

Evaluación de la digestión de lípidos por medio de la prueba en aliento con triglicérido mixto marcado con ^{13}C en pacientes con pancreatitis crónica[†]

Dr. Segundo Morán-Villota,* Dra. María Elena Arteaga,* Dr. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal,*** Dra. Mayela Medina-Zavala, Dr. Irazú Gallardo-Wong,* Dra. Pilar Milke-García,** Dra. Margarita Dehesa-Violante**

* Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología, Hospital de Pediatría. Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital General de Zona No 8, Instituto Mexicano del Seguro Social. ** Clínica de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur. *** Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Correspondencia: Dr. Segundo Morán Villota. Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. CP 06725. México, D.F. Teléfono: 5627 6900 Ext. 22363. Correo electrónico: segundomorán@hotmail.com

[†] Parcialmente financiado por CONACYT-FOFOI-IMSS.

Recibido para publicación: 8 de noviembre de 2006.

Aceptado para publicación: 26 de noviembre de 2006.

RESUMEN Antecedentes: la esteatorrea es una manifestación indirecta de la maldigestión de grasas en pancreatitis crónica, y aunque la medición de grasa en heces se considera el estándar de oro para el diagnóstico de esteatorrea, su utilización en la práctica clínica no es frecuente debido a la incomodidad que representa la recolección de la muestra. Aunque la prueba en aliento con triglicéridos mixtos inicialmente se validó como una alternativa indirecta para evaluar la reserva pancreática exocrina, recientemente se la ha propuesto como método sustituto a la medición de grasa en heces. **Objetivo:** evaluar la digestión de lípidos por medio de la prueba en aliento con triglicérido mixto- ^{13}C en pacientes con pancreatitis crónica. **Material y métodos:** se estudiaron pacientes con pancreatitis crónica, a quienes 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 resultados de la prueba en aliento se expresan como porcentaje de ^{13}C recuperado en aliento. **Resultados:** se incluyeron 17 pacientes, con edad promedio de 45 ± 5 años, siete presentaron esteatorrea (grasa en heces $> 7\text{g/día}$). En los pacientes con esteatorrea el porcentaje de ^{13}C recuperado en el aliento fue significativamente menor ($6 \pm 4\%$) que en los pacientes sin esteatorrea ($25 \pm 5\%$). **Conclusión:** los resultados sugieren la utilidad de la prueba en aliento con triglicérido mixto- ^{13}C como alternativa para evaluar la digestión de lípidos en pacientes con pancreatitis crónica.

Palabras clave: prueba en aliento, esteatorrea, triglicérido mixto, pancreatitis.

SUMMARY Background: Steatorrhea represents the indirect sign of lipid maldigestion in chronic pancreatitis and even when the measurement of fecal fat is considered as a gold standard for the diagnosis of steatorrhea, this test is not commonly used within clinical practice because of the inconvenience related to sample collection. Although the use of breath test using mixed tryglycerides was initially validated as an indirect alternative for the assessment of exocrine pancreas reserve, only recently has used this method as a surrogate for the measurement of fat in feces. Aim: To evaluate fat digestion by means of the breath test with ^{13}C labelled mixed tryglycerides in patients with chronic pancreatitis. **Material and methods:** Patients with chronic pancreatitis underwent clinical and biochemical evaluation. The latter included serum amylase, lipase, betacarotenes; fecal fat analysis and breath test using ^{13}C -mixed tryglycerides. Breath test results are expressed as the percentage of ^{13}C recovered in the breath sample. **Results:** Seventeen patients (age: 45 ± 5 years) were included, of which 7 had steatorrhea (fecal fat greater than 7g/day). In patients with steatorrhea, the percentage of recovered ^{13}C from breath was significantly lower ($6 \pm 4\%$) than in patients without it ($25 \pm 5\%$). **Conclusion:** Results suggest the usefulness of breath test with ^{13}C -mixed tryglycerides as an alternative for the assessment of lipid digestion in patients with chronic pancreatitis.

Key words: Breath test, steatorrhea, mixed triglycerides, pancreatitis.

INTRODUCCIÓN

Para la evaluación de la función pancreática exocrina se han empleado diferentes triglicéridos, como trioleína, octanoato de colesterol y triglicéridos mixtos, cuya digestión es dependiente de la lipasa pancreática y que se pueden marcar con isótopos no radioactivos como el carbono 13, que garantiza mayor seguridad para los pacientes y para el personal que realiza la pruebas.¹⁻⁸

La presencia de esteatorrea, en los sujetos con enfermedad pancreática, es la expresión clínica de insuficiencia exocrina y suele presentarse en estadios avanzados. Dentro de las pruebas indirectas para evaluar la digestión deficiente de lípidos se encuentra la medición de grasa en heces.⁹⁻¹⁰ Sin embargo, su utilización en la práctica clínica no es frecuente debido a la incomodidad que representa la recolección de la muestra.^{7,8}

La prueba en aliento con triglicérido mixto marcado con carbono 13 (TGMX-¹³C), inicialmente se diseñó para la evaluación de la reserva pancreática, considerando que el porcentaje de recuperación del ¹³C en el aire espirado correlaciona con la secreción de la lipasa pancreática. Tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad de 81% para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina pero limitada a los casos con daño avanzado^{7,8} y recientemente se la ha propuesto como método sustituto a la medición de grasa en heces para evaluar específicamente la digestión de las grasas en pacientes con pancreatitis crónica¹¹ y en México no existe ninguna información a este respecto.

El objetivo del estudio fue evaluar la digestión de lípidos en pacientes con pancreatitis crónica por medio de la prueba en aliento con TGMX-¹³C.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica de acuerdo a las características clínicas y a los criterios morfológicos de ultrasonido abdominal y/o tomografía axial computarizada, colangio-pancreatografía endoscópica y/o por la presencia de calcificaciones en la placa simple de abdomen.¹² Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

Evaluación inicial

Se revisó la historia clínica y los estudios de laboratorio y gabinete para identificar la probable etiología de la

pancreatitis crónica.¹²⁻¹⁵ En los casos que no fue posible establecer la causa se consideró el diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática.

A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa para realización de cinimetría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático (colesterol, bilirrubinas, AST, ALT, PT, albúmina, globulina, fosfatasa alcalina), betacarotenos, amilasa y lipasa en suero. Además, se le dieron indicaciones para la prueba de grasa en heces y para la de aliento con TGMX-¹³C (Intec-Salud, México).

Medición de grasa en heces

Todos los pacientes llevaron durante cinco días una dieta estandarizada con 90 g/día de grasa; a partir del segundo día suspendieron el consumo de las enzimas pancreáticas y entre el tercer y quinto día recolectaron la materia fecal, la cual se conservó refrigerada hasta la fecha del análisis.^{7,8} La medición de la grasa en heces se hizo con el método de Van de Kammer.¹⁶ Se consideró esteatorrea a un valor mayor de 7 g de grasa en heces por día.⁷

Prueba en aliento con triglicérido mixto-¹³C

Un día previo a la realización de la prueba los pacientes no consumieron alimentos derivados del maíz, considerando su alto contenido de carbono 13 y suspendieron el consumo de enzimas pancreáticas.

La prueba en aliento se hizo después de un ayuno de 12 horas. Se recolectó una muestra basal de aire espirado y posteriormente se administró el alimento de prueba que consistió en 90 g de pan y 15 g de mantequilla mezclados con 200 mg de triglicérido mixto (1,3-diestearil 2[¹³C-octanoil] glicerol (99%, Isotec INC®, Miami, Ohio, USA), acompañados de 240 mL de té de manzanilla. Consecutivamente se tomaron muestras en aliento a intervalos de 30 minutos por un periodo de cinco horas durante el cual, los pacientes permanecieron en reposo. Todas las muestras de aire espirado se recolectaron por duplicado en tubos exetainer de 10 mL (LabCo Limited®, Buckinghamshire UK). La medición de la relación isotópica entre ¹²C/¹³C se hizo en un espectrómetro de masas (BreathMat plus Finnigan®, Germany). El enriquecimiento con ¹³C en cada una de las muestras en aliento fue expresado como la diferencia relativa (deltas) entre la muestra y el contenido en el estándar internacional Pee Dee Belemnite (PDB). Se calculó el porcentaje de dosis recuperado (PDR) por hora del ¹³C

administrado con el triglicérido mixto, para el intervalo t a t+1 de acuerdo a las fórmulas publicadas previamente por otros autores.¹⁷

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados se expresan en promedios \pm error estándar y porcentajes. Se comparó el porcentaje recuperado de ¹³C de los pacientes con esteatorrea *versus* los pacientes sin esteatorrea por medio de la prueba U de Mann-Whitney. Se utilizó el coeficiente de Spearman para evaluar la correlación entre el porcentaje de recuperación de ¹³C y la concentración de grasa en heces. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica, 10 hombres y siete mujeres con edad promedio de 45 ± 5 años, con peso de 63 ± 5 kg. El tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta el momento del estudio varió de 14 a 20 años. Cuatro pacientes tenían antecedente de consumo de alcohol y nueve el de tabaquismo.

El diagnóstico se realizó con base en los hallazgos de la combinación de estudios de imagen: placa sim-

ple de abdomen (dos casos), ultrasonido abdominal (13 casos), tomografía axial computarizada (cuatro casos) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (14 casos). En un caso sólo se evidenció pancreatitis crónica en la TAC y en dos únicamente en la CPRE.

Las causas probables de pancreatitis fueron: consumo excesivo de alcohol en cuatro pacientes, dislipidemia en uno y páncreas divisum en uno. En 11 casos se consideró como idiopática.

Dos pacientes tenían antecedente de cirugía pancreática (procedimiento de Puestow) con tiempo de evolución de seis y nueve años, respectivamente; cuatro se habían sometido a esfinterotomía y dos a colocación de endoprótesis pancreática.

Los principales signos y síntomas fueron dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y distensión abdominal.

Al momento del estudio, diez pacientes estaban recibiendo enzimas pancreáticas y tres de ellos insulina NPH. Los otros no recibían ningún tratamiento farmacológico. Las características clínicas de los pacientes se describen en el *cuadro 1*.

Porcentaje de dosis recuperado en aliento del ¹³C unido a triglicérido mixto

La tasa de recuperación de ¹³C, expresada como porcentaje de dosis por hora durante el periodo de cinco horas de la prueba, mostró un incremento progresivo, que alcanzó una meseta entre la cuarta y quinta hora después de la ingestión de la comida de prueba en ambos grupos.

La tasa de excreción del ¹³C fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en los pacientes sin esteatorrea a los 60, 90, 120, 240, 270 y 300 minutos después de la ingestión de la comida de prueba (*Figura 1*).

Asimismo, el porcentaje acumulado de recuperación de ¹³C a las cinco horas fue significativamente mayor en los pacientes sin esteatorrea, comparado con aquellos con esteatorrea (25 ± 5 vs. 6 ± 4 ; $p < 0.05$) (*Cuadro 2, Figura 2*).

Hubo correlación negativa entre el porcentaje de recuperación de ¹³C y la concentración de grasa en heces ($r = 0.44$; $p < 0.005$)

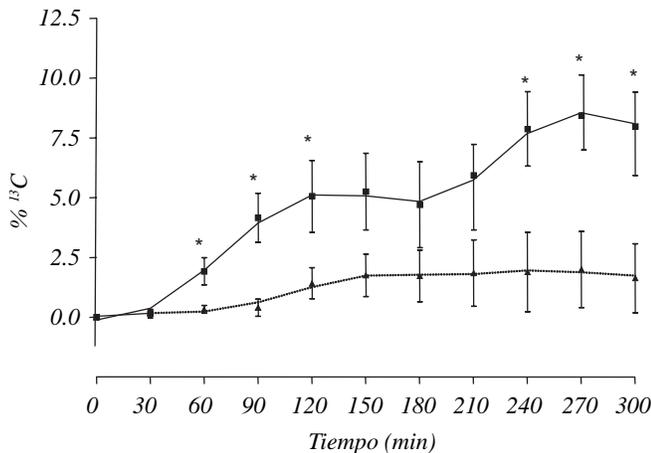
DISCUSIÓN

Los resultados del estudio sugieren que en pacientes con pancreatitis crónica y esteatorrea el deterioro de la lipólisis también se puede demostrar con la disminución en la excreción de ¹³CO₂ después de la administración de TGMX-¹³C.

CUADRO 1

ETIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON PANCREATITIS CRÓNICA

Grupo	Con esteatorrea n = 7	Sin esteatorrea n = 10
Edad (años \pm ee)	53 ± 5	43 ± 5
Género		
Mujeres	3	4
Hombres	4	6
Probable etiología		
Alcohólica	0	4
Idiopática	5	6
Dislipidemia	1	0
Pancreas divisum	1	0
Datos clínicos		
Dolor abdominal	6	10
Diarrea	5	6
Pérdida de peso	2	1
Distensión abdominal	2	3
Diabetes mellitus	1	4



* $p < 0.05$ [Con esteatorrea (...) vs. sin esteatorrea (...)]

Figura 1. Se muestra el porcentaje de recuperación de ^{13}C /hora en forma de promedios \pm error estándar, durante el período de realización de la prueba de aliento con triglicérido mixto ^{13}C . El asterisco indica los tiempos en los que la recuperación de ^{13}C fue significativamente mayor en los pacientes sin esteatorrea.

CUADRO 2
PRUEBAS BIOQUÍMICAS EN PACIENTES CON
PANCREATITIS CRÓNICA

Grupo	Con esteatorrea n = 7	Sin esteatorrea n = 10
Hemoglobina (g/dL)	15 \pm 0.4	14 \pm 0.7
Glucosa (mg/dL)	116 \pm 21	138 \pm 20
Calcio (mg/dL)	9.3 \pm 0.1	9.3 \pm 0.1
Colesterol (mg/dL)	175 \pm 13	178 \pm 12
Proteínas totales (g/dL)	7.2 \pm 0.1	7.4 \pm 0.2
AST (U/L)	30 \pm 3	26 \pm 4
ALT (U/L)	27 \pm 3	26 \pm 5
Amilasa (U/L)	71 \pm 12	65 \pm 8
Lipasa (U/L)*	7 \pm 0.8	28 \pm 5
Betacarotenos (g/dL)	24 \pm 19	13 \pm 3
Grasa en heces (g/día)*	19 \pm 4	3.7 \pm 0.7
Excreción de ^{13}C (% acumulado)*	6 \pm 4	25 \pm 5

* $p < 0.05$ (Con esteatorrea vs. sin esteatorrea).

En la prueba en aliento con TGMX- ^{13}C , dos grupos estearil de la molécula tienen que ser separados por acción de la lipasa pancreática a monoglicérido octanoil- ^{13}C u octanoato- ^{13}C ; los cuales son absorbidos y posteriormente metabolizados en el hígado con la subsecuente producción de $^{13}\text{CO}_2$.¹⁸

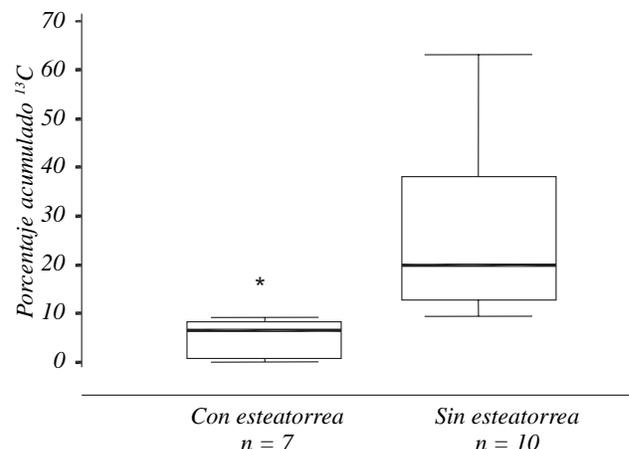
En este grupo de enfermos con pancreatitis crónica se observó un pico mayor de oxidación en la cuarta hora del estudio en los pacientes sin esteatorrea, lo cual

contrasta con lo informado por Vantrappen y cols.,⁷ en controles sanos en quienes la absorción y la oxidación del octanoato libre o el monoglicérido de octanoil, ocurrió en las tres primeras horas. Lo anterior podría sugerir que en pancreatitis crónica, el deterioro en la digestión y absorción retarda la aparición del $^{13}\text{CO}_2$ en el aliento. Sin embargo, otros autores consideran que el factor determinante en la curva de excreción de $^{13}\text{CO}_2$ lo constituye la estructura del triglicérido administrado. Mundlos S y cols., utilizando octanoato de colesteril como sustrato, encontraron un pico de excreción de $^{14}\text{CO}_2$ en los primeros 60 a 90 minutos después de la comida de prueba, y por lo tanto sugieren que la hidrólisis de los grupos estearil en la posición 1 y 3 de los triglicéridos de cadena media es menor que la hidrólisis del octanoato de colesteril.^{4,6}

En este estudio encontramos que la oxidación de los ácidos grasos disminuyó de manera significativa en el grupo de pacientes con esteatorrea. 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.⁷

Se sabe que entre la secreción de lipasa pancreática y malaabsorción de grasa existe correlación hiperbólica y no lineal; por lo tanto, se considera que la esteatorrea o disminución de la oxidación de los ácidos grasos es una manifestación de insuficiencia pancreática exócrina grave y tardía.¹⁹

En el estudio de Vantrappen y cols. en los casos de esteatorrea (> 7 g/día) la excreción de $^{13}\text{CO}_2$ fue menor de 7.5%, que es muy similar al 6% presentado por nuestros enfermos que cursaron con una excreción de grasa



* $p < 0.05$ [Con esteatorrea vs. sin esteatorrea]

Figura 2. Se muestra el porcentaje acumulado de recuperación de ^{13}C , el cual significativamente es mayor en los pacientes sin esteatorrea.

mayor de 7 g/24.⁷ Es importante señalar que en la mayoría de los estudios los resultados son expresados como “porcentaje de la dosis recuperada” (PDR) del ¹³C administrado por vía oral como triglicéridos mixto, en un periodo de cinco a seis horas y el rango normal de PDR en sujetos sanos fluctúa entre 21-40%. El resto del ¹³C marcado permanece en 64% en el cuerpo y 1% es excretado en las heces.^{13,20} En los sujetos de este estudio que tuvieron esteatorrea, la excreción de ¹³C en el aliento fue en promedio de 6%, a diferencia de los sujetos sin esteatorrea que tuvieron un valor de 25%.

Es importante aclarar que si bien en este estudio la excreción de grasa en heces y la medición de PDR en sujetos con esteatorrea mostró correlación, estas pruebas miden diferentes procesos en la asimilación de grasas: balance graso calculado a partir de la medición de la grasa fecal y lipólisis intraduodenal medida mediante la prueba de triglicéridos mixtos, respectivamente; por lo que una concordancia de 100% entre ellas no debe ser esperada.^{18,21}

Las ventajas que ofrece la prueba en aliento con TGMX-¹³C en comparación con la medición de grasa en heces son principalmente la comodidad para la recolección de la muestra, así como la facilidad y comodidad para el personal de salud encargado de la realización y procesamiento de la prueba.^{7,8} Además, la prueba en aliento con TGMX-¹³C, permite adecuar el tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas, sin necesidad de tener que recurrir a la medición de grasa en heces.^{22,23}

Las limitaciones para la prueba con TGMX-¹³C son las inherentes a todas las pruebas en aliento e incluyen los posibles sesgos relacionados con alteraciones en el estado funcional del estómago, hígado y los pulmones que pudieran alterar la producción de CO₂; como en el caso de pacientes con insuficiencia hepática o pulmonar.²⁴ Recientemente para la realización de la prueba en aliento con TGMX-¹³C, se ha sugerido la administración previa de un procinético para evitar alteración de los resultados relacionadas con retardo en el vaciamiento gástrico.^{3,4}

En conclusión, los resultados del estudio confirman que la tasa de recuperación de ¹³C proveniente del triglicérido mixto-¹³C, disminuye significativamente en los pacientes con pancreatitis crónica que presentan esteatorrea, lo cual sugiere la utilidad de la prueba en aliento con TGMX-¹³C como alternativa no invasora para evaluar la digestión de las grasas.

REFERENCIAS

- Swart GR, van den Berg JW. ¹³C breath test in gastroenterological practice. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 13-8.
- Einarsson K, Bjorkheim I, Eklof R, Blonestrund R. ¹⁴C-triolein breath test as a rapid and a convenient screening test for fat malabsorption. *Scan J Gastroenterol* 1983; 18: 9-12.
- Turner JM, Lawrence S, Fellows IW, Johnson I, Hill PG, Holmes GK. [¹⁴C]-triolein absorption: a useful test in the diagnosis of malabsorption. *Gut* 1987; 28: 694-700.
- Cole SG, Rossi S, Stern A, Hofmann AF. Cholesteryl octanoate breath test. Preliminary studies on a new noninvasive test of human pancreatic exocrine function. *Gastroenterol* 1987; 93: 1372-80.
- Ventrucci M, Cipolla A, Ubalducci GM, Roda A, Roda E. ¹³C labelled cholesteryl octanoate breath test for assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Gut* 1998; 42: 81-7.
- Mundlos S, Rhodes JB, Hofmann AF. The cholesteryl octanoate breath test: a new procedure for detection of pancreatic insufficiency in the rat. *Pediatr Res* 1987; 22: 257-61.
- Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghooys YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96: 1126-34.
- Loser C, Brauer C, Aygen S, Hennemann O, Folsch UR. Comparative clinical evaluation of the ¹³C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1118-20.
- Bai JC, Andrush A, Matelo G, Martinez C, Vazquez H, Boerr L, et al. Fecal fat concentration in the differential diagnosis of steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 27-30.
- Bo-Linn GW, Fordtran JS. Fecal fat concentration in patients with steatorrhea. *Gastroenterology* 1984; 87: 319-22.
- Dominguez-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: 484-8.
- Etemad B, Whitcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetics developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
- Robles-Díaz, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas* 1990; 5: 479-83.
- Schlosser W, Rau BM, Poch B, Beger HG. Surgical treatment of pancreas divisum causing chronic pancreatitis: the outcome benefits of duodenum-preserving pancreatic head resection. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 710-15.
- Yan MX, Li YQ. Gallstones and chronic pancreatitis: the black box in between. *Posgrad Med J* 2006; 82: 254-8.
- Van de Kamer JH, Huinink HB. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949; 177: 347-55.
- Amarri S, Weaver LT. ¹³C breath test to measure fat and carbohydrate digestion in clinical practice. *Clin Nutr* 1995; 14: 149-54.
- Weaver LT, Amarri S, Swart GR. ¹³C mixed triglyceride breath test. *Gut* 1998; 43(Suppl 3): S13-19.
- DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 19: 288: 813-15.
- Slater C, Ling SC, Preston T, Weaver LT. Analysis of ¹³C-mixed triacylglycerol in stool by bulk (EA-IRMS) and compound specific (GC/MS) methods. *Isotopes Environ Health Stud* 2002; 38: 79-86.
- Rodríguez-Leal GA. Pruebas de función pancreática. En: Méndez N, Guevara L, Uribe M (eds.). Pruebas de laboratorio e imagen en gastroenterología y hepatología. 1a. Ed. México: Manual Moderno; 2001, p. 48-53.
- Dominguez-Muñoz J, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 993-1000.
- Stein J, Purschian B, Bieniek U, et al. Near-infrared reflectance analysis (NIRA): a new dimension in the investigation for malabsorption syndromes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 889-94.