado menor de 20% de pancreolauril en orina. Después de 6 semanas de tratamiento la prueba de pancreolauril se repitió en 15 pacientes (9 hombres y 6 mujeres) con edad promedio de 48 años (límites de 27 a 70 años). Los resultados de la prueba de pancreolauril al ingreso y después de tratamiento se compararon con la prueba t de Student pareada.

2.4. Isoamilasa pancreática

Se midió isoamilasa pancreática en el suero mediante el método cromogénico (Phadebas Amylase Test, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia) cuyo substrato es insoluble en agua y está formado por cadenas de polímeros de almidón teñidas con un colorante azul. La hidrólisis del substrato por la amilasa da lugar a fragmentos azules solubles en agua y la absorbancia de esta solución coloreada es proporcional a la actividad de la amilasa en la muestra [37].

2.5. Albúmina sérica

Se midió albúmina en el suero con el método de verde de bromocresol. Este se basa en que la albúmina se une a ciertos colorantes o indicadores como el verde de bromocresol a través de puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals formando complejos coloreados cuya intensidad es proporcional a la albúmina presente en la muestra.

2.6. D-xilosa

La prueba de D-xilosa en orina se hizo en cada paciente para evaluar la integridad de la mucosa del intestino delgado. Su principal utilidad es que permite diferenciar la esteatorrea de origen pancreático (en cuyo caso es generalmente normal) de la secundaria a enfermedades del intestino delgado (en las que su excreción es baja).

La determinación según el método de Roe y Rice depende de la deshidratación de pentosa a furfural en presencia de ácido, seguida de condensación del furfural con p-bromoanilina para formar un compuesto coloreado. El color rosa que se obtiene de la reacción es directamente proporcional a la concentración de D-xilosa en la orina o la sangre. Se hace con el sujeto en ayunas, a quien se administra una dosis oral de 25 gramos de D-xilosa; en condiciones normales, debe excretar más de 5 g en orina de 5 horas [38].

2.7. Grasa fecal

La esteatorrea se midió como grasa en heces (en gramos) en 24 horas de acuerdo con el método cuantitativo de Van de Kamer [39]. Brevemente, este método se basa en la saponificación de grasa y ácidos grasos con exceso de álcali, extracción con éter de petróleo y titulación con hidróxido de sodio. Durante cinco días, cada paciente ingiere una dieta fija en 100 gramos de grasa al día y la recolección de heces se lleva a cabo durante los últimos 3 días. Los resultados se

expresan en cantidad de grasa fecal en 24 horas. La concentración de grasa en heces se determinó como porcentaje de grasa en 24 horas, es decir cantidad de grasa por cada 100 g de materia fecal [40].

2.8. Histología

Se revisaron los estudios histopatológicos de biopsias intestinales. En 47 pacientes fue posible clasificar el grado de atrofia como bajo, moderado o intenso (Figuras 2, 3 y 4). La relación vellosidad-cripta normal es de 3:1 a 5:1 y la clasificación se hizo de acuerdo con criterios establecidos que consideran la disminución de tal relación con vellosidades aplanadas, criptas ensanchadas e infiltración de la *lamina propria* con linfocitos y células plasmáticas [41, 42].

2.9. Análisis estadístico

Las relaciones entre la prueba de pancreolauril y la albúmina sérica o el grado de atrofia intestinal se evaluaron de acuerdo con la prueba exacta de Fisher y la relación entre pancreolauril y esteatorrea se analizó con la prueba t de Student.

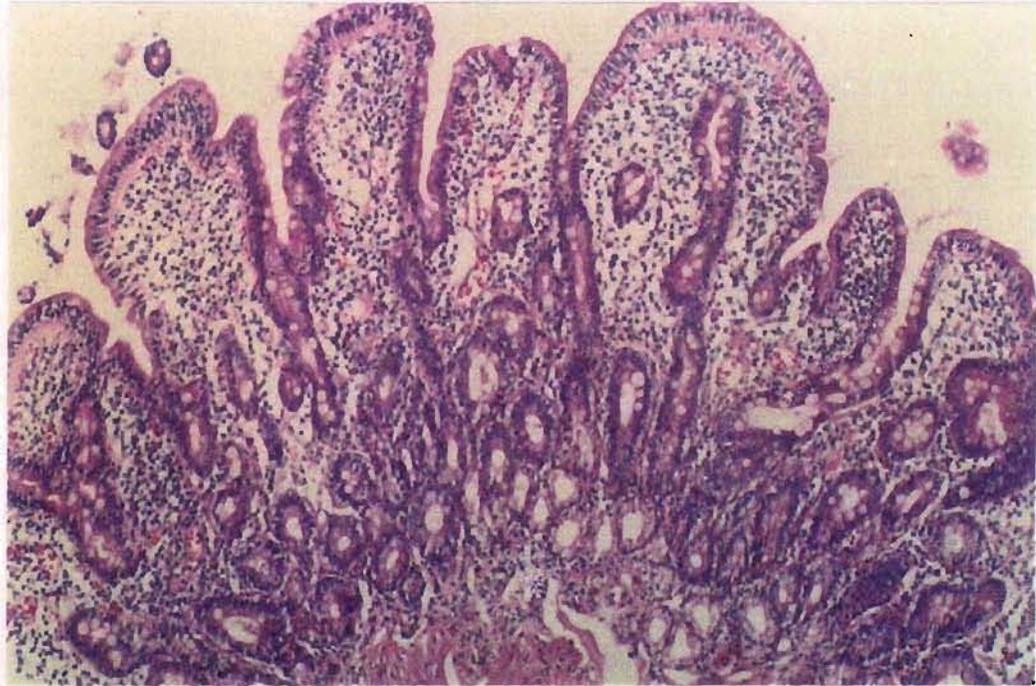


Figura 2. Fótomicrografía de biopsia de duodeno que muestra atrofia leve de la mucosa.

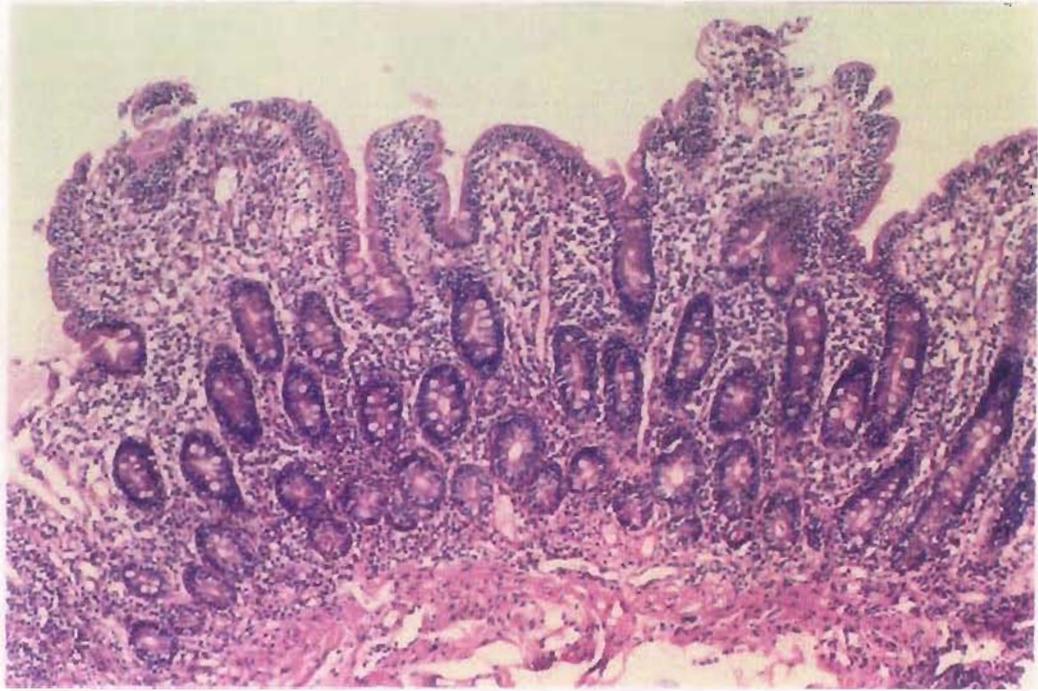


Figura 3. Fotomicrografía de biopsia de duodeno con atrofia moderada de la mucosa.

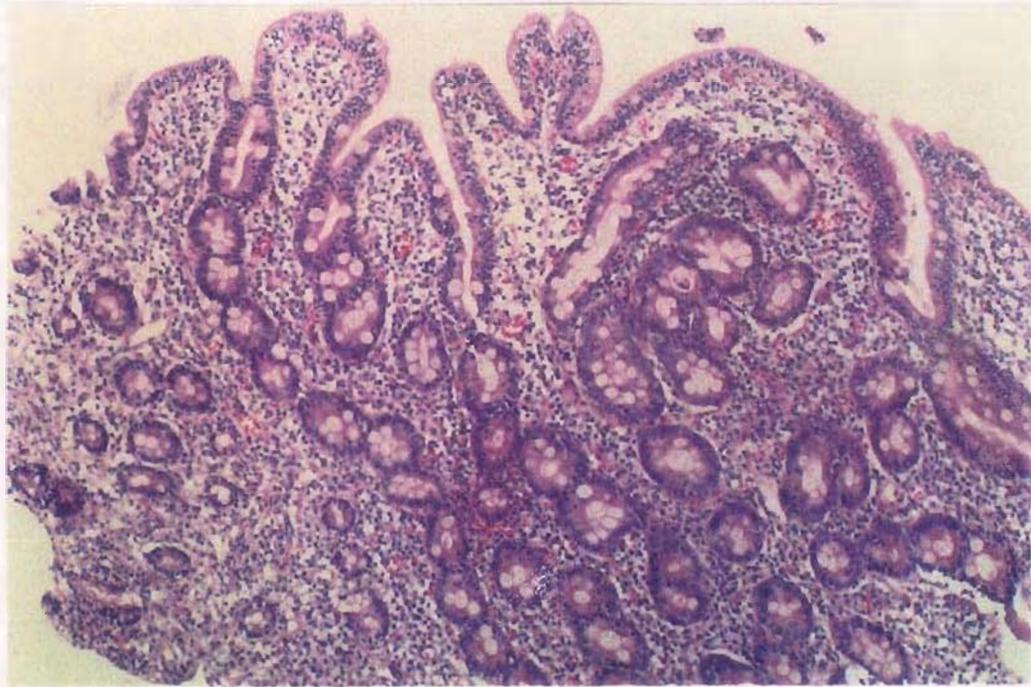


Figura 4. Fotomicrografía de biopsia de duodeno en la que se observa atrofia grave de la mucosa.

3. RESULTADOS

La prueba de pancreolauril fue anormal al ingreso en el estudio en 36 de 56 pacientes (64.2%) como se muestra en la Figura 5. En 15 pacientes con pancreolauril inicial anormal la prueba se repitió después de completar 6 semanas de tratamiento y en todos ellos se normalizó ($p < 0.001$, Figura 6). Todos los pacientes, incluyendo aquellos con alteración de la prueba de pancreolauril respondieron al tratamiento específico con tetraciclina y ácido fólico. La diarrea desapareció entre el tercero y el séptimo día de tratamiento y los demás exámenes de laboratorio fueron normales 6 semanas después del tratamiento.

Los niveles de isoamilasa sérica fueron bajos en 7 pacientes y todos ellos tuvieron pancreolauril anormal.

En 10 pacientes (17.8%) se encontró hipoalbuminemia; no hubo alguna relación significativa entre este hallazgo y la prueba de pancreolauril.

No se encontró asociación significativa entre la insuficiencia pancreática diagnosticada por pancreolauril y la magnitud de la esteatorrea (expresada en gramos/24 h de grasa fecal). Sí se encontró asociación significativa entre los casos con pancreolauril anormal y la concentración de grasa fecal (cantidad de grasa por cada 100 g de materia fecal) ($p = 0.04$, Figura 7).

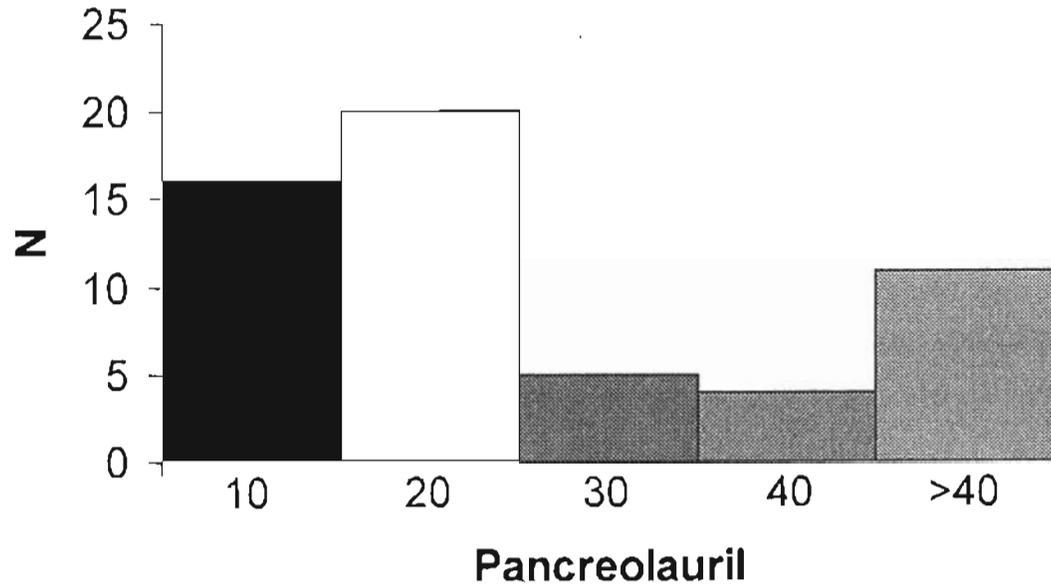


Figura 5. Distribución de valores de la prueba de pancreolauryl ($n=56$).

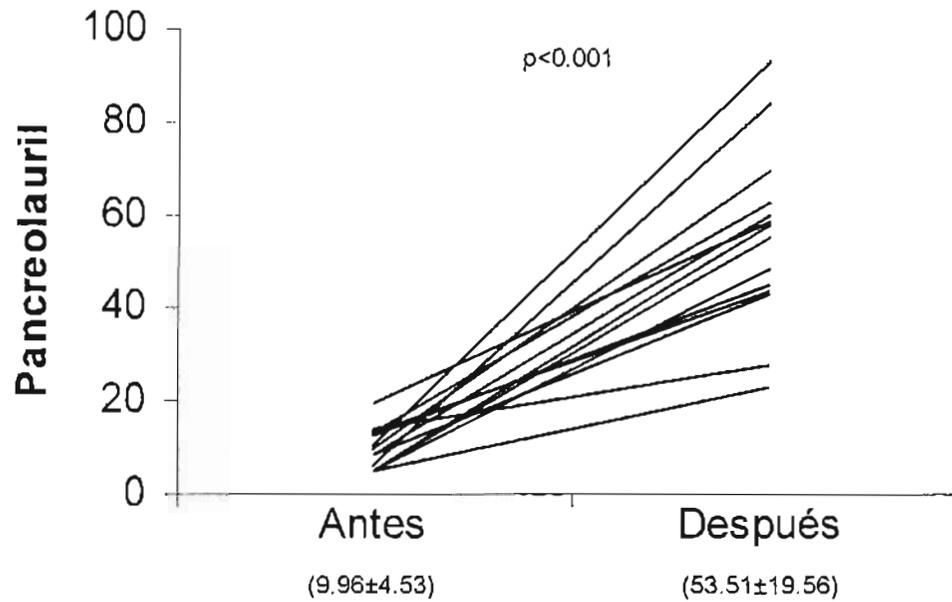


Figura 6. Normalización de pancreolauryl después de tratamiento (n=15).

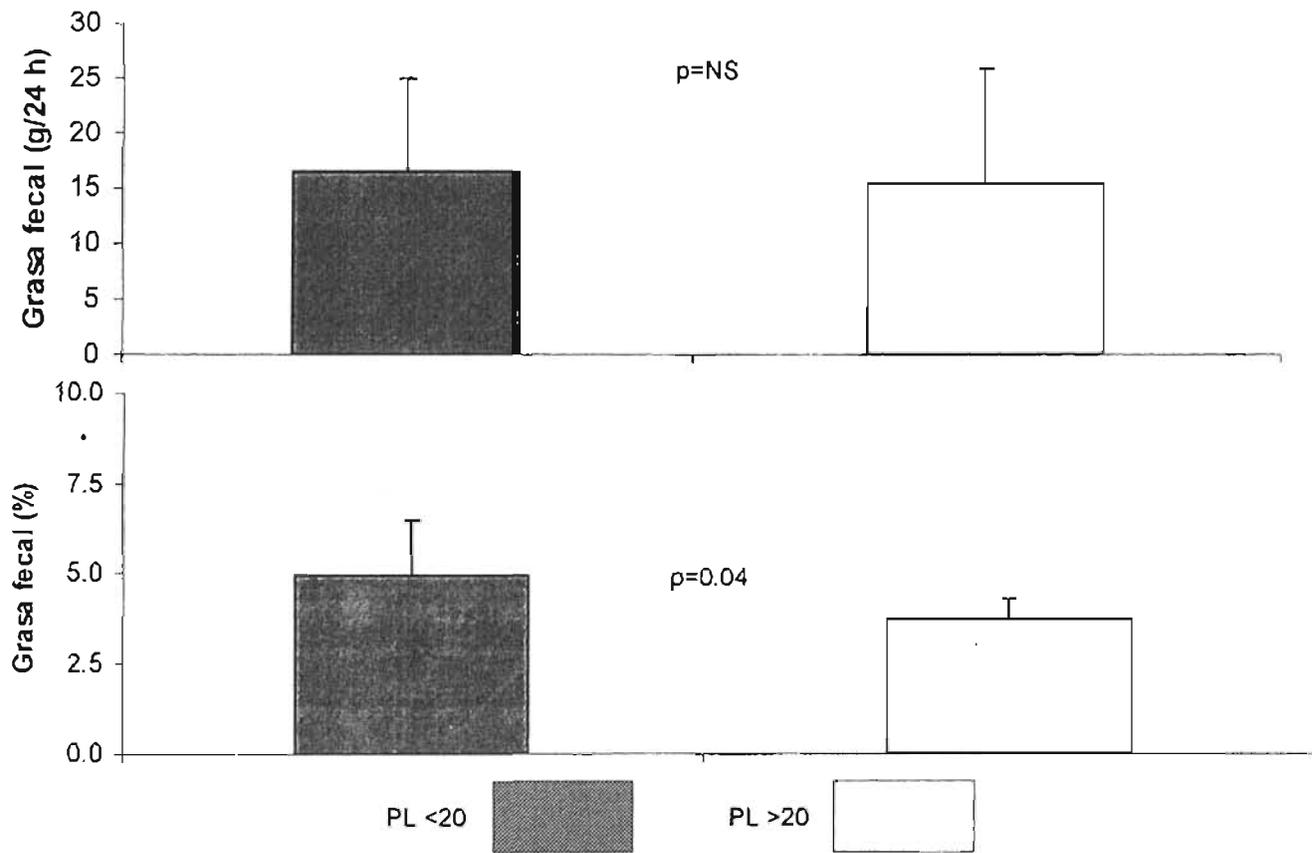


Figura 7. Excreción de grasa fecal y pancreolaúril (PL).

Cuando se analizó la asociación entre la lesión intestinal (atrofia leve, moderada y grave) y la prueba de pancreolauril, no se encontró significancia estadística con prueba exacta de Fisher $p=0.275$ (Figura 8).

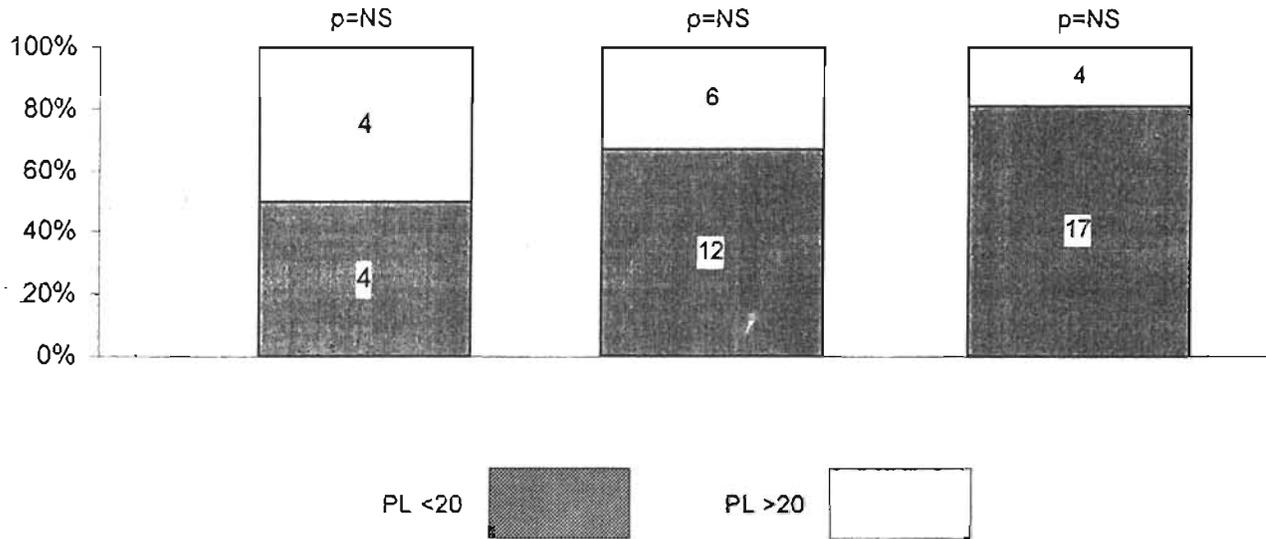


Figura 8. Grados de atrofia y pancreolauril (PL).

4. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que la insuficiencia pancreática exocrina es frecuente en el esprue tropical (64.2%) cuando se investiga con una prueba indirecta como la de pancreolauril [43]. En esta prueba se incluye un “día control” que permite excluir un daño en la absorción del sustrato en estudio como causa de la alteración. Por lo tanto, los resultados bajos (<20%) reflejan pobre respuesta del páncreas, en especial de esterases, para digerir al dilaurato de fluoresceína.

Balagopal, *et al.* [33] encontraron bajas concentraciones de tripsina, amilasa y esterasa en el jugo duodenal en 14 de 24 pacientes (58%) cuando estudiaron la función pancreática exocrina en pacientes con esprue tropical después de una prueba indirecta de estimulación con la dieta de Lundh. Por otra parte, Sharma, *et al.* [35] no encontraron alteraciones funcionales en el páncreas de 15 pacientes estudiados utilizando la prueba de estimulación directa con secretina.

En pacientes con esprue celíaco se han demostrado alteraciones en la función pancreática exocrina con disminución de la secreción de enzimas y de bicarbonato en respuesta a estímulos indirectos como alimentos [44], acidificación intraluminal [45] o perfusión intraluminal de aminoácidos esenciales. Sin embargo, la secreción pancreática después de la aplicación intravenosa de colecistocinina o secretina ha sido normal en la mayoría de los pacientes [35].

Considerando que la lesión intestinal es similar en pacientes con esprue tropical o esprue celiaco, es probable que en ambos casos se comparta un mecanismo alterado que lleve a secreción pancreática anormal después de un estímulo indirecto, mientras que la respuesta a una estimulación hormonal directa se conserva y solamente se encuentra alterada en una baja proporción de pacientes con esprue celiaco. Estos hallazgos pueden reflejar que la función pancreática es intrínsecamente normal pero que hay una respuesta anormal a la comida, misma que se relaciona con el estímulo hormonal.

Si las hormonas estimulantes de la secreción hidroelectrolítica (secretina) y enzimática (colecistocinina) del páncreas se producen en la mucosa intestinal y esta se atrofia, se esperaría menor producción de ellas relacionada con el menor volumen celular. Sin embargo, el daño puede ser más complejo ya que algunos estudios en pacientes con esprue celiaco han demostrado indirectamente la existencia de alteraciones en los mecanismos de secreción de colecistocinina y secretina, así como hiperplasia de las células endocrinas intestinales que contienen grandes cantidades de estas hormonas [46, 47]. Estos hallazgos sugieren que el defecto se encuentra a nivel de la secreción más que de la producción hormonal. En consecuencia, la insuficiencia pancreática secundaria puede estar también relacionada con daño en la función secretora endocrina intestinal.

De acuerdo con los resultados encontrados en este estudio, no hubo diferencia significativa entre la insuficiencia pancreática y la magnitud del daño intestinal medido por grado de atrofia, aunque se observa que el número de casos con pancreolauril bajo se incrementa en relación con la intensidad de la atrofia (Figura 8) y este hallazgo, aunque no significativo, estadísticamente podría contribuir a la pobre respuesta pancreática.

Por otro lado, es bien sabido que la desnutrición proteica causa alteraciones pancreáticas funcionales en humanos que son reversibles cuando la nutrición mejora [48]. En ratas se han observado alteraciones estructurales como atrofia de células pancreáticas acinares con disminución de gránulos secretores [32]. En niños con kwashiorkor se ha encontrado fibrosis pancreática generalizada e incluso se ha descrito a la desnutrición como posible causa de pancreatitis crónica en pacientes jóvenes no alcohólicos en países subdesarrollados [49, 50, 51]; esta posible etiología de pancreatitis aún no ha sido identificada en México [52]. Por ello, varios autores han propuesto a la desnutrición como un mecanismo capaz de alterar la función pancreática en pacientes con enfermedades intestinales como el esprue celíaco [53].

Novis [24] encontró que 78% de pacientes con diversas enteropatías tuvieron hipoalbuminemia y secreción pancreática anormalmente baja, mientras que estas alteraciones estuvieron presentes solamente en 52% de pacientes con

niveles normales de albúmina. En pacientes con esprue tropical, Balagopal, *et al.* [33] reportaron una correlación significativa entre las concentraciones de albúmina sérica y la concentración de enzimas pancreáticas del aspirado duodenal. Es probable que la desnutrición limite al páncreas del substrato proteico para la producción de enzimas. En nuestro estudio solamente 10.71% de los casos tuvieron hipoalbuminemia y no encontramos asociación entre los niveles de albúmina y los resultados de la prueba de pancreolauril, por lo que no es posible atribuir la secreción pancreática deficiente a la hipoproteinemia.

Se ha establecido que en el esprue tropical la esteatorrea es secundaria a absorción deficiente de nutrimentos por daño de la mucosa intestinal. Sin embargo, en algunos pacientes se han encontrado anomalías en la secreción de las sales biliares —además de las de la función pancreática antes discutidas— y que estas contribuyen a la esteatorrea [54, 55] y probablemente a la alteración del pancreolauril, ya que se requiere de las sales biliares para la actividad digestiva de las esterasas [56].

Nuestros resultados no mostraron relación estadísticamente significativa entre la insuficiencia pancreática exocrina (medida mediante prueba de pancreolauril) y la cantidad de grasa en heces de 24 horas, pero sí entre la primera y la concentración de grasa ($p=0.04$) en los casos con compromiso del páncreas. Catorce de los pacientes (25%) tuvieron una concentración de grasa fecal ≥ 10 g/24

h, alteración que se considera específica para esteatorrea pancreática [57]. En estos casos también pudiera influir una dilución intestinal baja y alteración en la secreción de sales biliares.

Se ha propuesto que la insuficiencia pancreática en pacientes con esprue celíaco puede ser causa de una pobre respuesta a la dieta sin gluten que se ha observado en algunos casos, por lo que es necesaria la administración de enzimas pancreáticas [28]. No hay informes de pacientes con esprue tropical que hayan requerido de suplementación enzimática, a excepción de 5 pacientes reportados por Brown en 1921 en quienes no se confirmó el diagnóstico de esprue tropical y es posible que hayan tenido daño pancreático primario [58]. En la población que estudiamos la función pancreática se recuperó con el tratamiento específico para esprue tropical.

En conclusión, en pacientes con esprue tropical es frecuente que se encuentre insuficiencia pancreática cuando la función exocrina se evalúa mediante una prueba indirecta de estimulación pancreática. Es probable que esto refleje una alteración a diferentes niveles que lleve a pobre estímulo hormonal del páncreas y en donde el daño de la mucosa intestinal puede jugar un papel predominante. Los resultados encontrados no permitieron identificar una asociación directa con alguno de los posibles mecanismos sugeridos como causa de la insuficiencia, pero se demostró que esta contribuye a incrementar la concentración de grasa en heces.

Como se ha demostrado en nuestros pacientes, el tratamiento específico del esprue tropical resulta en recuperación de la función pancreática.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

5. REFERENCIAS

1. Manson P. Notes on sprue. China Imperial Maritime Customs. Medical Reports 1880;19:33-7.
2. Gee S. On the coeliac affection. St. Bartholomew's Hospital Reports XXIV 1888;17-20.
3. Snell AM. Tropical and nontropical sprue (chronic idiopathic steatorrhea), their probable interrelationship. Ann Intern Med 1939;12:1632-69.
4. Keele KD, Bound JP. Sprue in India: clinical survey of 600 cases. Br Med J 1946;1:77-81.
5. Green PA, Wollaeger EE. The clinical behavior of sprue in the United States. Gastroenterology 1960;30:399-418.
6. Dicke WK, Coeliaki: Doctoral thesis. University of Utrecht, The Netherlands, 1950.
7. Pena AS, Mann HL, Hague NE. Genetic basis of gluten-sensitive enteropathy. Gastroenterology 1978;75:230-5.
8. Howdle PD, Bullen AW, Losowsky MS. Cell-mediated immunity to gluten within the small intestinal mucosa in coeliac disease. Gut 1982;23:115-22.

9. Scott H, Hirschberg H, Thorsby E. HLA-DR3 and HLA-DR7-restricted T-cell hyporesponsiveness to gluten antigen: a clue to the aetiology of coeliac disease? *Scand J Immunol* 1983;18:163-7.
10. Howdle PD, Ciclitira PJ, Simpson FG, Losowsky MS. Are all gliadins toxic in coeliac disease? An in vitro study of α , β , γ and ω gliadins. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:41-7.
11. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 1984;160:1544-57.
12. Klipstein F. Tropical sprue. *Gastroenterology* 1968;54:275-93.
13. Jinich H, Feintuch J, Krouham A. Esprue tropical en México. *Gac Med Mex* 1983;119:160-3.
14. Enat R, Pollack S, Joffe B. Antibiotic-responsive malabsorption: a tropical sprue-like syndrome in countries with temperate climates. *Isr J Med Sci* 1981;17:367.
15. Klipstein F, Baker SJ. Regarding the definition of tropical sprue. *Gastroenterology* 1970;58:717.
16. Páez-Rodríguez O, Robles-Díaz G, Uscanga L, Wolpert E. Sprue tropical en México. *Rev Gastroenterol Mex* 1985;50(4):397.

17. Páez O, Robles-Díaz G, Uscanga L, Wolpert E. Sprue tropical: causa frecuente de esteatorrea en México. *Med Int Mex* 1986;2(1):26-8.
18. Sánchez MT, Quiroga A, Morales M, Muñoz R, Robles-Díaz G, Uscanga L. La magnitud de la esteatorrea en el diagnóstico etiológico del SAID. *Rev Gastroenterol Mex* 1989;54(1):283.
19. Klipstein FA. Tropical sprue in travelers and expatriates living abroad. *Gastroenterology* 1981;80:590-600.
20. Klipstein FA, Holderman LV, Corcino JJ. Enterotoxigenic intestinal bacteria in tropical sprue. *Ann Intern Med* 1973;79:632-41.
21. Bhat P, Shantakmari S, Rejan D. Bacterial flora of the gastrointestinal tract in southern Indian control subjects and patients with tropical sprue. *Gastroenterology* 1972;62:11-21.
22. Klipstein FA, Short HB, Engert RF. Enterotoxigenicity of colonising coliform bacteria in tropical sprue and blind-loop syndrome. *Lancet* 1978;11:342-4.
23. Tomkins AM, Draser BS, James WPT. Bacterial colonisation of jejunal mucosa in acute tropical sprue. *Lancet* 1975;1:59-62.
24. Novis BH, Bank S, Marks IN. Exocrine pancreatic function in intestinal malabsorption and small bowel disease. *Am J Dig Dis* 1972;17(6):489-94.

25. Nanda R, Anand BS. Celiac disease and tropical calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88(10):1790-92.
26. Pitchumoni CS, Thomas E, Balthazar F, Sherling B. Chronic calcific pancreatitis in association with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1977;68:358-61.
27. Collins BJ, Bell PM, Boyd S, Kerr J, Buchanan, Love AHG. Endocrine and exocrine pancreatic function in treated coeliac disease. *Pancreas* 1986;1(2):143-7.
28. Regan PT, DiMagno EP. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue. A cause of treatment failure. *Gastroenterology* 1980;78:480-7.
29. Uscanga L, Robles-Díaz G, Sarles H. Nutritional data and etiology of chronic pancreatitis in Mexico. *Dig Dis Sci* 1985;30(2):110-3.
30. García S. Malabsorption and malnutrition in Mexico. *Am J Clin Nutr* 1968;21:1066-76.
31. Tandon BN, George PK, Sama SK, Ramachandran K, Gandhi PC. Exocrine pancreatic function in protein-calorie malnutrition disease of adults. *Am J Clin Nutr* 1969;22(11):1476-82.

32. Tang S, Beharry S, Durie PR. Postnatal development of the rat exocrine pancreas. II. Effects of protein-calorie malnutrition on amylase secretion and CCK receptor binding. *Pancreas* 1997;15(4):335-44.
33. Balagopal G, Jacob R, Swarnabai C, Kapadia CR, Mathan VI, Baker SJ. Secretion of exocrine pancreatic enzymes in patients with tropical sprue following stimulation by a test meal. *Indian J Med Res* 1975;63(8):1138-49.
34. Mottable A, Kapp F, Noguera FCA. The Lundh test in the diagnosis of pancreatic disease. A review of 5 years experience. *Gut* 1973;14:835.
35. Sharma SK, Dilawari JB, Anand BS. Pancreatic function tests in tropical sprue. Is pancreas involved? *Gastroenterol Jpn* 1982;17(3):187-91.
36. Robles-Díaz G, Chávez M, Galván E, Uscanga L, Wolpert E. Prueba de dilaurato de fluoresceína en el diagnóstico de pancreatitis crónica. *Rev Gastroenterol Méx* 1984;49(4):215-9.
37. Galván E, Ponce de León S, Loria A, Robles-Díaz G. Valores de referencia para amilasa en una muestra de la población mexicana. Variaciones de acuerdo a la edad. *Rev Invest Clin (Méx)* 1984;36:109-14.
38. Uscanga L, Galván E, Robles-Díaz G. Diagnóstico por laboratorio del síndrome de absorción intestinal deficiente de origen intestinal. *Rev Gastroenterol Mex* 1993;58(2):96-102.

39. Van de Kamer JH, Bokkel HT, Wegers HA. Rapid method for determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949; 177:347.
40. Bo-Linn GW, Fordtran JS. Fecal fat concentration in patients with steatorrhea. *Gastroenterology* 1984;87:319-22.
41. Korn ER, Foroozan P. Endoscopic biopsies of normal duodenal mucosa. *Gastrointest Endosc* 1974;21:51-4.
42. Westergaard H. Southwestern Internal Medicine Conference: The sprue syndromes. *Am J Med Sci* 1985;290(6):249-62.
43. Leodolter A, Domínguez-Muñoz JE, Kahl S, von Armin U, Gerards C, Glasbrenner B, Malfertheimer P. Optimized serum pancreolauryl test is superior to fecal elastase for diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Digestion* 1999;60:386.
44. Rominer JM, Chey WY, Chang TM. Plasma secretin concentrations and gastric pH in healthy subjects and patients with digestive diseases. *Dig Dis Sci* 1981;26(7):591-7.
45. Kilander AF, Hanssen LE, Gillberg RE. Secretin release in coeliac disease. Plasma secretin concentration and bicarbonate output to the duodenum after intraduodenal acid infusion in coeliac patients before and after treatment. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(6):765-9.

46. Buchan AM, Grant S, Brown JC, Freeman HG. A quantitative study of enteric endocrine cells in celiac sprue. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3(5):665-71.
47. el-Salhy M. The nature and implication of intestinal endocrine cell changes in coeliac disease. *Histol Histopathol* 1998;13(4):1069-75.
48. Pimparkar BD, Donde UM, Ambegaonkar SD, Bharucha PE. Malnutrition and malabsorption. Effect of nutritional rehabilitation on gastrointestinal function in kwashiorkor and marasmus—a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 1977;67(6):580-8.
49. George PK, Banks PA, Pai KN, Ramachandran M, Thangavelu M, Tandon BN. Exocrine pancreatic function in calcific pancreatitis in India. *Gastroenterology* 1971;60:858-63.
50. Shaper AG. Chronic pancreatic disease and protein malnutrition. *Lancet* 1960;1:1223.
51. Shaper AG. Aetiology of chronic pancreatic fibrosis with calcification seen in Uganda. *Br Med J* 1964;1:1607-9.
52. Uscanga L, Robles-Díaz G, Sarles H. Nutritional data and etiology of chronic pancreatitis in Mexico. *Dig Dis Sci* 1985;30:110-3.

53. Delco F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci* 1999;44(5):966-72.
54. Bank S, Marks IN, Novis BH. Small bowel structure and function in pancreatic steatorrhea. *Mt Sinai J Med* 1975;42(6):552-64.
55. Kapadia CR, Radhakrishnan AN, Mathan VI, Baker SJ. A study of the ratios of bile salt conjugates of glycine to taurine in the jejunum and ileum in patients with tropical sprue. *Scand J Gastroenterol* 1971;6:357-61.
56. Kay G, Hine P, Braganza G. The pancreolauryl test. A method of assessing the combined functional efficacy of pancreatic esterase and bile salts in vivo. *Digestion* 1982;24:241.
57. Amman RW, Akovbiantz A, Hacki W, Largiader F, Schmid M. Diagnostic value of the fecal chymotrypsin test in pancreatic insufficiency, particularly chronic pancreatitis: correlation with the pancreozymin-secretin test, fecal fat excretion and final clinical diagnosis. *Digestion* 1981;21(6):281-9.
58. Brown TR. The absence of pancreatic secretion in sprue and the employment of pancreatic extract in the treatment of this disease. *Am J Med Sci* 1921;161:501.