

11215
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO 3

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

TÍTULO

MEDICIÓN DE LA OXIDACIÓN DE ACIDOS GRASOS EN
PACIENTES CON PANCREATITIS CRÓNICA POR
MEDIO DE PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS
MIXTOS MARCADOS CON CARBONO 13.

TESIS QUE PRESENTA LA

DRA. MARÍA ELENA ARTEAGA FIGUEROA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR
SEGUNDO MORAN VILLOTA

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.



Doctor

JOSE HALABE CHEREM

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Doctora

MARGARITA DEHESA VIOLANTE

Profesor titular del Curso y Jefe del Servicio de Especialización en
Gastroenterología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Doctor

SEGUNDO MORAN VILLOTA

Asesor de tesis
Laboratorio Investigación en Gastroenterología
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**A mis padres y hermanos por impulsarme cada día
Y por su apoyo incondicional**

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACION	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS	9
OBJETIVO	10
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	10
CONSIDERACIONES ETICAS	14
RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO	15
DISCUSION Y CONCLUSIONES	21
ANEXOS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

RESUMEN

Antecedentes: En los pacientes con pancreatitis crónica avanzada que presentan malabsorción, se manifiesta con esteatorrea. La medición de la grasa en heces se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de esteatorrea, sin embargo, la utilización en la práctica clínica no es frecuente debido a la incomodidad que representa la recolección de la muestra durante 72 horas. Se ha propuesto la prueba en aliento con triglicérido Mixto- ^{13}C como una alternativa para evaluar la malabsorción de grasas en pacientes con insuficiencia pancreática exócrina, cuyo fundamento es medir la oxidación de los ácidos grasos libres, los cuales son el producto de la hidrólisis del triglicérido Mixto- ^{13}C por la lipasa pancreática. La tasa de oxidación de los ácidos grasos se puede medir en función del $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado por espectrometría de masas.

Objetivo: comparar la tasa de oxidación de ácidos grasos- ^{13}C de pacientes con pancreatitis crónica que presentan diferentes grados de esteatorrea.

Material y Métodos: Se estudiaron 17 pacientes con pancreatitis crónica, nueve hombres y 8 mujeres, con edad promedio de 45 ± 14 años. A todos los participantes se les realizó evaluación clínica, pruebas bioquímicas que incluyeron amilasa, lipasa y betacarotenos en suero, medición de grasa en heces y realización de la prueba en aliento con triglicérido mixto- ^{13}C . Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al grado de esteatorrea en tres grupos: Grupo 1 con esteatorrea mayor de 15gr; Grupo 2 con esteatorrea entre 5 y 15gr y el Grupo 3 con esteatorrea menor de 5gr.

Resultados: De los 17 pacientes cuatro tenían esteatorrea $> 15\text{gr}/\text{día}$, siete entre $5-15\text{gr}/\text{día}$ y los seis restantes $< 5\text{gr}/\text{día}$ de grasa en heces. En los pacientes con esteatorrea mayor de 15gr la mediana del porcentaje de oxidación fue de 4 (0-9); en los pacientes con esteatorrea leve 18 (0-63), y en aquellos que no presentaron esteatorrea 17 (9-46). Las diferencias fueron significativas al comparar las tasas de oxidación de cada uno de los grupos con esteatorrea versus el grupo sin esteatorrea ($p < 0.05$).

Conclusión: Los resultados sugieren que la oxidación de ácidos grasos provenientes del triglicérido mixto- ^{13}C disminuye significativamente en los pacientes con insuficiencia pancreática exócrina y esteatorrea grave. Además apoyan la utilidad de la prueba en aliento con triglicérido mixto- ^{13}C como alternativa no invasiva para evaluar la malabsorción de las grasas en los pacientes con pancreatitis crónica. *Parcialmente financiado por CONACYT-FOFOI-IMSS.*

ANTECEDENTES

Las grasas de la dieta se encuentran principalmente como triglicéridos. La digestión de los triglicéridos se inicia en el estómago por la acción de la lipasa lingual y posteriormente por la lipasa pancreática, la cual requiere de un pH alto y de colipasa para hidrolizar los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. Las sales biliares ayudan a la solubilización de la grasa y a la digestión de productos dentro de la luz del intestino¹. Las micelas mixtas, las cuales son formadas por sales biliares y productos lipolíticos transportan a estos ácidos grasos a través de la superficie intestinal. Muchas de las sales biliares son reabsorbidas en el íleon. Los ácidos grasos son reabsorbidos y transportados dentro de los vasos linfáticos a través de los quilomicrones.

En pancreatitis crónica cuando la disminución de la actividad enzimática del páncreas es menor del 90% se acompaña de malabsorción manifestada principalmente por esteatorrea^{2,3}, el método ideal para el diagnóstico de esteatorrea es la determinación de grasa en materia fecal, sin embargo la esteatorrea puede presentarse tanto en problemas relacionados con la digestión, como en alteraciones de absorción y transporte; por lo tanto no es exclusiva de una sola enfermedad y su presencia justifica continuar con otros exámenes para precisar el diagnóstico. La esteatorrea pancreática es resultado de la malabsorción de las grasas debido a la insuficiencia exócrina del páncreas y por lo tanto su detección es una prueba indirecta para evaluar la insuficiencia exócrina del páncreas, sin embargo es considerada inespecífica^{4,5}, e incomoda tanto para el

paciente como para los técnicos que la procesan. Con los avances tecnológicos se han buscado pruebas que faciliten el estudio de la función pancreática exócrina. Las técnicas incluyen pruebas directas e indirectas, sin embargo la existencia de un sin número de ellas refleja la carencia de una prueba considerada ideal. Las pruebas en aliento con diferentes sustratos marcados con C 13 representan actualmente una alternativa atractiva para evaluar la malabsorción de grasas, debido a que son procedimientos simples, no invasivos.

Pruebas diagnósticas para el estudio de la malabsorción de grasas

Medición de grasa en heces

Como ha sido señalado anteriormente la determinación de grasa en materia fecal es el método ideal para el diagnóstico de esteatorrea y su existencia puede demostrarse de las siguientes maneras:

Apreciación cuantitativa de grasa en heces

Esta prueba continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de esteatorrea. El paciente debe de ingerir una dieta fija en grasa (60–100 g/día) y recolectar durante los siguientes tres días todas las evacuaciones. Normalmente, el volumen promedio de grasa fecal por 24 horas no excede a más de 5g, por lo que se considera anormal cuando la excreción es mayor de 5 g en 24 horas ⁶

A diferencia de la determinación cualitativa de grasa, el método titulométrico de Van de Kamer mide ácidos grasos derivados tanto de fuentes exógenas incluyendo ácidos grasos libres, jabones derivados de ácidos grasos, triglicéridos, esterios de colesterol y fosfolípidos⁷. Una de las principales desventajas de esta prueba es su incapacidad para discriminar entre los distintos tipos de esteatorrea. Generalmente en la insuficiencia pancreática avanzada existen niveles muy altos de esteatorrea y pueden incrementarse con una dieta alta en fibra, o la ingesta de grasa en forma sólida; mientras que en la esteatorrea por malabsorción intestinal los niveles son más bajos⁸.

Apreciación cualitativa de grasa en heces

El procedimiento más simple para detectar la presencia de malabsorción de grasas es el examen cualitativo de las evacuaciones. El método consiste en extender una gota de muestra sobre un porta objetos, se agregan dos gotas de agua, dos de alcohol etílico al 95% y dos gotas de Sudan III y se observa al microscopio buscando gotas de grasa que generalmente son de color naranja y de tamaño mayor al de un eritrocito; esta primera fase identifica triglicéridos. En una segunda laminilla, con otra alicuota obtenida de la misma muestra se agregan varias gotas de ácido acético y se calienta por pocos segundos, para permitir que se formen gotitas de grasa. A continuación se aplica una tinción liposoluble Sudan III y se examina el portaobjetos bajo el microscopio. Se buscan gotitas de grasa teñidas de rojo que representan ácidos grasos libres.

Esta prueba es positiva (más de 5 gotitas por campo) cuando la esteatorrea es importante, pero puede prestarse a confusión si no se realiza de forma apropiada o cuando la esteatorrea es menor a 10 g/día. Tiene la ventaja de que es bastante simple y de bajo costo. Sin embargo está sujeta a resultados falsos positivos con algunos medicamentos o consumo de productos con aceite vegetal ⁹.

Esteatocrito

El esteatocrito es una prueba fácil y rápida para determinar el contenido de grasa en materia fecal de recién nacidos; consiste en hacer una mezcla de materia fecal con agua y arena que se coloca en un tubo de microhematócrito, éste se centrifuga durante 15 minutos a 12000 rpm. En sujetos con esteatorrea se separa en la parte superior una capa de grasa. El esteatocrito expresa el porcentaje que ocupa la grasa en relación al total de la muestra ¹⁰.

Exámenes en suero

Beta Carotenos:

Los beta carotenos son precursores de la vitamina A. Para que puedan absorberse requieren de las enzimas pancreáticas y de la integridad de la mucosa intestinal. Su dinámica de digestión y absorción es similar a la que siguen las grasas, por lo que pueden considerarse como una prueba de escrutinio para identificar malabsorción de grasa a nivel intestinal ¹¹. La mayoría de los enfermos que presentan malabsorción intestinal tienen niveles bajos de carotenos y generalmente correlacionan con la cantidad de grasa fecal. Niveles por debajo de

50 l g/dL son diagnósticos de malabsorción intestinal. Por lo que pacientes con niveles bajos de carotenos no requieren la cuantificación de grasa en heces . En los pacientes en los que se encuentran niveles de carotenos en suero en cantidades limitrofes, se recomienda la administración de una carga oral de carotenos previo a la realización de los betacarotenos, esto con el fin de descartar deficiencias ocasionadas por una ingestión deficiente de betacarotenos ¹². En caso de resultar dentro de límites inferiores, pero dentro del rango de la normalidad se recomienda la realización de una prueba de recolección de grasa fecal de 72 hrs.

Pruebas de aliento

Las pruebas de aliento parten del principio que una reacción metabólica o un proceso metabólico puede ser estudiado por la aparición de un metabolito de una sustancia de prueba marcado en el aliento exhalado, cada prueba de aliento tiene un paso limitante en la cascada de reacciones en el proceso de metabolismo y absorción.

Este tipo de pruebas se han utilizado por ejemplo para evaluar la función pancreática exócina tras la ingestión de diferentes sustratos como trioctanoio ¹³, octanoato de colestero ^{14, 15}, o triglicéridos mixtos ¹⁶, todos marcados con carbono ¹³. Los sustratos que más se han utilizado específicamente para evaluar la digestión intraluminal de las grasas por acción de la lipasa pancreática son, la

trioleína marcada con carbono 13 o 14^{17,18} y el 1,3-diestearil, 2[carboxyl-¹³C] octanólglicerol (triglicérido mixto) marcados con carbono 13¹⁹.

El paso limitante en la absorción de las grasas es la lipólisis de los triglicéridos a ácidos grasos y monoglicéridos por acción de la lipasa pancreática. El sustrato ideal para determinar la actividad de la lipasa debe tener ácidos grasos de cadena larga, por lo menos en las posiciones 1 y 3 de la molécula de glicerol, para la completa oxidación de los ácidos grasos la mejor elección deben ser los ácidos grasos de cadena corta, como el ácido octanoico. Por lo anterior los triglicéridos mixtos parecen representar el compuesto más fisiológico. Estos sustratos se hidrolizan y se oxidan en el hígado donde se produce ¹³CO₂ marcado, el cual es excretado por los pulmones y medido en el aliento¹⁷.

Para incrementar la especificidad se ha propuesto adicionar a esta prueba una segunda fase que comprende la administración de un ácido graso cuya digestión y absorción es independiente de las enzimas pancreáticas por ejemplo el ácido oleico. Posteriormente, se obtiene un cociente entre el resultado de la oxidación obtenida después de la administración de los triglicéridos y el obtenido con la administración de ácido oleico. El cociente refleja la actividad de lipasa intraluminal y descarta factores extrapancreáticos que puedan alterar la absorción de los ácidos grasos hidrolizados por la lipasa pancreática. La segunda modificación es la realización de una segunda fase administrando triglicérido mixto y en forma

conjunta enzimas pancreáticas, con lo cual se busca distinguir la esteatorrea de origen pancreático con la relacionada a otras causas⁸.

La prueba en aliento con triglicérido mixto marcado con ¹³C se ha utilizado para detectar insuficiencia pancreática exócrina en niños y adultos. Permite evaluar el efecto del tratamiento con enzimas pancreáticas.

JUSTIFICACION

Una de las principales funciones de las enzimas pancreáticas es la digestión intraluminal de las grasas, por lo tanto si se presenta esteatorrea en los pacientes con insuficiencia pancreática crónica, esta es una demostración indirecta de la insuficiencia pancreática exócrina avanzada. Dentro de las pruebas indirectas para evaluar la malabsorción intraluminal de lípidos; la medición de grasas en heces se considera como el estándar de oro, sin embargo, su utilización en la práctica clínica no es frecuente debido a la incomodidad que representa la recolección de la muestra durante 72 horas. Por lo anterior se han propuesto otras pruebas indirectas, cuya realización es más sencilla.

Para la evaluación de la función pancreática exócrina y específicamente para conocer la digestión de las grasas se pueden administrar triglicéridos, tales como la trioleína, octanoato de colesterol o triglicéridos mixtos cuya digestión es dependiente de las enzimas pancreáticas. Estos substratos actualmente se

pueden marcar con isótopos estables lo cual facilita la exploración de la digestión de las grasas por las enzimas pancreáticas y la subsecuente absorción y oxidación de los ácidos grasos producto de esta hidrólisis. El porcentaje de oxidación se mide de acuerdo a la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cual es el porcentaje de oxidación de ácidos grasos en pacientes con pancreatitis crónica que presentan diferentes grados de esteatorrea?

HIPOTESIS NULA

La tasa de oxidación de ácidos grasos disminuye en los pacientes con pancreatitis crónica y esteatorrea.

HIPOTESIS ALTERNA

La tasa de oxidación de ácidos grasos no disminuye en los pacientes con pancreatitis crónica y esteatorrea.

OBJETIVO

Comparar la tasa de oxidación de ácidos grasos-¹³C de pacientes con pancreatitis crónica que presentan diferentes grados de esteatorrea.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio clínico transversal

UNIVERSO DE TRABAJO

Los pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica que asistieron a la clínica de páncreas del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios:

- Mayor de 18 años.
- Hombres o mujeres
- Diagnóstico de pancreatitis crónica confirmado de acuerdo con los criterios morfológicos de la clasificación de Cambridge por TAC abdominal, ultrasonido y/o colangiopancreatografía endoscópica retrograda, y/o bien por calcificaciones pancreáticas en la radiografía simple de abdomen.
- Consentimiento por escrito para participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

Presencia de otra enfermedad concomitante grave que se acompañe de insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Los pacientes que por algún motivo no cuenten con todos los estudios para evaluar la función pancreática exócrina al final del estudio.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente:

Esteatorrea

Variables Dependientes:

Porcentaje de oxidación

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Además de las enzimas pancreáticas, se registraron, todos aquellos tratamientos que estuvieron utilizando los participantes y La toma de enzimas digestivas se suspendió durante el periodo que duró el estudio.

ENFERMEDADES COEXISTENTES

Cualquier enfermedad coexistente, o condiciones médicas intercurrentes relevantes se registrarán en la hoja de recolección de datos.

METODOLOGIA

EVALUACION INICIAL

Al inicio del estudio se realizó una evaluación clínica completa a los pacientes que aceptaron participar en el estudio y se le informó acerca de las pruebas que se realizaron durante el estudio.

Laboratorio y gabinete

Se tomó una muestra de sangre venosa para realización de biometría hemática completa , pruebas de funcionamiento hepático (colesterol, bilirubinas, AST, ALT, PT, albúmina, globulina, fosfatasa alcalina), betacarotenos, amilasa y lipasa en suero.

Pruebas especiales

Medición de grasa en Heces

La medición de la grasa fecal se hizo con el método de Van Kamer en una muestra recolectada durante 3 días. Durante este tiempo el paciente llevó una

dieta fija en 90gr de grasa por día. El resultado se expresó en gramos por día y se consideró como esteatorrea un valor mayor de 5g/24hrs.

Prueba en aliento con triglicéridos mixtos-¹³C

La prueba en aliento se realizó después de un ayuno de 12hrs. Inicialmente se recolectó una muestra basal de aire espirado y posteriormente se administró 90 gramos de pan y 15 gramos de mantequilla mezclados con 200 mg de triglicérido mixto (1,3-diestearil,2[carboxyl-¹³C]octanoilglicerol). Posteriormente se recogieron muestras de aliento a intervalos de 30 minutos por un período de 5 horas. Las muestras basales como las que se tomaron después de la comida de prueba se recogieron por duplicado. La medición de la relación isotópica entre C¹²/C¹³ se hizo en espectrómetro de masas (ABCA400, Europa Scientific,UKA). Los resultados se expresan en porcentaje de ¹³CO₂ recuperado.

La información correspondiente a cada uno de los participantes se capturó en un formato especialmente diseñado para tal efecto. (Anexo 1)

ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados se expresarán en promedios y porcentajes. Para el análisis los pacientes fueron clasificados de acuerdo al grado de esteatorrea en tres grupos: Grupo 1 con esteatorrea mayor de 15gr; Grupo 2 con esteatorrea entre 5 y 15gr y el Grupo 3 con esteatorrea menor de 5gr. Los resultados entre grupos se compararon mediante prueba de *T* de *Student* y *Anova* para las variables

paramétricas, así como *U de Mann Whitney* y *Kruskal wallis* para las variables no paramétricas. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la declaración de Helsinki, que se adoptó en la XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia 1964 y como se revisó en la XXIX Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón 1975 y la XXXV Asamblea de Venecia, Italia 1973. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité del HECMN Siglo XXI.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Antes de su inclusión al estudio, se le explicó a cada paciente o familiar responsable, la naturaleza del estudio, propósito, procedimientos a realizar, duración, beneficios y riesgos involucrados al participar en el estudio. (Anexo 2). El paciente o familiar pudo formular preguntas y se le informó de su derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, sin detrimento en el tipo y la calidad de la atención médica que el hospital le ofrece.

RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TABLA 1. Características demográficas y clínicas

N	17
Edad	45±14
Género	
Mujeres	8
Hombres	9
Peso	63±12 kg
Etiología	
Alcohol	4 (23.5%)
Idiopática	9 (53.0%)
Enfermedad fibroquística	1 (5.8%)
Dislipidemia	1 (5.8%)
Páncreas <i>divisum</i>	1 (5.8%)

Se incluyeron 17 pacientes, nueve hombres y ocho mujeres con edad promedio de 45±14 años (18-73años) con peso de 63±12 kg (Tabla 1) con diagnóstico de pancreatitis crónica (Tabla 2); el tiempo de evolución desde el diagnóstico fue de 14 a 20 años; 4 (23.53%) con antecedente de consumo de alcohol y 9 (52.94%) con antecedente de tabaquismo. Los principales diagnósticos etiológicos fueron consumo excesivo de alcohol en el 4/17 (23.53%), idiopática en 9/17 (52.94%), un caso con enfermedad fibroquística, igual que dislipidemia y pancreas *divisum*. Solo 2 pacientes tuvieron cirugía pancreática previa que consistió en procedimiento de Puestow, con tiempo de evolución de 6 y 9 años.

TABLA 2. Hallazgos en estudios de imagen en pacientes con PC

Colangiopancreatografía=13 Conducto pancreático tortuoso y dilatado (n=8) Esfinterotomía (n=4)
Placa simple de abdomen n=10 Calcificaciones (n=1)
Tomografía axial computada n=11 Páncreas disminuido de tamaño (n=2) Calcificaciones (n=2) Quiste pancreático (n=1)

Se realizó esfinterotomía en 4 pacientes y colocación de endoprotesis pancreática en 2 pacientes. Los síntomas principales fueron dolor abdominal en 16 de los 17 pacientes, diarrea en 11, pérdida de peso en 3, esteatorrea clínica solo un paciente, distensión en 5 pacientes (Tabla 3).

TABLA 3. Principales síntomas en pacientes con PC

Síntoma	n=17
Dolor abdominal	16
Diarrea	11
Pérdida de peso	3
Distensión	5

Los pacientes al momento del estudio estaban bajo tratamiento de enzimas digestivas (n=7), insulina NPH y enzimas digestivas (n=3) y sin tratamiento (n=7).

MEDICION DE GRASA FECAL DE 72 HORAS

De los 17 pacientes con pancreatitis crónica, en 4 casos se encontró mas de 15gr de grasa en heces (grupo I), en 7 pacientes las mediciones se encontraron entre 5 y 15gr (grupo II) y los 6 restantes tuvieron un valor menor de 5gr.

DETERMINACION DE BETACAROTENOS EN SUERO

Cuatro pacientes tuvieron valores inferiores a 7 µg/dL los cuales correspondieron a los casos con mayor excreción de grasa fecal (Tabla 4)

TABLA 4. Pruebas bioquímicas n=17

Hemoglobina	14 ± 1g/dL
Glucosa	130 ± 57 mg/dL
Colesterol	177 ± 36 mg/dL
Proteínas totales	7.33 ± 0.6g/dL
AST	28 ± 10 U/L
ALT	26 ± 13 U/L
Amilasa	68 ± 28 U/L
Lipasa	19 ± 16 U/L
Betacarotenos	19 ± 31i g/dL

PRUEBA DE ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS MIXTOS-¹³C

El valor basal de ¹³CO₂ / ¹²CO₂ en aliento no fue diferente para los 3 grupos establecidos de acuerdo al grado de esteatorrea. La tasa de excreción de ¹³C, expresado como porcentaje de dosis por hora para los 3 grupos durante el periodo de 5 horas de la prueba, se representa en la (Fig 1).

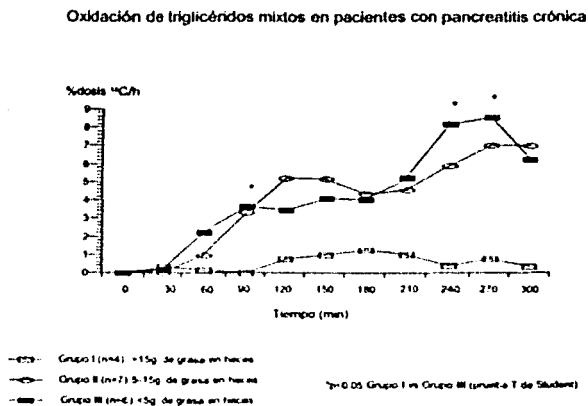


Fig. 1. Porcentaje de excreción de ¹³CO₂ / hora en aliento de pacientes con esteatorrea grave (Grupo I) leve (grupo II) y sin esteatorrea (grupo III) durante las 5 horas de la prueba de aliento con triglicérido mixto ¹³C. Diferencia significativa (p<0.05) entre grupo III versus grupo I.

No se encontró diferencia significativa entre los grupos con esteatorrea menor a 15gr (Grupo I vs Grupo II), en ambos casos se observó incremento progresivo, que alcanzó una meseta entre la 4 y 5 hora después de ingerir el sustrato. La tasa de excreción del ¹³C fue diferente entre los pacientes de los grupos I y II versus

los del grupo III (con grasa en heces mayor de 15gr) y esta diferencia fue significativamente mayor para el grupo I versus el grupo III, tanto en en el porcentaje de excreción de ^{13}C /hora (Fig 1) como para el porcentaje acumulado de excreción a las 5 horas (Fig. 2)

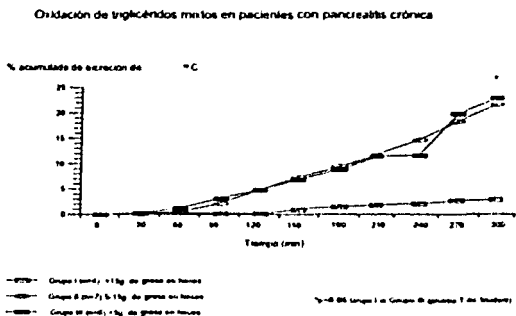


Fig. 2. Porcentaje acumulado de excreción de $^{13}\text{CO}_2$ en aliento de pacientes con esteatorrea grave (Grupo I) leve (grupo II) y sin esteatorrea (grupo III) durante las 5 horas de la prueba de aliento con triglicérido mixto ^{13}C . Diferencia significativa ($p < 0.05$) entre grupo III versus grupo I

En los pacientes con esteatorrea mayor de 15gr la mediana del porcentaje de oxidación acumulada fue de 4 (0-9); en los pacientes con esteatorrea leve 18 (0-63), y en aquellos que no presentaron esteatorrea 17 (9-46). Las diferencias fueron significativas al comparar las tasas de oxidación acumulada de cada uno de los grupos con esteatorrea versus el grupo sin esteatorrea ($p < 0.05$). (Tabla 5, Fig 3).

TABLA 5. Mediana de porcentaje de oxidación en los grupos con esteatorrea

GRAVE		LEVE		SIN ESTEATORREA	
Grasa (g/d)	Oxidación (%)	Grasa(g/d)	Oxidación(%)	Grasa(g/d)	Oxidación(%)
4	4	18	6	1.9	17
(19-34)	(0-9)	(5-12)	(0-63)	(0-4)	(9-46)

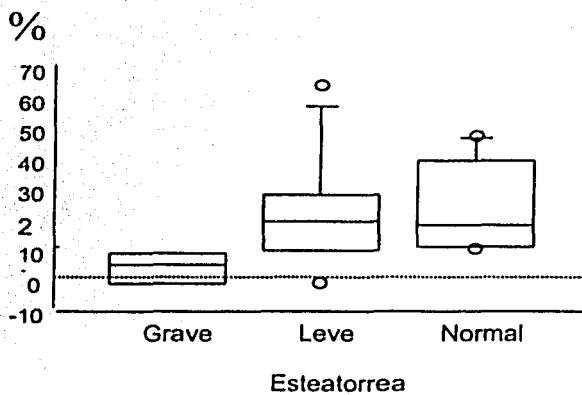


Fig 3. Se puede observar que la oxidación es significativamente menor en los pacientes con pancreatitis crónica que presentan esteatorrea grave.

DISCUSION

La prueba de aliento con triglicérido mixto- ^{13}C fue diseñada inicialmente para medir de manera no invasiva la actividad de la lipasa pancreática en el duodeno, y no como una prueba de malabsorción de grasa, sustentados en el hecho de que los dos grupos estearil de la molécula del triglicérido tienen que ser separados por acción de la lipasa pancreática a monoglicerido octanoil- ^{13}C o octanoato- ^{13}C , un ácido graso de cadena media, que es absorbido y rápidamente metabolizado a $^{13}\text{CO}_2$. El paso limitante en la oxidación a $^{13}\text{CO}_2$ es la hidrólisis de los ácidos grasos en las posiciones 1 y 3 de la molécula de triglicérido. Sin embargo los resultados del presente estudio, al igual que los de otros investigadores sugieren la utilidad de esta prueba como alternativa para el diagnóstico de esteatorrea en pancreatitis crónica y no como método ideal para detectar insuficiencia pancreática^{14,16}.

En este grupo de pacientes con pancreatitis crónica se observó el pico mayor de oxidación en la cuarta hora del estudio. A este respecto Vantrappen y Cols²⁰, han informado que la absorción y la oxidación del octanoato libre o el monoglicérido de octanoil ocurre más rápido que la absorción y oxidación de los ácidos grasos de cadena larga o sus monoglicéridos en sujetos sanos que en pacientes con pancreatitis crónica, observando un pico de excreción de $^{13}\text{CO}_2$ en las primeras tres horas después de la ingesta de la comida de prueba, aunque estos datos no coincidieron con los de otros investigadores como Newcomer¹⁷ y Turner²¹, ninguno de los sujetos normales tuvo este pico de excreción de $^{14}\text{CO}_2$ durante las primeras

3 horas de la ingesta del ^{14}C - trioleína. Por su parte Hofmann y colaboradores^{15,22}, utilizando el octanoato de colesteril, como sustrato, encontraron un pico de excreción del $^{14}\text{CO}_2$ aún más temprano, en los primeros 60-90 minutos, lo cual sugiere que la hidrólisis de los grupos estearil en la posición 1 y 3 de los triglicéridos de cadena mediana es menor que la hidrólisis del octanoato de colesteril.

Vantrappen y sus cols tomando como estándar la prueba directa de intubación duodenal para medir la secreción de lipasa después de la estimulación máxima del páncreas con colecistocinina encontraron que la excreción de $^{13}\text{CO}_2$ después de la administración de triglicérido mixto- ^{13}C tiene sensibilidad del 89% y especificidad de 82% para establecer el diagnóstico de insuficiencia pancreática avanzada, también demostraron que la prueba no es capaz de establecer el diagnóstico cuando la función pancreática es normal; sin embargo demostraron que esta prueba detecta con una sensibilidad del 89% una secreción de lipasa menor de 90 KU/h, siendo más sensible que la determinación de grasa fecal ya que la esteatorrea se presenta cuando la secreción de lipasa pancreática es menor de 40 KU/h. Más reciente Löser y cols¹⁶, han reportado una sensibilidad de la prueba de aliento con triglicérido mixto ^{13}C para insuficiencia pancreática exocrina grave en rango de 92 - 100% y más limitado para las formas leves del 46-62%, comparada con la prueba de secretina-ceruleina; con una especificidad también limitada del 69-85%. En el estudio de Vantrappen y cols. la esteatorrea (más de 7gr/día) se presentó cuando la excreción de $^{13}\text{CO}_2$ fue menor del 7.5%.

sin embargo solo fue capaz de discriminar entre función pancreática normal y función pancreática exócrina anormal en 22%.

Se sabe que entre la secreción de lipasa pancreática y malabsorción de grasa existe correlación hiperbólica y no lineal ²³, de ahí que las pruebas de malabsorción de grasa no tengan una sensibilidad clínica aceptable para el diagnóstico de los grados leves a moderados de insuficiencia pancreática exócrina.

En pancreatitis crónica la esteatorrea es un signo clínico de progresión que se presenta cuando la secreción de lipasa pancreática es menor de 40 KU/h; En este estudio encontramos que la oxidación de los ácidos grasos disminuyó de manera significativa únicamente en el grupo de pacientes con esteatorrea > a 15 g/día.

En conclusión los datos del estudio confirman que la oxidación de ácidos grasos provenientes del triglicérido mixto-¹³C disminuye significativamente en los pacientes con insuficiencia pancreática exócrina y esteatorrea grave. También se corroboró la utilidad de la prueba en aliento con triglicérido mixto-¹³C como alternativa no invasiva para evaluar la malabsorción de las grasas en los pacientes con pancreatitis crónica.

Anexo 1. Formato de Recolección de información

1. Nombre _____
2. No. De Afiliación _____ TEL _____
3. Edad ____ Sexo M ____ F ____ Peso _____ Talla _____
4. Tab Sí () No () Tiempo _____ No /Día _____
5. Alcohol: No: _____ Sí: _____ cantidad _____
Tipo:cerveza: _____ vino: _____ destilado _____
Gramos de alcohol/semana _____
6. Etiología : Alcohol () Litiasis ()
Hiperlipidemia () Medicamentos ()
Otra () Cual _____
7. Signos y síntomas asociados
Dolor abdominal Sí () No ()
Diarrea Sí () No ()
Otros () ¿Cuáles? _____
8. Medicamentos actuales _____ Dosis _____
Cirugía: _____
Dieta Vía oral () Sonda () Parenteral ()
9. Otras enfermedades
SNC Sí () No ()
Cardíacas Sí () No ()
Renales Sí () No ()
Pulmonares Sí () No ()
Neoplásicas Sí () No () Otras:
Especificar ¿Cuál? _____

10. Evolución

	Basal	6 meses	8 meses	10 meses	12meses	18meses
Hb						
Hto						
GB						
Plaq						
TP						
TPT						
PT						
Alb						
Glob						
F. alc						
BD						
BID						
TGO						
TGP						
Col						
Trig						
Gluc						
Urea						
Creat						
Cl						
Na						
Lipasa						
Amilasa						
K						
Grasa						
Tri-C13						

11. Panendoscopia No. _____ Fecha _____

Dx endoscópico (CPRE) _____

12. Imagen:

Rx abdomen _____

US abdominal _____

TAC abdominal _____

Tratamiento endoscópico Sí () No()

Mortalidad Sí () No()

13. Observaciones: _____

Anexo 2. Información para pacientes

Hoja de información para los pacientes con insuficiencia pancreática

Usted es portador de pancreatitis crónica y una complicación de su enfermedad, que es la presencia de abundante cantidad de grasa en la materia fecal. Esta pérdida de grasa en heces es una manifestación de la malabsorción de la grasa y se asocia a deterioro de su estado nutricional. Por tal motivo es conveniente en primer lugar corroborar el diagnóstico de esta complicación, dar tratamiento y llevar un control posterior.

Para el diagnóstico de pérdida abundante de grasa en heces "esteatorrea" se utilizan actualmente diferentes métodos. Uno de ellos es la medición directa de la grasa en las heces. En este estudio se propone validar una prueba indirecta que se realiza en aliento después de haber ingerido un reactivo que contiene una mezcla de grasas "triglicéridos mixtos". Este método ya se ha utilizado para este fin en otros centros del mundo. Estamos pidiendo su colaboración, para que se participe en este estudio, en el cual se le realizará la medición de grasa en heces en forma directa y la evaluación indirecta con una prueba en aliento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carriere F, Barrowman JA, Verger R et al. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993;105:876
2. Layer P, Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 199;15:1
3. Rinderknecht H: The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease. V.L.W. Go et al. Raven Press, New York, 1986
4. Sleisenger MH, Fordtran JS: Gastrointestinal and Liver Diseases: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 6a. Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1998
5. Bai JC, Andrush A, Matelo G, Martinez C et al. Fecal fat concentration in the differential diagnosis of steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1989;84:27-30
6. Bo-Linn GW, Fordtran JS. Fecal Fat concentration in patients with steatorrhea. *Gastroenterology* 1984;87:319-322
7. Van de Kamer JH, Huinink HB. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177:347
8. Mendez-Sánchez N, Guevara González L, Uribe Esquivel M: Pruebas de laboratorio e imagen en Gastroenterología y Hepatología. Ed. El Manual Moderno, México D.F 2001
9. Ghosh SK, Littlewood JM, Goddard D, Steel AE. Stool microscopy in screening for steatorrhea. *J Clin Pathol* 1977;30:749
10. Guarino A, Taralow L, Greco L, Cesarano L et al. Reference values of the steatocrit and its modifications in diarrheal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:268-274
11. Goodman DS, Blomstrand R, Werner B et al. The Intestinal absorption and metabolism of vitamin A and beta-carotene in man. *J Clin Invest* 1966;45:1615

12. Ramirez MT, Galvan E, Elizondo C, Vargas F et al. Determinación de beta-carotenos en el diagnóstico de esteatorrea. *Rev Gastroenterol Mex* 1991;56:304
13. Kato H, Nakao A, Wakahiko K et al. ¹³C- Labelled trioctanoin breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy. *Am J of Gastroenterol* 1993; 88: 64-72
14. Ventrucci M, Cipolla A, Ubalducci GM et al. ¹³C- labelled cholesteryl octanoate breath test for assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Gut* 1998; 42: 81-87
15. Cole SG, Rossi S, Stern et al. Cholesteryl octanoate breath test. Preliminary studies on a new noninvasive test of human pancreatic exocrin function. *Gastroenterology* 1987;93:1372-1380
16. Loser CHR, Braver C, Aygen S, Hennemann O, Folsch UR. Comparative clinical evaluation of the 13C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scan J Gastroenterol* 1998;33:327-334
17. Newcomer AD, Hofmann AF, DiMagno EP, et al. Triolein breath test: a sensitive and specific test for fat malabsorption. *Gastroenterology* 1979;76:6-13
18. Einarsson K, Bjorkheim I, Eklof R, Blonestrånd R. 14C-triolein breath test as a rapid and a convenient screening test for fat malabsorption. *Scan J Gastroenterol* 1983;18:9-12
19. Swart GR, Van dan Berg JWO. ¹³C breath tests in gastroenterological practice. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 Suppl 225: 13-18
20. Vantrapeu GR, Rutgerrrts PJ, Ghooos YF, et al Mixed triglycende breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989;96: 1126-1134
21. Turner JM, Laurence S. [¹⁴C]- triolein absorption: a useful test in the diagnosis Of malabsorption. *Gut* 1987; 28:694-700
22. Mundlos S, Rhodes JB, Hofmann AF. Cholesteryl octanoate breath test: a new Procedure for detection of pancreatitis insufficiency in the rat. *Pediatr Res* 1987; 22: 257-61
23. DiMagno EP, Go VLW . Relations between pancreatic enzyme outputs and Malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973;288:813-5

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
 MEDICAL CENTER