



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

“EVALUACIÓN DE LA ABSORCIÓN DE LÍPIDOS MEDIANTE PRUEBA EN
ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS MARCADOS CON CARBONO 13 EN
PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COLITIS ULCEROSA Y
HALLAZGOS SUGESTIVOS DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA
EXOCRINA”

TESIS QUE PRESENTA
DR. SEBASTIAN PORRAS CASTILLO
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA.

ASESOR:

DRA. ELDA VICTORIA RODRIGUEZ NEGRETE



Ciudad Universitaria, CD. MX 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

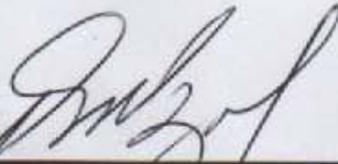


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

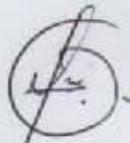
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

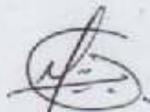
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTÍZ OLVERA

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTÍZ OLVERA

ASESOR CLÍNICO

ESPECIALIDAD: GASTROENTEROLOGÍA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 016 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 24 de junio de 2019

Lic. SEBASTIAN PORRAS CASTILLO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación de la Absorción de lípidos mediante prueba en aliento con triglicéridos marcados con Carbono13 en pacientes con el diagnóstico de colitis ulcerosa y hallazgos sugestivos de insuficiencia pancreática exocrina** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-124

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo o su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

AGRADECIMIENTOS

A mis antecesores. En especial a mi padre. Dr. José Nicolás Porras Vázquez.

ÍNDICE

MARCO TEORICO	2
JUSTIFICACION	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
OBJETIVOS	25
MATERIAL Y METODOS	26
DESCRPCION DE LAS VARIABLES	29
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	45
ANÁLISIS DE DATOS:	49
CONSIDERACIONES ÉTICAS	50
RESULTADOS	53
DISCUSIÓN	59
CONSLUSIONES	62
ANEXO 1	64
BIBLIOGRAFIA	67

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno	Porras
Apellido materno	Castillo
Nombre (s)	Sebastian
Teléfono	Teléfono: 2214 27 62 41
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de
Facultad	México.
Carrera	Medicina.
Número de cuenta	Especialista en Medicina (Gastroenterología). 515222685
2.- Datos del tutor	
Apellido paterno	Rodríguez
Apellido materno	Negrete
Nombre (s)	Elda Victoria
3.- Datos de la tesis	
Título	EVALUACIÓN DE LA ABSORCIÓN DE LÍPIDOS MEDIANTE PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS MARCADOS CON CARBONO 13 EN PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COLITIS ULCEROSA Y HALLAZGOS SUGESTIVOS DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA
Número de páginas	68
Año	2019.
Número de Registro	R-2019-3601-124

MARCO TEORICO

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) se define como una condición de inflamación crónica, la cual causa la inflamación de la mucosa del colon; afecta el recto y de manera variable se extiende hacia el colon de una manera continua, se caracteriza por un curso con recaídas y remisiones.(1).

Actualmente, se estima una incidencia de CUCI de hasta 3% a nivel mundial, con una mayor prevalencia en los países occidentales. (2). Un estudio publicado por Yamamoto-Furusho et. al., analizó la epidemiología de CUCI en México, de 1987 a 2006 reportando un incremento en la incidencia de 28.8% en el periodo de 1987 a 1996 a 76.1% en el periodo de 1997 a 2006. (3).

El CUCI se presenta en la adolescencia tardía y en el adulto joven, aunque el diagnóstico se puede realizar a cualquier edad.; la colitis ulcerosa suele afectar a ambos sexos por igual (1). El inicio del CUCI suele ser insidioso, sin embargo se reporta la presentación con un ataque grave en el 15% de los casos, el cual se caracteriza por síntomas sistémicos incluyendo pérdida de peso, fiebre, taquicardia, náusea y vómito.

En cuanto al cuadro clínico, se reporta que más del 90% de los pacientes presentan sangrado rectal (1). La presencia de diarrea por 6 semanas hace la diferencia entre CUCI extenso de la mayoría de los casos de diarrea de etiología infecciosa (1). Los pacientes con enfermedad activa también suelen presentar urgencia rectal, tenesmo, exudado mucopurulento, defecación nocturna y dolor abdominal tipo cólico. (1).

Como se ha comentado previamente, el CUCI se caracteriza por la presencia de periodos de recaídas y remisiones. Aunque un curso continuo sin remisiones se puede presentar en un 5% de los pacientes. Se reporta que 60% de los pacientes experimenta un decremento de sus síntomas con el paso del tiempo. La frecuencia de recaídas usualmente se define durante los primeros 3 años de la enfermedad y se pueden caracterizar como continuas

(persistencia de los síntomas de colitis ulcerosa sin remisiones), frecuente (≥ 2 recaídas/año) o infrecuente (≤ 1 recaída al año). (1)

Es importante establecer de manera rápida el diagnóstico, la extensión y la gravedad de la enfermedad., ya que influyen en las opciones de tratamiento y en la posible progresión de la enfermedad. La endoscopia aunada al análisis histopatológico se requiere para el diagnóstico y pueden ser requeridas para confirmar la recaída de la enfermedad. Los cambios endoscópicos característicos comienzan en el margen anal y se extienden proximalmente de una manera continua, siendo posible clasificar la extensión de la enfermedad, según la clasificación de Mayo, la cual se esquematiza en la siguiente tabla: (1)

Criterios de Mayo		
Termino	Distribución	Descripción
E1	Proctitis	Afectación limitada al recto. (p. ej. La extensión proximal de la inflamación es distal a la unión recto sigmoidea)
E2	Colon izquierdo	Afectación limitada a la porción distal del colon distal a la flexura esplénica (análogo a colitis distal)
E3	Extenso	Afectación se extiende proximal a la flexura esplénica, incluida la pancolitis

Las características endoscópicas a valorar en un paciente con sospecha de colitis ulcerosa, son la granularidad, patrón vascular, ulceración, sangrado y friabilidad de la mucosa, con lo cual se puede determinar la severidad endoscópica en una valoración global, como se esquematiza en la siguiente tabla: (1)

Características endoscópicas	
Termino	Descripción
Inflamación leve	Eritema, Congestión vascular y al menos pérdida parcial del patrón vascular visible.
Inflamación moderada	Perdida completa del patrón vascular, sangre adherida a la superficie de la mucosa, y erosiones, y a menudo con un patrón granula grueso y friabilidad de la mucosa (sangrado al tacto suave).
Inflamación severa	Sangrado espontaneo y ulceración.

En la CUCI, los hallazgos histológicos son usados en el diagnóstico, en la evaluación de la actividad de la enfermedad y en la identificación de neoplasia intraepiteliales (displasia) y cáncer. Siendo necesario para el diagnóstico el mínimo de dos biopsias de al menos cinco sitios abarcando el colon (incluido el recto) y el íleon. El diagnóstico microscópico de colitis ulcerosa se basa en la combinación de una distorsión generalizada de las criptas, descenso severo de la densidad de la criptas, superficie irregular, inflamación transmucosa grave y la ausencia de granulomas genuinos. (1)

El tratamiento de la colitis ulcerosa, el cual no es tema de este proyecto, se basa en la gravedad, distribución, y el patrón de la enfermedad, este último hace referencia a la frecuencia de recaídas, el curso de la enfermedad, la respuesta a medicamentos previos, los efectos adversos de los medicamentos y a la presencia de manifestaciones Extra intestinales.(1)

Las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se presentan hasta en un 50% de los pacientes, pudiéndose manifestar antes del diagnóstico de la EII. Estas manifestaciones extraintestinales impactan de manera adversa la calidad de vida de los pacientes. (4). Las manifestaciones extra intestinales de CUCI, en particular la presencia de artropatía periférica y axial, epiescleritis y empiema nodoso pueden acompañar la presentación de CUCI en aproximadamente el 10% a 20% de los casos y

pueden preceder los síntomas intestinales en cerca del 10% de los pacientes. (1).

En la colitis ulcerosa se han establecido como manifestaciones extraintestinales numerosas afecciones, entre las que destacan anemia, artropatía, manifestaciones cutáneas (eritema nodoso y pioderma gangrenoso), epiescleritis y la colangitis esclerosante primaria. (1)

En cuanto las afecciones extraintestinales pancreáticas de la EII, se ha descrito la pancreatitis aguda, estableciéndose un rango de incidencia de 1.5 a 2 veces más en los pacientes con colitis ulcerosa, siendo la presentación clínica y el curso de la pancreatitis similar a la población general. Por otra parte, se reporta una elevación asintomática de lipasa en el 7% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Entre las causas más comunes de pancreatitis aguda en pacientes con EII, en orden decreciente se encuentran medicamentos (tiopurinas), litiasis vesicular, alcohol y asociadas a Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE). (4). Es importante destacar que los cuadros de pancreatitis asociados al consumo de azatioprina y 6-mercaptopurina es dosis dependiente y se presenta en aproximadamente 4% de los pacientes tratados

Se han descrito alteraciones morfológicas en relación con pancreatitis crónica en pacientes con EII, las cuales se caracterizan por la presencia de anomalías de los conductos pancreáticos y en ocasiones un patrón pseudotumoral. La prevalencia de cambios ductales, se han encontrado en el 16% de los pacientes con CUCI mediante el uso de CPRE (Colangiopancreatografía retrograda endoscópica) o Resonancia Magnética Nuclear. (4).

A la fecha existen numerosos estudios que describen alteraciones morfológicas pancreáticas en pacientes con CUCI, los cuales se remontan a los estudios del Dr. Ball P. W. , quien en 1950, describió en estudios de autopsia de 86 pacientes con CUCI la presencia de lesiones microscópicas y macroscópicas en páncreas en el 14% y 53% respectivamente; de los cuales, ninguno tenía

evidencia clínica previa en relación con enfermedad pancreática, lo que sugiere una alteración subclínica o silente del páncreas. (23).

En el estudio del Dr. Angelini, se realizaron evaluaciones funcionales pancreáticas en pacientes con EII mediante la utilización de prueba de secretina-ceruleina. Se demostró la presencia de alteraciones en la secreción pancreática de bicarbonato y enzimas pancreáticas (lipasa y quimi tripsina) en 11 de 27 pacientes con EII. En cuanto a los pacientes con CUCI, se identificó alteraciones en la secreción de bicarbonato y enzimas pancreáticas en 3 de 10 pacientes (37%).(5).

En el estudio del Dr. Heikius se incluyeron un total de 237 pacientes con EII, de los cuales 170 (72%) eran portadores de CUCI. En este estudio se evaluó la función pancreática mediante la determinación de la excreción urinaria de ácido para-aminobenzoico (PABA) a las 6 horas posteriores a la administración oral de 1 gramo del péptico sintético Acido N-benzoil-L-tirosil-p—aminobenzoico. De los pacientes que presentaron alteraciones en la prueba con PABA, se les realizó un estudio de CPRE para determinar alteraciones morfológicas en relación con pancreatitis crónica mediante la clasificación de Cambridge y se realizó una segunda prueba de determinación de la función pancreática mediante la prueba de secretina. Se incluyeron a 50 pacientes con el diagnóstico de CUCI; 37 pacientes (74%) tuvieron un resultado anormal en la determinación de PABA urinario; de los cuales 5 pacientes presentaron alteraciones en la prueba con ceruleina. De los 50 pacientes incluidos en el estudio con CUCI, 14 pacientes (28%) presentaron alteraciones ductales pancreáticas. Se concluyó la presencia de alteraciones en la prueba de secretina en el 29% de los pacientes con alteraciones ductales, sin embargo se demostró la presencia de alteraciones en la prueba de secretina en 5 pacientes con conductos pancreáticos normales; lo que sugería que el test de secretina era capaz de identificar pacientes con pancreatitis crónica de manera más temprana en comparación con la CPRE (6)

En un estudio posterior, el Dr. Barther determino la incidencia de alteraciones de la función pancreática mediante medición de elastasa fecal; y alteraciones morfológicas pancreáticas mediante colangiopancreatografía con resonancia

magnética (CPRM) en pacientes con EII con y sin antecedente de cuadros de pancreatitis previo. En el estudio se incluyeron un total de 39 pacientes los cuales se valoraron de manera prospectiva. No se identificó etiología en el 8% de los pacientes que presentaron cuadros de pancreatitis aguda, reportándose como etiología en el resto de casos la presencia de litos o el consumo de alcohol. Con lo cual se propone la como etiología de los cuadros de pancreatitis en pacientes considerados como idiopáticos, es en realidad una manifestación extraintestinal de la EII. (7).

El estudio del Dr. Barther, concluye una incidencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) mediante determinación de elastasa fecal ($< 200 \text{ ug}$) en 30% en los pacientes portadores de EII, siendo de 50% en los pacientes con antecedente de cuadro de pancreatitis aguda. En dicho estudio, se reportó una incidencia de alteraciones estructurales por resonancia magnética de 10.8%, sin diferencias entre los pacientes con o sin antecedente de episodios de pancreatitis aguda. No se encontró correlación entre las alteraciones morfológicas y la presencia de IPE, siendo propuesto por los autores que la presencia de alteraciones exocrinas pancreáticas precede a los cambios morfológicos. (7)

El estudio realizado por el Dr. Maconi en 2005, determinó la prevalencia de IPE en pacientes con EII y su evolución 6 meses después. Se incluyeron 100 pacientes con CUCI y se determinó como valor de corte para IPE una determinación de elastasa fecal $\leq 200 \text{ } \mu\text{g/g}$, y una IPE severa un valor $\geq 100 \leq 200 \text{ } \mu\text{g/g}$. Se determinó una prevalencia de alteración en la elastasa fecal en 22 pacientes portadores de CUCI, con un OR de 12.95 (95% CI: 2.92-57.8) en comparación con controles sanos. Se identificó una persistencia de dicha alteración en 8 pacientes posterior en una determinación 6 meses después. En el estudio previo se propone la hipótesis de que la IPE sea la responsable de la manifestación clínica severa de los pacientes con EII activa; así como la necesidad de establecer si estos pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con reemplazo con enzimas pancreáticas. (8)

Con base a los estudios expuestos anteriormente se propone a la pancreatitis como una manifestación extraintestinal de la EII y se sugiere como una enfermedad autoinmune. Se considera que puede ser silente o subclínica, y que los síntomas se pueden relacionar de manera errónea a la EII. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, un porcentaje de pacientes con alteraciones morfológicas pancreáticas o datos de IPE no cuenta con factores de riesgo para pancreatitis crónica o IPE; lo que sugiere que dichas alteraciones están en relación con una probable manifestación extraintestinal de la EII y en particular de CUCI. (8),

El diagnóstico certero de manifestación extraintestinal se debe de realizar de una manera escalonada. En una primera instancia, se debe descartar las etiologías comunes de pancreatitis como es el antecedente de consumo de alcohol, litiasis vesicular, hiperparatiroidismo, hipertrigliceridemia, fibrosis quística, entre otros. Por otra parte, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal puede inducir cuadros de pancreatitis como efecto adverso de los medicamentos. Finalmente, los casos restantes, se pudieran considerad como reales manifestaciones extraintestinales. (9)

En una revisión del Dr. Herrlinger, se comenta que casi todos fármacos utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal pueden inducir un cuadro de pancreatitis. El riesgo de los diferentes fármacos para inducir cuadro de pancreatitis se han clasificado en tres categorías: Asociación definitiva, probable y cuestionable, como se expone en la siguiente tabla: (9)

Fármaco	Riesgo de Pancreatitis	Categoría
Azatioprina/6-mercaptopurina	3.3%	Definitiva
Mezalasina/Sulfazalasna	1/14 millones	Definitiva
Corticoesteroides	Raro	Probable
Metronidazol	0.04%	Probable

Ciclosporina	Raro	Cuestionable
Tacrolimus.	Raro	Cuestionable

La insuficiencia pancreática exocrina se refiere a la presencia de maldigestión o malabsorción de nutrientes como consecuencia de la pérdida de parénquima funcional y/o secundario a la alteración de la función pancreática exocrina y una actividad enzimática pancreática insuficiente. (10). La insuficiencia pancreática exocrina usualmente resulta de la disminución en la síntesis o excreción de enzimas en el jugo pancreático, el cual consiste en una mezcla de diversas proteasas, lipasa, amilasa y bicarbonato, o por la alteración de la función enzimática. Sin embargo, otros mecanismos pueden causar o contribuir a la presencia de insuficiencia pancreática exocrina. (11). Aunque una de las principales causas de insuficiencia pancreática exocrina es la pancreatitis crónica, como antes se ha comentado, existen otras causas de insuficiencia pancreática exocrina. Se ha propuesto la siguiente clasificación en cuanto al mecanismo fisiopatología de insuficiencia pancreática exocrina:

- Pérdida de la función del parénquima:
 - Pancreatitis crónica
 - Fibrosis quística
 - Tumores pancreáticos
 - Resección pancreática
 - Diabetes mellitus
- Secreción disminuida a pesar de parénquima intacto
 - Obstrucción del ducto pancreático (tumor del ámpula)
 - Estimulación endógena disminuida (Enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, Diabetes mellitus)
 - Inactivación intraluminal (Síndrome de Zollinger Ellison, terahidrolipstatina)
- Asincronía post cibal
 - Resección gástrica
 - Síndrome de intestino corto
 - Enfermedad de Crohn. Diabetes mellitus tipo 2

Los síntomas de insuficiencia pancreática exocrina incluyen la presencia de esteatorrea (evacuaciones pálidas y voluminosas, difíciles de removerse del retrete), distensión abdominal, calambres abdominales, flatulencia y dolor abdominal con dispepsia (12). Está establecido que 90% del páncreas debe ser destruido antes de que se presente malabsorción, así como, la digestión de lípidos no se altera hasta que la secreción de lipasa disminuye a menos de 10% de lo normal (12)

Aunque se ha reportado la deficiencia de vitaminas en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina, los reportes de consecuencias clínicamente relevantes asociadas a la deficiencia de vitaminas no son comunes y generalmente se encuentran confinados a reportes de caso y series de casos (12). En dichos reportes, la presencia de manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitaminas tomó años en desarrollarse y ocurrieron en pacientes que presentaban otras comorbilidades como enfermedad celíaca, antecedentes de cirugía, en pacientes con consumo considerable de alcohol o que tenían restricciones alimenticias, como veganismo (12)

Las pruebas para medir la función exocrina pancreática se basan en la medición de la secreción de enzimas pancreáticas y bicarbonato (pruebas directas) o en la evaluación de los efectos secundarios asociados a la ausencia de enzimas pancreáticas (pruebas indirectas) (11). Por lo anterior y basados en lo invasivo o no de las pruebas, se propone la siguiente clasificación (13)

- Pruebas directas
 - Invasivas
 - Test de Secretina
 - Test de secretina colecistoquinina
 - Test de secretina-ceruleina
 - Test de secretina intraductal
 - Test de 75 Se metionina
 - Determinación de polipéptido pancreático
 - Test de Lundh
 - No invasivas

- Tripsina serica
- Test de consumo de aminoácidos
- Quimiotripsina fecal
- Elastasa fecal 1
- Resonancia magnética posterior a infusión de secretina
- Pruebas indirectas (todas son no invasivas)
 - Test de Pancreolauryl
 - Test de Bentriomide
 - Test dual de Schilling
 - Cuantificación de grasa fecal
 - Análisis de grasa fecal
 - Nivel de glucosa sérica
 - Test de aliento

En la siguiente tabla se mencionan la especificidad y sensibilidad de los test actualmente disponibles: (14)

Sensibilidad y especificidad de las test disponibles de función pancreática.¹					
Test	Insuficiencia exocrina leve	Insuficiencia exocrina moderada	Insuficiencia exocrina severa		Nivel de evidencia
	Sensibilidad (5)	Sensibilidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	
Elastasa fecal	54%	75%	95%	85% (96% / 79%) ²	1a/b
Test cualitativo de grasa fecal	0%	0%	78% ³	70% ³	
Actividad de quimiotripsina en heces	< 50%	Aproximadamente 60%	89% - 90%	80% - 90%	1 a/b
Test de aliento con triglicéridos marcados con C¹³	62% –100%		90% a 100%	80% - 90%	1b/2b

¹ Se usó como referencia test invasivos directos de función pancreática (test de secretina-test de pancreoenzima). La sensibilidad y especificidad por lo tanto no se encuentran reportados para estos estudios

² El promedio de especificidad ente los paréntesis: Especificidad para varios controles (voluntarios sanos/pacientes)

³ En relación con el test cuantitativo de grasa en heces.

La insuficiencia pancreática exocrina puede ser medida directamente mediante la intubación del duodeno y la medición de secreción de lipasa posterior a estimulación hormonal. Sin embargo, esta técnica invasiva es raramente realizada fuera de centros de investigación especializados (12). Actualmente se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de Insuficiencia pancreática exocrina la cuantificación de la absorción de lípidos en la medición de lípidos en las heces fecales (mediante la determinación de lípidos consumidos/excretados determinados en heces/ingestión), siendo normal > 93%). Sin embargo, este test es incómodo, no placentero y no específico para insuficiencia pancreática exocrina (15)

Es de destacar que la elastasa fecal tiene una certeza diagnóstica limitada en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal que sufren de diarrea, ya que la presencia de esta última conlleva la presencia de resultados falsos positivos en relación con el efecto dilucional (16). Secundariamente, un incremento en la degradación bacteriana de elastasa durante su tránsito intestinal, puede disminuir los valores de esta. Por lo tanto, la elastasa fecal puede sobreestimar la ocurrencia y/o el grado de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (16)

En la pancreatitis crónica la malabsorción de lípidos se desarrolla tempranamente en comparación con la malabsorción de proteínas y carbohidratos. Lo anterior en relación a una disminución temprana en la secreción de lipasa en comparación con la amilasa y proteasas, a la mayor susceptibilidad de la lipasa a un pH ácido causada por la alteración concomitante en la secreción de bicarbonato y a la mayor susceptibilidad de la lipasa a la destrucción proteolítica durante el tránsito por el intestino delgado. (16) Por otra parte, la lipasa gástrica, que es la única fuente extrapancreática con actividad lipolítica y que participa en un 15% de la digestión de lípidos en duodeno, no es capaz de compensar la deficiencia de lipasa pancreática de manera eficiente. (13)

La prueba en aliento con triglicéridos es la prueba mayormente investigada de las pruebas en aliento pancreáticas. La prueba es llamada mezcla de triglicéridos porque está compuesta de una cadena media de ácidos grasos marcados con carbono (ácido octanoico) en la posición 2 del glicerol y por dos cadenas de ácidos grasos (estearinico) en la posición 1 y 3 (13).

La lipasa separa los dos grupos de esteril del glicerol (esta hidrolisis es el paso limitante). El ácido octanoico marcado con C^{13} , es rápidamente absorbido y metabolizado en CO_2 . Los triglicéridos mezclados no se encuentran en nuestra dieta común, y el ácido octanoico se encuentra en pequeñas proporciones en la dieta, por lo tanto, los trazadores marcados no se diluyen con sustratos no marcados (13). El Ácido octanoico es una cadena de ácidos grasos medios, la cual es absorbida rápidamente y completamente por el intestino, por lo que su absorción intestinal no es un paso limitante mayor en el proceso (13)

Algunos factores, como un nivel basal enriquecido de $^{13}CO_2$, la velocidad de vaciamiento gástrico, la velocidad de producción de CO_2 , el ejercicio físico y el consumo de alimento durante la prueba, pueden afectar el resultado. Sin embargo, la corrección del vaciado intestinal no mejoraría la sensibilidad o especificidad de la prueba en aliento con triglicéridos mixtos. (17)

En cuanto a la certeza diagnóstica de la prueba con Triglicéridos marcados con C^{13} , Domínguez Muñoz et. al. realizaron un estudio para desarrollar el protocolo óptimo para la realización de prueba de aliento con triglicéridos marcados con C^{13} . En este estudio compararon el test de aliento con triglicéridos marcados con C^{13} con la determinación del coeficiente de absorción de grasas. Se concluyó que existe una correlación significativa entre el coeficiente de absorción de lípidos y el estudio en aliento con triglicéridos marcados. El test en aliento con triglicéridos marcados, tiene una sensibilidad, especificidad y rendimiento diagnóstico de 92.9%, 91.7% y 92.3%, respectivamente, para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina (17)

En dicho estudio se concluyó que el test óptimo de aliento para el diagnóstico de insuficiencia pancreática es mediante la administración oral de 250 mg de Triglicéridos marcados con C^{13} en una comida solida con 16 gramos de lípidos, posterior a una noche de ayuno. La determinación de recuperación total acumulativa de C^{13} (% porcentaje de la dosis) a las 6 horas con un resultado de menos de 29% permite el diagnóstico de Insuficiencia pancreática con una sensibilidad de 92% y una especificada de 91% (17). En el estudio previamente comentado, se determinaron aspectos a tomar en cuenta para la realización del test de aliento con triglicéridos marcados con C^{13} , entre los que se enumeran el evitar el consumo de alimento enriquecidos con C^{13} durante 48 a 72 horas previos a la realización del estudio; el consumo de tabaco debe ser evitado durante la noche previa y durante la realización del estudio de aliento, ya que interfiere con el rango recuperación C^{13} ; el ejercicio físico debe estar prohibido durante la realización del test, aunque se permite a los pacientes pararse y caminar si se requiere (p.ej. para ir al baño). El método de medición del $^{13}CO_2$ en aliento juega un rol crítico, siendo la medición por espirometria por infrarojo menos adecuado que la espectrometría de masas (17).

La función pancreática exocrina y los signos morfológicos de pancreatitis crónica usualmente, pero no siempre, se desarrollan en paralelo. Siendo posible la presencia de IPE en ausencia de evidencias morfológicas de pancreatitis crónica. En relación con lo anterior, se ha documentado que aun en la presencia de páncreas morfológicamente normal, en un 28% de los pacientes presentan IPE determinado mediante la determinación de actividad enzimática duodenal (14). La pancreatitis crónica se define como una enfermedad del páncreas, en la cual episodios de inflamación recurrente resultan en el reemplazo de parénquima pancreático por tejido conectivo fibroso, siendo una de las principales causas de IPE, la cual suele desarrollarse después de 5 a 10 años posterior al diagnóstico inicial de pancreatitis crónica (14). Se reporta un rango de incidencia de IPE en pacientes con pancreatitis crónica que va del 30% en pacientes con enfermedad moderada a 85% en pacientes con enfermedad severa. Entra las alteraciones morfológicas descritas para esta entidad se encuentra la dilatación del conducto pancreático

principal y estrechamientos, y en fases tardías, el páncreas disminuye de tamaño y presenta calcificaciones significativas a lo largo de la glándula, por lo que el diagnóstico de pancreatitis crónica se realiza mediante estudios de imagen.

El páncreas exocrino produce enzimas pancreáticas para hidrolizar nutrientes complejos para su posterior digestión y absorción de la mucosa intestinal, mientras que el páncreas endocrino secreta hormonas necesarias para el uso de dichos nutrientes (18). En base a los anterior, la Pancreatitis crónica afecta la nutrición a través de 4 mecanismos: 1.- El consumo oral puede estar disminuido por la presencia de sitofobia (miedo a comer asociado a la presencia de dolor) o por la abolición selectiva de nutrientes, como grasas asociado a la presencia de esteatorrea, distensión abdominal o diarrea. 2.- Disminución en la secreción de enzimas pancreáticas altera la digestión de triglicéridos, provocando la disminución en la absorción de lípidos y de vitaminas liposolubles como vitamina A, D, E y K, mientras que la disminución de proteasas puede causar malnutrición proteica y deficiencia de vitamina B12. 3.- La inflamación crónica puede producir un estado anabólico que altera el uso de proteínas. 4.- La pérdida de células de los Islotes de Langerhans resulta en alteraciones metabólicas asociada a la secreción disminuida de insulina, glucagón y de polipéptido pancreático. (18)

La presencia de inflamación sistémica en la pancreatitis crónica (exacerbada por disminución de consumo de alimentos, tabaquismo y malabsorción) resulta en un fenotipo de edad mayor a la cronológica, específicamente en osteoporosis y sarcopenia. (12)

En la pancreatitis crónica, hay una atrofia progresiva del tejido pancreático, durante el cual el tejido normal es reemplazado por tejido fibroso, lo cual es seguido de alargamiento de la glándula. El conducto pancreático principal presenta dilataciones y estrechamientos, y en fases tardías, el páncreas se encoge y presenta calcificaciones significativas a lo largo de la glándula (12). Por lo anterior el diagnóstico de pancreatitis crónica se realiza mediante

estudios de imagen, los cuales se enumeran a continuación, así como la sensibilidad y especificidad reportadas para el diagnóstico de pancreatitis crónica (14)

Estudios de Imagen usados para el diagnóstico de Pancreatitis crónica			
	Sensibilidad	Especificidad	Nivel de evidencia
Tomografía computada	n/a	n/a	2b
Colangiopancreatografía retrograda endoscópica	70% - 80%	80% a 100%	2a
Resonancia Magnética	88%	98%	2b
Ultrasonido abdominal	60% - 81%	70% a 97%	2a
Ultrasonido endoscópico	80% - 100%	80% a 100%	2a

En cuanto a los estudios de imagen para el diagnóstico de pancreatitis crónica, es de destacar que las anomalías ductales pancreáticas observadas en la CPRE tienen poca sensibilidad para el diagnóstico de pancreatitis temprana (19). Por otra parte, estudios de autopsia muestran una alta incidencia de alteraciones pancreatográficas en pacientes sin datos clínicos o histopatológicos de pancreatitis crónica (19). Actualmente la utilización de CPRE con solo fines diagnóstico no se recomienda por la alta comorbilidad mortalidad asociada a la misma. En cuanto a la Tomografía computada es bastante específica para enfermedad severa, pero presenta una poca sensibilidad para enfermedad leve y moderada (19).

Estudios comparativos, entre resonancia magnética y ultrasonido endoscópico, el ultrasonido endoscópico mostro un mayor poder discriminatorio, especialmente en formas tempranas de pancreatitis crónica. La sensibilidad del ultrasonido endoscópico para el diagnóstico de pancreatitis crónica es de 84%, con una especificidad el 100% (14). Los criterios de Rosemont, propuestos en 2009, son los utilizados más ampliamente para el diagnóstico de pancreatitis crónica mediante el uso de ultrasonido endoscópico, estos valoran

características del parénquima y de los conductos pancreáticos; a continuación, se describen dichos criterios y su relación histológica (19):

Características del parénquima pancreático en Pancreatitis crónica					
Característica	Definición	Criterio Mayor	Criterio Menor	Puesto	Correlación Histológica
Focos hiperecogenicos con sombras	Estructuras ecogenicas de ≥ 2 mm de largo y con sombra	Criterio Mayor A		1	Calcificaciones el parénquima
Lobularidad	Estructuras bien circunscritas de ≥ 5 , con reforzamiento en anillo y con centro relativamente hipocogenico.	Criterio Mayor B		2	Desconocido
A: Panal de abejas	Más de 3 lóbulos contiguos				
B. Sin panal de abejas	Lóbulos no contiguos		Si		
Focos hiperecogenicos sin sombra	Focos de estructuras ecogenicas ≥ 2 mm en ambos ejes sin sombra		Si	3	Desconocido
Quistes	Estructuras anecoicas redondas/elípticas con o sin septos		Si	4	Pseudoquiste
Estriaciones	Lineas hiperecogenicas de ≥ 3 mm de largo en al menos dos diferentes direcciones con respecto al plano de la imagen		Si	5	Desconocido

Características de los ductos pancreáticos en Pancreatitis crónica.					
Característica	Definición	Criterio Mayor	Criterio Menor	Puesto	Correlación Histológica
Calculo en el conducto pancreático principal	Estructura o estructuras ecogenicas por dentro del conducto pancreatico principal con sombra acústica.	Criterio Mayor A		1	Litos
Contorno irregular del conducto pancreático principal	Contorno irregular o desigual o curso errático		Si	2	Desconocido
Dilatación de ramas secundarias	3 o más estructuras anecoicas tubulares cada una midiendo ≥ 1 mm de ancho, dependientes del conducto pancreatico principal		Si	3	Ectasia de ramas secundarias
Dilatación del conducto pancreático principal	≥ 3.5 mm en el cuerpo o ≥ 1.5 mm en la cola		Si	4	Dilatación del conducto pancreático principal
Margen hiperecogenico del Conducto pancreático principal	Estructura ecogenica distinta mayor del 50% de la totalidad del conducto pancreático principal en el cuerpo o la cola		Si	5	Fibrosis ductal

Basado en los criterios antes descritos, los hallazgos en relación con pancreatitis crónica basados en el consenso de Rosemont se pueden clasificar de la siguiente manera:

Criterios de Rosemont (Ultrasonido endoscópico)
Consistente con Pancreatitis crónica A. Criterio mayor A + \geq 3 criterios menores B. Criterio mayor A + Criterio mayor B C. 2 Criterios mayores A
Sugestivo de Pancreatitis crónica A. Criterio mayor A + $<$ 3 criterios menores B. Criterio mayor B \geq 3 criterios menores C. \geq 5 criterios menores
Indeterminado para Pancreatitis crónica A. 3 a 4 criterios menores, ningún criterio mayor B. Criterio mayor B + $<$ 3 criterios menores
Normal \leq 2 criterios menores, ningún criterio mayor

A pesar de lo antes expuesto, en el mundo y en especial en México, no se cuenta con la mayoría de las pruebas para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina o dichas pruebas son engorrosas y no placenteras tanto para los pacientes como para el personal encargado de procesarlas, como es el caso del estándar de oro para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina, el cual es cálculo de coeficiente de absorción fecal en heces, por lo que se han relegado a pocos centros especializados en el mundo. Por lo anterior se han publicado numerosos artículos en relación con predictores de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica, proponiéndose la deficiencia de micro o macronutrientes como marcadores objetivos asociados a la malabsorción secundaria a insuficiencia pancreática exocrina.

El Dr. Björn Lindkvist et. al., analizó de manera retrospectiva la relación de marcadores séricos nutricionales como predictores de IPE en pacientes con el diagnóstico de Pancreatitis crónica. Se incluyeron a 114 pacientes con el diagnóstico de pancreatitis crónica mediante Ultrasonido endoscópico que reunieran 3 a 4 criterios para pancreatitis crónica y posterior confirmación del diagnóstico mediante Resonancia magnética con secretina. El diagnóstico de IPE, se realizó mediante una determinación $<29\%$ en la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13. Se concluyó que una determinación de magnesio <2.05 mg/dl presentó en el análisis univariado un OR para insuficiencia pancreática exocrina de 14.3 (95% CI, 2.76 – 74.2), con una sensibilidad de 0.88 (0.66-0.97), especificidad de 0.66 (0.48 – 0.80), valor predictivo positivo de 0.58 (0.39 – 0.75) y valor predictivo negativo 0.91 (0.73 0.98). Por lo anterior, dicho estudio, concluye que la determinación de magnesio <2.05 mg/dl, asociado a valores normales de albumina, prealbumina, proteína fijadora de retinol y hemoglobina glucosilada, puede utilizarse para descartar la presencia de IPE en pacientes con el diagnóstico de pancreatitis crónica.(20)

Por lo expuesto anteriormente, se ha concluido que los pacientes portadores de colitis ulcerosa cursan con alteraciones pancreática con mayor frecuencia

que la población general. En cuanto a la pancreatitis aguda, esta se reporta con una incidencia mayor a la población general, sin embargo, esto puede estar influenciado por el uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por otra parte, desde la década de 1950 se han documentado alteraciones morfológicas en relación con pancreatitis crónica en pacientes portadores de colitis ulcerosa, sin evidenciarse alteraciones pancreáticas previamente. Basados en los hallazgos antes comentados, se han realizado numerosos estudios, en los que se ha concluido la presencia de alteraciones de la función exocrina pancreática, así como alteraciones morfológicas en relación con pancreatitis crónica en este grupo de pacientes, destacando que no se han documentado relación entre estas alteraciones morfológicas y funcionales, sin embargo, se sugiere que la presencia de estas alteraciones pudieran deberse a una manifestación extraintestinal de la colitis ulcerosa.

Actualmente se cuenta con nuevos estudios validados para la determinar la alteración de la función exocrina pancreática al determinar la alteración en la absorción de lípidos, como es el caso de la prueba en aliento con triglicéridos marcados con C¹³, la cual reporta una sensibilidad y especificidad del 80% al 100%; por otra parte, en los últimos años, se ha posicionado la utilización de los criterios de Rosemont mediante la utilización del ultrasonido endoscópico para el diagnóstico temprano de pancreatitis crónica.

Por nuestra parte, no encontramos estudios nacionales o internacionales que valoraran en pacientes con colitis ulcerosa la presencia de alteración en la absorción de lípidos mediante prueba en aliento con triglicéridos marcados con C¹³, y que se relacionaran dichos hallazgos con alteraciones morfológicas detectadas utilizando los criterios de Rosemont para pancreatitis crónica.

JUSTIFICACION

Actualmente la colitis ulcerosa es una enfermedad que ha experimentado un aumento en su incidencia de manera exponencial a nivel mundial, en particular en países en vías de desarrollo, como es el caso de México y algunos otros países de Latinoamérica. Aparte de la afectación colonica de la enfermedad, se sabe que hasta el 50% de los pacientes presentan manifestaciones extrapancreáticas de la enfermedad, las cuales afectan de manera negativa la calidad de vida de los pacientes.

Se han realizado estudios documentado la presencia de datos sugerentes de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con colitis ulcerosa; sin embargo, aunque se han reportado alteraciones morfológicas pancreáticas en relación con Pancreatitis crónica en este grupo de pacientes, no se ha demostrado alguna alteración entre alteraciones morfológicas pancreáticas y datos de insuficiencia pancreática exocrina. Actualmente se sugiere a la pancreatitis crónica y la insuficiencia exocrina como probables manifestaciones extraintestinales de la colitis ulcerosa.

Al momento del diseño de este protocolo, no se ha realizado un estudio en el cual se determine la presencia de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con colitis ulcerosa mediante realización de prueba de aliento con triglicéridos marcados con C¹³. Por otra parte, en el presente estudio se propone la realización de ultrasonido endoscópico en búsqueda de hallazgos en relación con pancreatitis crónica temprana mediante el uso de Ultrasonido endoscópico.

Por todo lo anterior, el presente estudio pretende determinar la incidencia de alteraciones en la absorción de lípidos en pacientes con colitis ulcerosa mediante realización de prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13, así como determinar si existe relación con alteraciones

morfológicas pancreáticas en relación con pancreatitis crónica mediante Ultrasonido endoscópico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se sabe que existen alteraciones a nivel de páncreas en los pacientes con colitis ulcerosa, sin embargo, las guías actuales referentes a la vigilancia y tratamiento de la colitis ulcerosa, no establecen una conclusión concreta en cuanto a las características e implicaciones clínicas de estas entidades. Por lo que ante la posibilidad de que el cuadro clínico presentado por algunos pacientes con colitis ulcerosa este en relación con pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina, hace necesario determinar la incidencia de estas entidades en este grupo poblacional.

Por lo anterior, y en caso de corroborarse la presencia de alteraciones en la absorción de lípidos en pacientes portadores de colitis ulcerosa sugerentes de insuficiencia pancreática exocrina, y de encontrarse relación con alteraciones morfológicas pancreáticas en relación con pancreatitis crónica; sugeriría a dicha entidad como manifestación extraintestinal de la colitis ulcerosa y se podrían determinar factores de riesgo, así como proponer medidas de cribado y tratamiento en este grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de alteración en la absorción de lípidos mediante la utilización de prueba en aliento con C¹³ en los pacientes portadores de Colitis Ulcerosa e Hipomagnesemia menor de 2.05 mg/dl?

HIPOTESIS

La absorción de triglicéridos mixtos esta disminuida en pacientes con Colitis Ulcerosa y datos bioquímicos sugerentes de insuficiencia pancreática exocrina

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Evaluar la absorción de lípidos mediante test con triglicéridos marcados con C¹³ en pacientes con el diagnóstico de colitis ulcerosa y datos bioquímicos sugestivos de insuficiencia pancreática exocrina.

Objetivos secundarios

Determinar la relación entre alteración de la prueba del aliento con Triglicéridos marcados con C¹³ en pacientes con colitis ulcerosa con características clínicas, bioquímicas y por imagen en relación con pancreatitis crónica.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal, prospectivo y descriptivo.

Ubicación espaciotemporal

Este estudio será realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicio de Gastroenterología “Clínica de Enfermedades Pancreáticas” entre Marzo 2019 y Mayo 2019.

Estrategia de trabajo

Se evaluarán aquellos pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa que sean candidatos y que acepten la realización de prueba de aliento con triglicéridos marcados con C¹³, a realizarse en Julio 2019. Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión serán los candidatos definitivos. Se explicará los riesgos y beneficios de este tipo de tratamiento con enzimas pancreáticas así como los alcances potenciales de esta alternativa terapéutica. Los pacientes incluidos serán pacientes en seguimiento por colitis ulcerosa por la “Clínica de enfermedades intestinales” del servicio de Gastroenterología CMN SXXI.

Una vez explicado el protocolo se procederá a la firma del consentimiento informado y se realizará una evaluación clínica y bioquímica basal del paciente. Se realizará la programación del estudio de prueba del aliento con triglicéridos marcados con C¹³ y de ultrasonido endoscópico

Población fuente

Hombres y mujeres derechohabientes el IMSS con correspondencia Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el diagnóstico de colitis ulcerosa y en vigilancia por la “Clínica de Intestino” del servicio de Gastroenterología CMN SXXI y que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos, con edad entre 18 a 45 años de edad con el diagnóstico de colitis ulcerosa y hallazgos bioquímicos sugerentes de insuficiencia pancreática exocrina, caracterizado por una determinación de magnesio menor de 2.05 mg/dl; que se encuentran actualmente en tratamiento y vigilancia por el servicio de Clínica de Intestino del servicio de Gastroenterología CMN SXXI
2. Diagnóstico confirmado de Colitis ulcerosa mediante biopsia.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con antecedentes o consumo activo de tabaco
- Pacientes con antecedentes o consumo activo de alcohol
- Pacientes con el antecedente de cirugía de páncreas
- Pacientes con el antecedente de cuadro de pancreatitis aguda previo
- Pacientes sin diagnóstico confirmado por biopsia para colitis ulcerosa
- Pacientes con actividad de colitis ulcerosa severa por escala de True Love Witts
- Pacientes con alteraciones en vía biliar previamente documentadas (p.ej litiasis vesicular)

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que no cumplan con los estándares de calidad del estudio de prueba de triglicéridos marcados con C¹³..

- Pacientes que no cuenten con los parámetros serológicos nutricionales completos

Diseño y tipo de muestreo:

Se realizó muestreo no probabilístico por conveniencia, de forma que se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de Colitis ulcerosa y al menos una determinación de magnesio en el último año menor de 2.05 mg/dl y que acepten su inclusión al protocolo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para el cálculo de la muestra del presente estudio, y al ser un estudio transversal de prevalencia, se tomó la prevalencia reportada a nivel mundial ajustada a población mexicana según datos del último censo poblacional mexicano, el cual reporta un total de 119 530 753 habitantes y lo registrado para la prevalencia de colitis ulcerosa a nivel mundial, la cual se reporta en la literatura universal de hasta 3%

Por lo que utilizando el programa estadístico EpiInfo validado por la CDC, se obtuvieron un total de 75 pacientes, con un nivel de confianza de 95%, con un margen de error del 5%.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala De medición	Unidad De medición
Características de los basales de los pacientes					
Sexo	Rasgos fenotípicos que definen a un individuo como hombre o mujer	Paciente con fenotipo de hombre o paciente con fenotipo de mujer	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Hombre =1 Mujer =0
Edad	Tiempo trascurrido desde el nacimiento hasta un determinado evento.	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la realización de la prueba en aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	Cuantitativa	Continua	Años
Características de la Colitis ulcerosa					
Años de evolución de la Colitis Ulcerosa	Tiempo trascurrido desde el diagnóstico de la colitis ulcerosa.	Años cumplidos desde el diagnóstico de colitis ulcerosa hasta la realización de la prueba en aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	Cuantitativa	Continua	Años
Extensión de la enfermedad al diagnóstico	Extensión de la afección inflamatoria del colon de manera proximal hasta la válvula ileocecal.	Criterios de Mayo E1 Proctitis: Afectación limitada al recto. (p. ej. La extensión proximal de la inflamación es	Cualitativa	Ordinal	1: E1 Proctitis 2: E2 Colon

		<p>distal a la unión recto sigmoidea)</p> <p>E2 Colon izquierdo: Afectación limitada a la porción distal del colon distal a la flexura esplénica (análogo a colitis distal)</p> <p>E3 Extenso: Afectación se extiende proximal a la flexura esplénica, incluida la pancolitis</p>			izquierdo 3: E3 Extenso
Manifestaciones extraintestinales de colitis ulcerosa	Entidades clínicas cuya relación con la colitis ulcerosa ya está demostrada	<p>Antecedente o en tratamiento actual de las siguientes entidades:</p> <p>Artropatía Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Epiescleritis Colangitis esclerosante primaria</p>	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Colectomía			Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Clasificación de					

Truelove Witts					
Tratamiento actual de colitis ulcerosa					
Uso de 5 Aminosalicilatos	Consumo de mesalazina o sulfazalasina vía oral o tópica de manera frecuente.	El uso de 5-aminosalicilatos en vía oral o tópica por lo menos 5 días a la semana en los últimos 3 meses	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Uso de Azatioprina	Consumo de azatioprina vía oral de manera frecuente.	El uso de 5-aminosalicilatos por lo menos 5 días a la semana en los últimos 3 meses	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Uso de Metotrexate	Consumo de Metotrexate vía oral de manera frecuente.	El uso de ácido micofenólico o por lo menos 5 días a la semana en los últimos 3 meses	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Uso de tratamiento Biológico	Uso de tratamiento con adalimumab o infliximab	Antecedente de uso de adalimumab o infliximab de manera formal en los 3 meses previos a la realización de la prueba en aliento con triglicéridos marcados	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Características clínicas basales					

<p>Dolor abdominal</p>	<p>Sensación subjetiva de dolor abdominal de cualquier característica y duración, de intensidad igual o mayor de 3/10 en la semana previa a la realización de la prueba en aliento</p>	<p>Si: Presencia de dolor abdominal en 3 o más días por semana, en el mes previo a la realización de prueba de aliento.</p> <p>No: Presencia de dolor abdominal en menos de 3 días por semana o la ausencia de la misma en el mes previo a la realización de la prueba de aliento</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>	<p>Si=1 No=0</p>
<p>Distención abdominal</p>	<p>Sensación subjetiva de aumento de perímetro abdominal en la semana previa a la realización de la prueba en aliento</p>	<p>Si: Presencia de distención abdominal en 3 o más días por semana, en el mes previo a la realización de prueba de aliento.</p> <p>No: Presencia de distención abdominal en menos de 3 días a la semana o la ausencia de la misma , en el mes</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>	<p>Si=1 No=0</p>

		anterior a la realización de la prueba de aliento			
Numero de evacuaciones	Cantidad de movimientos intestinales que concluyen con la expulsión de materia fecal por el ano en 24 horas.	<p>Normal: Menos de 4 evacuaciones cada 24 horas, en la última semana previo a la realización de prueba de aliento</p> <p>Frecuentes: De 4 a 5 evacuaciones cada 24 horas, en la última semana previo a la realización de prueba de aliento</p> <p>Muy frecuentes: 6 o más evacuaciones cada 24 horas en la última semana previo a la realización de prueba de aliento.</p>	Cualitativa	Ordinal	<p>1: Normal</p> <p>2: Frecuentes</p> <p>3: Muy frecuentes</p>
Consistencia de las evacuaciones	Características de la heces fecales en cuanto a su forma y su relación con el proceso de digestión de alimentos y absorción de agua	<p>Clasificación de Bristol</p> <p>Estreñimiento</p> <p>Bristol 1: Trozos duros</p>	Cualitativa	Ordinal	<p>1: Estreñimiento</p> <p>2: Normal</p> <p>3: Diarrea</p>

		<p>separados que pasan con dificultad</p> <p>Bristol 2: Como una salchicha compuesta por fragmentos.</p> <p>Normal</p> <p>Bristol 3: Con forma de morcilla con grietas en la superficie.</p> <p>Bristol 4: Como una salchicha o serpiente, lisa y blanda.</p> <p>Bristol 5: Trozos de masa pastosa con bordes definidos</p> <p>Diarrea</p> <p>Bristol 6: Fragmentos pastosos, con bordes irregulares.</p> <p>Bristol 7: Acuosa, sin pedazos solidos, totalmente liquida.</p>			
Presencia de evacuaciones	Presencia de evacuaciones caracterizadas por la presencia de sangre rojo rutilante o la presencia de	La presencia de sangre fresca rojo rutilante o	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0

sanguinolentas	hematoquecia	hematoquecia en al menos una evacuación en la semana previa a la realización de la prueba de aliento			
Flatulencia	Expulsión de gases por ano	<p>Si: Percepción subjetiva de anormalidad en el número de flatulencias en 24 en más de 3 días por semana, en el mes previo a la realización de la prueba en aliento.</p> <p>Si: Percepción subjetiva de anormalidad en el número de flatulencias en 24 en menos de 3 días por semana, o la ausencia de dicha percepción en el mes previo a la realización de la prueba en aliento.</p>	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Esteatorrea	Presencia de grasa en las evacuaciones	Presencia por de grasa en las heces percibida por el pacientes en alguna evacuacion en	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0

		las ultimas 3 semanas			
Cambio en el peso en últimos 4 meses	Decremento en la masa corporal total	Perdida o ganancia de peso documentada de al menos en 5% del peso total últimos 4 meses	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Características bioquímicas de los pacientes					
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo.	Valor hemoglobina en g/dl determinado en una muestra de sangre de cada pacientes enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13	Cuantitativa	Continua	g/dl
Leucocitos	Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos	Valor leucocitos en $10^3/\mu\text{L}$ determinado en una muestra de sangre de cada pacientes enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización	Cuantitativa	Continua	$10^3/\mu\text{L}$

		de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13			
Magnesio	Es un ion útil en diferentes funciones del cuerpo humano que se encuentra dentro de las células y sobre todo en el tejido óseo. Está unido en gran parte a las moléculas de ATP (Trifosfato de Adenosina) que tiene un papel muy importante en la vía de la fosforilación (que es una de las principales vías de producción de energía del cuerpo humano).	Valor de Magnesio en mEq/L determinado en una muestra de sangre de cada pacientes enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	Cuantitativa	Continua	mEq/L
Vitamina B12	Es una vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento normal del cerebro, del sistema nervioso, y para la formación de la sangre y de varias proteínas.		Cuantitativa	Continua	
Ácido fólico	Es una vitamina hidrosoluble del complejo de vitaminas B, necesaria para la maduración de proteínas estructurales y hemoglobina		Cuantitativa	Continua	
Vitamina D	Es una sustancia esencial para el metabolismo del calcio y la mineralización del hueso.		Cuantitativa	Continua	
Colesterol	Es un esteroide (lípidos) que se encuentra en	Valor de Colesterol en	Cuantitativa	Continua	mg/dl

	la membrana plasmática y los tejidos corporales de los seres humanos.	mg/dl determinado en una muestra de sangre de cada pacientes enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.			
Triglicéridos	Es un tipo de glicerol que pertenece a las familias de los lípidos. Este glicérido se forma por la esterificación de los tres grupos OH de los gliceroles por diferentes o igual tipo de ácidos grasos, concediéndole el nombre de «triglicérido»	Valor de Triglicéridos en mg/dl determinado en una muestra de sangre de cada pacientes enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Albumina	Es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más	Valor de Albuminas en g/dl determinado en una muestra de sangre de	Valor en g/dl de cada según el equipo utilizado en	Continua	g/dl

	abundantes en el ser humano. Se sintetiza en el hígado	cada pacientes enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	el laboratorio del Hospital de especialidades CMN SXXI Cuantitativa		
Hemoglobina Glucosilada	Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.		Cuantitativa	Continua	
Velocidad de sedimentación Globular	Constituye una medida indirecta del grado de inflamación presente en el organismo. La prueba está midiendo en realidad la velocidad de caída (sedimentación) de los eritrocitos o hematíes (glóbulos rojos) de la sangre en un tubo de ensayo largo y estrecho	Valor de Velocidad de sedimentación globular en mm/hr determinado en una muestra de sangre de cada pacientes enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	Cuantitativa	Continua	mm/hr

Proteína C reactiva	Es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfolipina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1q	Valor de Proteína C reactiva en mg/dl determinado en una muestra de sangre de cada paciente enrollado en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Sangre oculta en heces	Examen de laboratorio realizado en heces diseñado para la detección de sangre oculta en su interior.	La presencia o ausencia de eritrocitos en heces de los pacientes enrollados en este estudio, con una vigencia de tres meses previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Prueba de aliento con Triglicéridos marcados con C¹³					
Porcentaje de			Cuantitativa	Continua	Porcentaje

recuperacion de C¹³ 5 hoas posteriores al consumo de Triglicidos marcados					
Resultado compatible con alteración de absorción de lípidos.	La presencia de resultado alterado para la absorción de lípidos mediante prueba de aliento.	Determinación de recuperación total acumulativa de C ¹³ (% porcentaje de la dosis inicial) a las 6 horas con un resultado de menos de 29%	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Ultrasonido endoscópico					
Focos hiperecogenicos con sombras	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Estructuras ecogenicas de ≥ 2 mm de largo y con sombra	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Lobularidad	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Estructuras bien circunscritas de ≥ 5 , con reforzamiento en anillo y con centro relativamente hipoecogenico.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
A: Panal de abejas	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Más de 3 lóbulos contiguos	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
B. Sin panal de abejas	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Lóbulos no contiguos	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0

Focos hiperecogenicos sin sombra	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Focos de estructuras ecogenicas ≥ 2 mm en ambos ejes sin sombra	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Quistes	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Estructuras anecoicas redondas/elípticas con o sin septos	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Estriaciones	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Lineas hiperecogenicas de ≥ 3 mm de largo en al menos dos diferentes direcciones con respecto al plano de la imagen	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Focos hiperecogenicos con sombras	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Estructuras ecogenicas de ≥ 2 mm de largo y con sombra	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Calculo en el conducto pancreático principal	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Estructura o estructuras ecogenicas por dentro del conducto pancreatico principal con sombra acústica.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Contorno irregular del conducto pancreático principal	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Contorno irregular o desigual o curso errático	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Dilatación de ramas secundarias	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	3 o más estructuras anecoicas tubulares cada una midiendo ≥ 1	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0

		mm de ancho, dependientes del conducto pancreático principal			
Dilatación del conducto pancreático principal	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	≥ 3.5 mm en el cuerpo o ≥ 1.5 mm en la cola	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Margen hiperecogénico del Conducto pancreático principal	Hallazgo ecográfico mediante ultrasonido endoscópico en relación con proceso inflamatorio crónico	Estructura ecogénica distinta mayor del 50% de la totalidad del conducto pancreático principal en el cuerpo o la cola	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Ultrasonido endoscópico para documentar la presencia de pancreatitis crónica	Conjunto de hallazgos mediante ultrasonido endoscópico, con diferentes valores, que en su conjunto nos ofrecen una probabilidad del diagnóstico de pancreatitis crónica.	Criterios de Rosemont Consistente con Pancreatitis crónica A. Criterio mayor A + ≥ 3 criterios menores B. Criterio mayor A + Criterio mayor B C. 2 Criterios mayores A Sugestivo de Pancreatitis crónica A. Criterio mayor A + < 3 criterios menores B. Criterio mayor B ≥ 3	Cualitativa	Ordinal	3: Consistente con Pancreatitis crónica 2: Sugestivo de Pancreatitis crónica 1: Indeterminado para Pancreatitis crónica 0: Normal

		<p>critérios menores C. ≥ 5 critérios menores Indeterminado para Pancreatitis crónica A. 3 a 4 critérios menores, ningún criterio mayor B. Criterio mayor B + < 3 critérios menores Normal: ≤ 2 critérios menores, ningún criterio mayor</p>			
--	--	---	--	--	--

Variable independiente

- Características demográficas de los pacientes
- Características bioquímicas y clínicas de los pacientes portadores de colitis ulcerosa previos a la realización de la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13

Variable dependiente

- Resultado del test de aliento con Trigliceridos marcados con C¹³
- Presencia de alteraciones morfológicas pancreáticas mediante la utilización de criterios de Rosemont por Ultrasonido endosópico

Metodos de recoleccion de datos

Se revisaran los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de Colitis ulcerosa del Hospital Centro Médico Nacional siglo XXI en seguimiento por la “Clínica de enfermedades del intestino” para la elección de los candidatos para el presente protocolo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1.- Elección de pacientes

Se revisará la base de datos electrónica correspondiente a la “clínica del Intestino” del Servicio de Gastroenterología CMN SXXI, con el fin de elegir a pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Los cuales, como ya se comentó previamente, son pacientes de cualquier género, en un rango de edad de 18 a 45 años, que tengan el diagnóstico de colitis ulcerosa mediante biopsia de colon y que cuenten con determinación de Magnesioserico por debajo de 2.05 mg/dl 12 meses previos a la fecha de realización de la prueba en aliento con triglicéridos marcados con carbono 13. Posteriormente se revisarán los expedientes clínicos a descartar pacientes que presenten alguno de los criterios de exclusión.

2.- Valoración previo a la realización de test en aliento con Triglicéridos marcados con C¹³

Los pacientes candidatos a realización de la prueba de aliento con Triglicéridos marcados se citarán para una evaluación clínica previa. Los pacientes que no

cuenten con determinaciones de laboratorio recientes (3 meses previos) o que no cuenten con alguno de los parámetros de laboratorio a valorar, se solicitará actualización de los mismos.

Una vez recolectados los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes y corroborará la ausencia de criterios de exclusión; se comentará acerca del protocolo que estamos realizando, así como de los riesgos y beneficios potenciales. Si el paciente acepta a participar en el estudio entonces procederemos la apertura de expediente especial para este protocolo y se procederá a programación del estudio de test de aliento y ultrasonido endoscópico.

3.- Realización de test de prueba en aliento con Triglicéridos marcados con C¹³

Una vez evaluados los pacientes y completado el tamaño de muestra se iniciará con la realización de los procedimientos.

Cada paciente contará con una fecha específica para su estudio, y se le indicará que se presente en ayuno de 12 horas el día de su programación: Previa realización del estudio de test en aliento se procederá a recabar los siguientes datos:

- Cumple con ayuno recomendado para la realización de la prueba.
- Peso
- Talla
- Cuestionario de síntomas para este protocolo (número de evacuaciones, características de evacuaciones, dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, peso en los últimos 3 meses)

Posteriormente se procederá a la realización del estudio de test en aliento, el cual se realizará de la siguiente manera:

1. Toma de muestra basal de aliento: Se introduce la pajilla hasta el fondo del tubo de muestra, soplando hasta que se empañen sus paredes.
2. Consumo del desayuno de prueba: Desayuno sólido consistente en 15 gr de mantequilla y 90 gr de pan mezclado con 200 mg de triglicérido mixto (1,3-diestearil 2[¹³C-octoil] glicerol (99%, Isotec INC®, Maimiburg, Ohio, USA).

3. Posterior al consumo del desayuno con triglicéridos marcados, el paciente deberá de permanecer en reposo, permitiéndose el consumo de agua y el uso del baño.
4. Toma de dos muestra de aliento cada 30 minutos posterior al consumo de alimentos con triglicéridos marcados, hasta completar 5 horas (20 muestras): Se introduce la pajilla hasta el fondo del tubo de muestra, soplando hasta que se empañen sus paredes.

Duración aproximada del Test de prueba de aliento con triglicéridos marcados con C^{13} : 5 horas.

Posterior a la realizacion de las pruebas en aliento, estas se procesan en un espectrometro de masas, con las siguientes consideraciones:

- Todas las muestras de aire espirado se recolectan en tubos extainer de 10 ml (LabCo Limited®, Buckinghamshire UK)
- La Medicion de la relacion entre $^{12}C/^{13}C$ se hizo en un espectrometro de masas (BreathMat plus Finnigan®, Germany).
- El enriquecimiento con ^{13}C en cada una de las muestras en aliento fue expresado como la diferencia relativa (deltas) entre la muestra y el contenido en el estandar internacional Pee Dee Belemnite (PDB). Se Calculo el porcentaje de de dosis recuperado (PDR) por hora del ^{13}C administrado por el triglicerido mixto, para el intervalo t a t+1 de acuerdo a formulas publicadas previamente por otros autores.

4.- Resultado de Test de aliento y programación de ultrasonido endoscópico

Una vez terminado el test de aliento con triglicéridos marcados, se recabarán los datos en el expediente electrónico de este protocolo y se determinara la presencia de alteraciones. Siendo una prueba de test con triglicéridos marcados con C^{13} alterada, las cuales cumplan con las siguientes características:

- Determinación de recuperación total acumulativa de C^{13} (% porcentaje de la dosis inicial) a las 5 horas con un resultado de menos de 20%

5.- Realización de Ultrasonido endoscópico y seguimiento.

Una vez realizado el estudio de aliento con triglicéridos marcados con Carbono 13, se programarán para realización de Ultrasonido endoscópico, el cual se realizara en el Departamento de Endoscopia Gastrointestinal de la siguiente manera:

1. Previa firma de consentimiento informado y cumpliendo ayuno requerido por parte del paciente, con paciente en decúbito supino y sedación por parte del servicio de Anestesiología CMN SXXI se procederá a inserción de duodenos copia con transductor y se valorara el parénquima y conductos pancreáticos.
2. Se categorizarán a los pacientes con criterios de pancreatitis crónica de la siguiente manera, según los criterios de Rosemont:
 - Consistente con Pancreatitis crónica
 - Criterio mayor A + \geq 3 criterios menores
 - Criterio mayor A + Criterio mayor B
 - 2 Criterios mayores A
 - Sugestivo de Pancreatitis crónica
 - Criterio mayor A + $<$ 3 criterios menores
 - Criterio mayor B \geq 3 criterios menores
 - \geq 5 criterios menores
 - Indeterminado para Pancreatitis crónica
 - 3 a 4 criterios menores, ningún criterio mayor
 - Criterio mayor B + $<$ 3 criterios menores
 - Normal
 - \leq 2 criterios menores, ningún criterio mayor.
3. Se dará por terminado el estudio y se categorizara como estudio “satisfactorio” en los casos en el que el endoscopista, a su criterio, haya recolectados los datos suficientes para documentar la presencia de pancreatitis crónica, de lo contrario se dara por terminado el estudio y se tomara como “estudio no satisfactorio”
4. Posterior a realización de procedimiento se pasara a paciente a sala de recuperación del servicio de endoscopia, en donde será evaluado por el servicio de Anestesiología, quien de no encontrar contraindicaciones, decidirá el alta del paciente.

En caso de documentarse alteraciones que cumplan los criterios para “Sugestivo de Pancreatitis crónica” o “Consistente con Pancreatitis crónica”, se orientara al paciente en cuanto al probable diagnóstico de Pancreatitis crónica y se enviara a valoración a la clínica especializada en “Enfermedades de Páncreas” del servicio de Gastroenterología CMN SXXI.

ANÁLISIS DE DATOS:

La prevalencia de alteraciones de la absorción de lípidos en pacientes portadores de colitis ulcerosa se calculará dividiendo el total de pacientes con resultado positivo para alteración en la absorción de los lípidos (determinación de recuperación total acumulativa de C¹³ (% porcentaje de la dosis inicial) a las 5 horas con un resultado normal de 20% a 40%.) entre el total de pacientes incluidos en el Censo de pacientes en seguimiento en la “clínica de intestino” de CMN SXXI. Por otra parte se determinara la relación entre pacientes con hipomagnesemia por debajo de 2.05 mg/dl y los pacientes que presenten alteraciones en la prueba de aliento con triglicéridos marcados con carbono¹³.

Se valorará la prevalencia de alteraciones morfológicas pancreáticas mediante ultrasonido endoscópico y su relacion con el resultado del test con triglieridos marcados con carbono 13.

Las diferencias en términos demográficos, características clínicas y bioquímicas entre pacientes con o sin alteraciones en la absorción de lípidos en la prueba de aliento con triglicéridos marcados se evaluará mediante el Test de Fisher para variables categórica y mediante el test *t* para variables continuas. La posible correlación entre variables continuas se valorará a través del test de correlación de Pearson.

Se utilizará el programa SPSS versión 21.0 y se considerará una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa con sus respectivos IC 95%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo será evaluado por el comité local de investigación del hospital y estará sujeto a las normas específicas para este tipo de estudios. Estará sujeto al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki, así como a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica. Antes de iniciar el protocolo este tendrá que ser aprobado por el Comité Local o Nacional de investigación. Todos los pacientes y sus representantes legalmente autorizados deben proporcionar el consentimiento informado por escrito con las firmas correspondientes previa explicación amplia en que consiste el procedimiento, así como también de los riesgos y beneficios, esto será realizado por parte de un médico residente que no tiene ninguna relación con el estudio presente y que será el encargado de realizar esta explicación en un ambiente adecuado para este fin, una vez resueltas todas las potenciales dudas acerca de la participación en el estudio, se procederá a la firma del mismo.

Es importante mencionar que todos los medicamentos que utilizaremos están incluidos en el cuadro básico del IMSS, los accesorios y el equipo utilizado forman parte de los servicios integrales que tiene el instituto para otorgar atención a nuestros derechohabientes.

En cuanto a la realización de la prueba en aliento con triglicéridos marcados con Carbono 13 o la realización de ultrasonido endoscópico, ambos han mostrado adecuada seguridad en otros estudios realizados, por lo cual el riesgo de su aplicación es muy bajo comparado con el beneficio potencial de un diagnóstico oportuno y una intervención temprana de una patología pancreática. De esta manera se considera un beneficio mucho mayor que el riesgo que conlleva la intervención, Sin embargo, de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de salud se considera como una investigación con un riesgo mayor al mínimo por el tipo de intervención a realizar con un balance positivo a favor del beneficio con respecto al riesgo del mismo y además de que tenemos como válvula de seguridad, en caso de cualquier eventualidad o

complicaciones durante la realización de dichos estudios diagnósticos, la suspensión de los mismos. Cabe mencionar, que estos métodos diagnósticos ha demostrado ser seguros y eficaces, con una tasa de riesgos mínima, sin embargo, se llevara seguimiento con citas médicas posteriores y la posibilidad de asistir al servicio de urgencias del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en caso de presentar alguna alteración posterior a los estudios de diagnóstico antes comentados, en donde se brindara la atención por parte del servicio de admisión continua y de ser necesario por parte del servicio de Gastroenterología, quienes tendrán amplio conocimiento de los pacientes incluidos en el protocolo de estudio y de los procedimientos realizados durante el mismo.

Se cuidará la confidencialidad de los participantes para el manejo de los datos en informes, tesis y/o publicaciones que deriven de este proyecto de investigación. Para la protección de identidad, cada paciente se identificará por su número de afiliación y una numeración consecutiva según la fecha de ingreso al estudio. El manejo de los datos será de uso exclusivo por los investigadores participantes, por lo cual aseguramos que los resultados obtenidos del estudio serán estrictamente confidenciales y de uso exclusivamente académico.

Si el paciente no acepta participar en nuestro protocolo se otorgará la misma atención que normalmente se realiza en estos casos por parte del instituto y se brindarán las herramientas médicas o quirúrgicas necesarias para su tratamiento sin ningún tipo de coerción o limitación para ello por parte de los investigadores.

Al final del procedimiento toda esta información estará disponible y los pacientes enrolados en este protocolo de estudio tendrán la posibilidad de que le informemos acerca de los resultados del protocolo de investigación que estamos realizando.

El presente estudio se apegará a lo establecido en:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Art.4.

- Manual de organización del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Artículo del Consejo de Salubridad General del 23 de diciembre de 1981, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 25 de enero de 1982, que crea las comisiones de investigación y ética en los establecimientos donde se efectúa una investigación Biomédica.
- Decreto Presidencial del 8 de junio de 1982 publicado en Diario Oficial de la Federación del 4 de agosto de 1982, que establece la formación de comisiones de Bioseguridad en las instituciones donde se efectúen investigaciones que utilicen radiaciones o trabajo en procedimientos de ingeniería genética.
- Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988. Poder Ejecutivo Federal Parte II, apartados 7.4 y 8.12 parte III, apartado 10.2.
- LEY GENERAL DE SALUD. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.
- TEXTO VIGENTE. Última reforma publicada DOF 05-08-2011.
- Ley General de Salud; Artículo 2º, Fracción VII, Artículo 3º, Fracción Título quinto, capítulo único, artículo 96 al 103.
- REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Manual de Organización de la Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación del H. Consejo Técnico, acuerdo No.1516/84 del 20 de junio de 1994.
- DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL.
- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
- 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964.
- 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975.
- 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983.
- 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989.
- 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

- Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002.
- Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.
- 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 99 expedientes electrónicos de pacientes pertenecientes y en actual seguimiento por la “Clínica de Intestino” del servicio de Gastroenterología del Hospital de especialidades CMN SXXI en un periodo de Marzo 2018 a Marzo 2019. Del total de pacientes, se eligieron a pacientes con edad entre 18 a 45 años, lo cual correspondió a un total de 45 pacientes (45.4%)

De los 45 pacientes candidatos por edad, se revisaron las determinaciones de magnesio en un periodo de 12 meses. Un total de 16 pacientes (35.5%) presentaron al menos una determinación de Magnesio sérico por debajo de 2.05 mg/dl, 22 pacientes (48.8%) con determinaciones por arriba de 2.05 mg/dl y 7 pacientes (15.5%) no contaban con determinaciones de Magnesio. Se eliminaron 2 pacientes al presentar criterios de exclusión: 1 paciente por antecedente de pancreatitis aguda y 1 paciente por cursar con tratamiento a base de Tacrolimus.

De los 14 pacientes restantes, 8 pacientes aceptaron participar en el presente protocolo, de los cuales 3 son mujeres (33.33%), una edad promedio de 35.8 años. Dos pacientes cuentan con el antecedente de manifestaciones extraintestinales de colitis ulcerosa consistentes en artropatía y pioderma

gangrenoso. Dos paciente cuenta con el antecedente de colectomia posterior a perforacion colonica durante estudio de colonoscopia y el otro por antecedente de actividad de la enfermedad. Se esquematiza en el siguiente cuadro las características en relacion con la enfermedad de CUCI.

Características clínicas basales.									
Paciente	Edad	Años de evolución	Extensión de CUCI al diagnóstico	Manifestaciones extraintestinales	Colectomía	Uso de Tratamiento biológico	Clasificación de Mayo	Extensión actual de CUCI	Clasificación de Truelove Witts
1	42	24	Pancolitis	No	Si	No	No aplica	No aplica	Inactivo
2	37	6	Pancolitis	Pioderma gangrenoso	No	Si	Mayo 1	Pancolitis	Inactivo
3	36	11	Colitis izquierda	No	No	No	Mayo 2	Pancolitis	Actividad leve
4	45	11	Pancolitis	No	No	Si	Mayo 3	Pancolitis	Actividad moderada
5	42	12	Pancolitis	Artropatia	No	Si	Mayo 3	Pancolitis	Actividad leve
6	34	15	Pancolitis	No	Si	No	Mayo 1	Pancolitis	Inactivo
7	31	3	Pancolitis	No	No	No	Mayo 2	Proctitis	Inactivo
8	32	5	Colitis izquierda	No	No	No	Mayo 2	Proctitis	Inactivo
9	27	4	Colitis izquierda	No	No	No	Mayo 1	Pancolitis	Inactivo

Características clínicas de los pacientes .

En el presente estudio se recabaron los siguientes datos clínicos en relación con actividad de colitis ulcerosa y la probable presencia de insuficiencia pancreática exocrina y/o pancreatitis crónica mediante un cuestionario de síntomas (Anexo 1) y en relación con los criterios previamente comentados (Tabla de variables), lo anterior, se esquematiza en la siguiente tabla:

Síntomas.								
Paciente	Dolor abdominal	Distensión abdominal	Numero de Evacuaciones	Consistencia de evacuaciones	Presencia de evacuaciones sanguinolentas	Flatulencia	Esteatorrea	Cambios en peso en los últimos 4 meses
1	No	No	Frecuente	Normal	No	No	No	No
2	No	No	Normal	Normal	No	No	No	No
3	No	No	Muy Frecuente	Normal	Si	Si	No	No
4	No	No	Muy Frecuente	Diarrea	Si	No	No	No
5	Si	Si	Frecuente	Diarrea	No	No	No	No
6	No	No	Frecuente	Diarrea	No	No	No	No
7	No	No	Frecuente	Normal	Si	No	No	No
8	No	Si	Frecuente	Diarrea	No	No	No	No
9	No	No	Normal	Normal	No	No	No	No

Determinaciones clínicas y bioquímicas de los pacientes.

De los pacientes estudiados en el presente estudio, se recabaron las siguientes variables bioquímicas.

Características bioquímicas.													
Paciente	Hb	Leucocitos	Mg	Vitamina B12	Ácido fólico	Vitamina D	Colesterol	Triglicéridos	Albumina	HbA1c	VSG	PCR	Sangre oculta en heces
1	15.19	5.19	1.8	171	13.48	12.6	212	254	4.7	6.3	17	0.34	Positivo
2	14.4	9.31	1.8	196	32	6.07	222	229	4.5	5.6	20	0.34	Positivo
3	11.9	8.22	1.6	1213	14.3	10.5	133	401	3.4	4.3	35	1.77	Positivo
4	13.3	13.35	2	209	37.17	13	95	74	3.7	6.2	34	0.74	Negativo
5	13.1	5.3	1.8	183	7.8		179	117	4	5.5	24	0.2	Negativo
6	15.5	3.64	1.9	825	17.2	17.4	229	91	4.7	5.1	23	0.07	Negativo
7	10.5	2.73	1.8	494	8.1	15.9	104	84	3.6	5.2	25	5.91	Negativo
8	14.9	5.28	2	426	8.3	18.1	168	51	4.8	5.3	21	0.59	Negativo
9	16.7	5.78	1.9	2000	7.5	25.4	172	122	5	5.2	0	0.05	Negativo

Prueba en aliento con triglicéridos marcados con carbono 13

Se realizaron un total de 9 pruebas de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13. De las cuales, dos no reunieron los estándares necesarios al momento de su análisis por espectrometría de masas por la heterogeneidad en los resultados obtenidos, lo cual se atribuyó a probables problemas en la recolección de la muestra y su almacenamiento. De las 7 pruebas restantes, se esquematiza en la siguiente tabla los resultados, los cuales, se expresan Excreción de C¹³ (% acumulado) 5 horas posteriores al consumo de los triglicéridos marcados. De los cuales, 4 pacientes presentaron un porcentaje de depuración menor de 20%.

	Porcentaje de recuperación de C ¹³
Paciente 1	14.6%
Paciente 2	13.75%
Paciente 3	19.88%
Paciente 4	39.59%
Paciente 5	32.16%
Paciente 6	27.86%
Paciente 7	19.17
Paciente 8	Sin datos
Paciente 9	Sin datos

Ultrasonido endoscópico

Se realizaron 9 ultrasonidos endoscópicos, correspondientes a los 9 pacientes que aceptaron participar en este protocolo. Cuatro pacientes presentaron al

menos una alteración morfológica del páncreas y dos pacientes presentaron 2 alteraciones simultáneamente, las cuales consistieron en lobularidad sin panal de abejas y la presencia de focos hiperecogénicos, los cuales son consistentes con criterios menores de la clasificación de Rosemont. Ninguna paciente presentó algún criterio mayor de Rosemont o cumplió criterios para Indeterminado, sugestivo o consistente con Pancreatitis crónica.

DISCUSIÓN

En cuanto a al objetivo primario del presente estudio, que era determinar la presencia de datos sugestivos de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con colitis ulcerosa. En una primera instancia podemos concluir que los 4 pacientes incluidos en el presente protocolo, presentaron determinaciones alteradas en el resultado de prueba en aliento con triglicéridos marcados con carbono 13 (Determinación de % de excreción a las 5 horas menos de 20%).

En cuanto a la sintomatología presentada por los pacientes, en ningún caso existió correlación entre su sintomatología en relación con una determinación alterada de prueba en aliento con triglicéridos marcados con carbono 13. En este aspecto es de destacar el estudio de Morán-Villota, en el cual se analizó la relación entre la presencia de esteatorrea (> 7 gramos/día en heces determinada mediante prueba de Van de Kramer) en pacientes con pancreatitis crónica y la prueba en aliento con triglicéridos marcados con Carbono 13; reportó un porcentaje de recuperación de C¹³ de menos de 7.5% en los pacientes con esteatorrea, sin embargo es de destacar que la presencia de esteatorrea, se presenta en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina

severa. Por lo que en el presente estudio, existe correlacion entre la ausencia de esteatorrea clinicamente negada por los pacientes y los porcentajes de recuperacion de carbono 13 en las pruebas de aliento por debajo de 7.5%. Por lo que concluimos que la ausencia de alteraciones sintomaticas en nuestros pacientes va en relacion con que ninguno de ellos presenta alteraciones exocrinas severas que condiciones sintomatologia, en especial esteatorrea.

En cuanto a la relacion entre los sintomas y las alteraciones bioquimicas presentadas por los pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con prueba en aliento con trigliceridos marcados con carbono 13 y los pacientes con determinaciones normales.

Es de destacar en el presente estudio, que de los pacientes que presentaron una determinacion alterada (menor de 20% de recuperacion de C¹³), existio una relacion con alteraciones morfologicas pancreaticas incipientes, como se muestra en la siguiente tabla:

	Porcentaje de recuperación de C¹³	Alteraciones morfológicas pancreáticas mediante Ultrasonido endoscópico.
Paciente 1	14.6%	Lobularidad de Parenquima pancreático + Focos hiperecogénicos.
Paciente 2	13.75%	Lobularidad de Parenquima pancreático
Paciente 3	19.88%	Lobularidad de Parenquima pancreático + Focos hiperecogénicos.
Paciente 4	39.59%	Ninguna
Paciente 5	32.16%	Lobularidad
Paciente 6	27.86%	Ninguna
Paciente 7	19.17	Ninguna
Paciente 8	Sin datos	Ninguna
Paciente 9	Sin datos	Ninguna

Sin embargo, en un paciente con determinación alterada en la prueba de aliento (Porcentaje de recuperación menos de 20%), no se encontraron alteraciones morfológicas pancreáticas; así como en un paciente con normalidad en la prueba de aliento, se encontró la presencia de una alteración morfológica pancreática (lobularidad del parénquima pancreático).

CONCLUSIONES

En presente estudio, se intento determinar en un grupo de pacientes portadores de colitis ulcerosa y datos sugestivos de insuficiencia pancreatica exocrina (Hipomagnesemia menor de 2.05 mg/dl), la presencia de alteracion en prueba en aliento con trigliceridos marcados con carbono 13 y su probable relacion con alteraciones en la morfologia pancreatica. Aunque se demostro una alteracion en la prueba de aliento en 4 pacientes de los 3 presentaban al menos una alteracion morfologica pancreatica. No se demostro alguna traduccion clinica de estas alteraciones en este grupo de pacientes.

En cuanto a las debilidades del presente estudio, en una primera instancia, por el pequeño de grupo de pacientes analizados, el presente estudio carece de peso estadístico. Por otra parte, podemos concluir que el método de selección de pacientes para estudio, el cual consistió en determinación de un Magnesio sérico menor de 2.05 mg/dl, probablemente no fue el más idóneo, al ser la hipomagnesemia una alteración de probable etiología multifactorial. En el presente estudio se eligieron pacientes menores de 45 años con el fin de evitar el sesgo de la edad y su asociación con la disminución de la función pancreática exocrina; por lo que la disminución de la función exocrina pancreática asociada a la edad en el grupo de pacientes con colitis ulcerosa, podría ejercer un efecto sinérgico en este grupo de pacientes, siendo probable una mayor incidencia de insuficiencia pancreática exocrina en este grupo particular de pacientes.

Por nuestra parte concluimos, que el presente estudio no puede determinar si la presencia de insuficiencia pancreática exocrina en el grupo de pacientes CUCI podría ser una manifestación extraintestinal de la enfermedad, sin embargo, la presencia de alteración en la prueba de aliento y su relación con alteraciones morfológicas pancreáticas incipientes no descarta esta posibilidad, por lo que el presente estudio se podría reproducir en la totalidad de la población de colitis ulcerosa de nuestro centro, con una prueba de escritorio en toda la población de colitis ulcerosa a determinar la verdadera prevalencia de esta entidad, y en su caso determinar factores de riesgo.

ANEXO 1

Cuestionario de síntomas del Protocolo:

Evaluación de la Absorción de lípidos mediante prueba en aliento con triglicéridos marcados con Carbono¹³ en pacientes con el diagnóstico de colitis ulcerosa y hallazgos sugestivos de insuficiencia pancreática exocrina

Nombre de paciente:

Numero de seguridad social:

Fecha de realización del Cuestionario:

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En la última semana, a usted ha experimentado dolor abdominal de una intensidad igual o mayor de 3/10

a) Sí

b) No

2.- Si usted ha experimentado dolor abdominal en la última semana, cuantos días a la semana ha presentado usted este dolor:

a) 2 o menos días a la semana.

b) 3 o más días a la

semana

3.- En la última semana, a usted ha experimentado la sensación de distensión abdominal

a) Sí

b) No

4.- Si usted ha experimentado la sensación de distensión abdominal la última semana, cuantos días a la semana ha presentado usted esta sensación:

11.- En los últimos 4 meses, usted ha presentado disminución de su peso:

a) Sí

b) No

12.- En caso de presentar aumento o pérdida de peso en los 4 meses previos, se corrobora dicha pérdida con lo documentado en el carnet de citas, siendo agrupado dicho resultado en los siguientes rubros.

a) Disminución de peso de más del 5%. b) Disminución de peso menos del 5% de peso

11.- En los últimos 4 meses, usted ha presentado aumento su peso:

a) Sí

b) No

12.- En caso de presentar aumento o pérdida de peso en los 4 meses previos, se corrobora dicho aumento con lo documentado en el carnet de citas, siendo agrupado dicho resultado en los siguientes rubros.

a) Aumento de peso de más del 5%. b) Aumento de peso menos del 5% de peso.

13.- Clasificación de Truelove Witts previo a realización de prueba en aliento:

a) Leve.

b) Moderado

BIBLIOGRAFIA

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649–70.
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10114):2769–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
3. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2018;83(2):144–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.08.006>
4. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(3):239–54.
5. Angelini G, Cavallini G, Bovo P, Brocco G, Castagnini A, Lavarini E, et al. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *Int J Pancreatol*. 1988;3(2–3):185–93.
6. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, Lähde S. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(2):153–61.
7. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: True or coincidental association? *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2141–8.

8. Maconi G, Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, et al. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *Dig Dis Sci*. 2008;53(1):262–70.
9. Delakidis S. Pancreas and inflammatory bowel diseases. *Ann Gastroenterol*. 2006;19(2):174–80.
10. Singh VK et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterol WJ. World Journal of*. 2017;9327(17).
11. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle J V., LAYER P. Tests of pancreatic exocrine function - Clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]*. 2009;23(3):425–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2009.02.013>
12. Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):484–94.
13. Laterza L, Scaldaferrri F, Bruno G, Agnes A, Boškoski I, Ianiro G, et al. Pancreatic Function Assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2013;17(Suppl 2):65–71. Available from: <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/065-071.pdf>
14. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):1447–95.
15. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):484–8.
16. Keller J, Brückel S, Jahr C, LAYER P. A modified13C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas*. 2011;40(8):1201–5.
17. Enrique Domínguez-Muñoz J, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*.

- 2016;45(2):241–7.
18. Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, et al. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract*. 2018;00(0).
 19. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2009;69(7):1251–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2008.07.043>
 20. Lindkvist B, Domínguez-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.
 21. Ball, P. W. Beggenstoss, A. H. and Bargen, J. A., Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch. Pathol*. 1950: 50: 347 – 358.