



MESA 5

Insuficiencia pancreática exocrina: evaluación, manejo y complicaciones

A. Sojo Aguirre

Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

La fibrosis quística (FQ), enfermedad compleja, crónica y progresiva, con grandes variaciones fenotípicas, presenta como una de sus manifestaciones prevalentes la insuficiencia pancreática. Está causada por mutaciones del gen CFTR, aunque está por esclarecer la participación de otros genes moduladores, y su disfunción a nivel pancreático produce unas secreciones viscosas, deficitarias en agua y bicarbonato, que forman tapones en los ductos intralobulares y conducen a la digestión retrograda de la glándula con desaparición de los acinis que se remplazan por tejido fibroso que rodea zonas quísticas, con el consiguiente desarrollo de la insuficiencia.

Existe una insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en el 85-90% de los pacientes que se manifiesta cuando la función está por debajo del 10-15% de la capacidad funcional del páncreas, condicionando una malabsorción con esteatorrea y pérdida de nutrientes y deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos¹. Se relaciona con genotipos graves y las manifestaciones clínicas fundamentales son la inadecuada ganancia ponderal y la distensión abdominal, junto a la existencia de deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas. La malabsorción, síntoma capital, aparece tempranamente, afectando al 59% a las 7 semanas, al 79% a los 6 meses y al 92% al año de edad², y contribuyen a su desarrollo, entre otros factores: 1) función CFTR anormal de los conductos pancreáticos; 2) deficiencia de enzimas pancreáticos y de bicarbonato; 3) incremento de pérdida fecal de sales biliares; 4) anomalías del transporte iónico de la mucosa intestinal; 5) conducción y transporte de los ácidos grasos de cadena larga; 6) alteración de la motilidad e incremento del tiempo de tránsito intestinal, y 7) anomalías estructurales tras cirugía.

El estudio de la función pancreática³ se puede realizar por métodos directos pero son complicados ya que es preciso utilizar técnicas invasivas que conllevan el sondaje duode-

nal y la recogida de secreciones para determinar las enzimas y bicarbonato. Por ello, habitualmente, se utilizan métodos indirectos⁴, como son: 1) determinación de grasa en heces, tras su recogida durante 72 h y posterior análisis mediante el método de Van de Kamer o mediante la absorción en el infrarrojo cercano (FENIR), siendo la excreción normal hasta 3-4 g/24 h en el niño y hasta 6 g/24 h en el adulto. De todas formas, lo más correcto sería calcular el coeficiente de absorción de grasa combinando la determinación de ésta con la calibración de la dieta ingerida (valor normal de 80-85% en lactantes, 85-90% en niños mayores y > 95% en adolescentes); 2) concentración de enzimas en heces, como la quimiotripsina (QT) y elastasa. La QT fecal, con el inconveniente de afectarse por el tratamiento sustitutivo, que estará disminuida o incluso ausente, tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 84%. La elastasa fecal⁵, test de elección para detectar la IPE y su seguimiento tiene una sensibilidad de 98-100% y especificidad de 93-100%, con excelente correlación con los tests invasivos (valor normal > 200 µg/g de heces); 3) la tripsina inmunorreactiva (TIR) es la base del cribado neonatal y tiene interés fundamentalmente en las primeras épocas de la vida.

Uno de los pilares del mejor pronóstico de la enfermedad, al reducir la malabsorción y mejorar la nutrición, es el tratamiento sustitutivo enzimático sin olvidar que los aspectos nutricionales tienen suma importancia. Dado que existe un riesgo elevado de desarrollar desnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos y de los múltiples factores implicados, debe realizarse un seguimiento nutricional y procurar que la dieta sea adecuada en todo momento. Diversos consensos^{6,7} recogen las recomendaciones de ingesta dietética, pero en general se recomienda que ésta aporte entre un 120-150% de la energía recomendada para la edad y sexo. Lo deseable es que el paciente pueda satisfacer sus necesidades nutricionales con una dieta normal, equilibra-

da, variada y agradable conforme a su edad, instruyéndoles en la ingesta de suplementos calóricos de forma natural, y en aquellos casos que se precise se debe establecer una intervención nutricional.

El tratamiento enzimático sustitutivo ha ido variando a lo largo del tiempo buscando siempre los preparados más idóneos y entre sus condiciones están el asemejarse al patrón fisiológico humano, no ser inactivados o modificados por el medio ácido, ser capaces de digerir, al menos, el 90% de la grasa ingerida y carecer de acción tóxica y/o efectos colaterales y ser bien tolerados¹. Actualmente se emplean microesferas con cubierta entérica capaces de resistir la acción proteolítica del estómago, y por tanto realizar su función en el duodeno, que son extractos de páncreas de cerdo y entre sus objetivos están controlar la sintomatología, normalizar las deposiciones, disminuir al máximo la esteatorrea y conseguir una nutrición y desarrollo ponderoestatural adecuados^{8,9}. En vistas a mejorar la eficacia y asegurar un mejor cumplimiento terapéutico, más recientemente están apareciendo nuevas formulaciones de los enzimas¹⁰⁻¹² con utilización de lipasas de origen diferente al porcino, así como la inclusión de moléculas de bicarbonato y presentaciones en forma de minimicroesferas. Existen varios consensos para su administración^{6,7}, pero en general se aconseja entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa ingerida, no sobrepasando las 10.000 UI por kg de peso y día con el fin de evitar una complicación importante, como es la colonopatía fibrosante^{13,14}. Se deben administrar con la ingesta individualizando la dosis y la pauta es: 1) lactantes: 2.000-4.000 UI lipasa por cada 120 ml de fórmula o toma de pecho; 2) niños < 4 años: 1.000 UI lipasa/kg/toma; 3) niños > 4 años y adultos: 500 UI lipasa/kg/toma, hasta un máximo de 2.500 UI de lipasa/kg/toma.

En ocasiones, existe una resistencia en la respuesta a este tratamiento sustitutivo y ello puede deberse a diferentes causas, como la inadecuación con la ingesta o la falta de cumplimiento terapéutico¹⁵. En otras situaciones se encuentra una esteatorrea rebelde debida a otros factores¹⁶, diferentes del déficit de lipasa y colipasa, como son un pH intestinal más ácido secundario a la insuficiente secreción pancreática de bicarbonato, un moco viscoso que se adhiere y puede denudar la mucosa intestinal, existencia de alteraciones del enterocito y sobrecrecimiento bacteriano, una inadecuada solubilización micelar de las grasas debido a una incrementada excreción fecal de ácidos biliares o el vaciamiento gástrico. En estos casos será necesario recurrir a estrategias adicionales, como disminuir la acidez gástrica o aumentar la alcalinización duodenal (antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones, bicarbonato) o actuar sobre las sales biliares, mejorando la concentración micelar crítica y la solubilidad (ursodeoxicólico). En caso de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado¹⁷, que ocurre por el fallo de uno o más de los mecanismos que mantienen una esterilidad relativa y que tiene como posibles consecuencias la inflamación de la mucosa, el aumento de la permeabilidad intestinal, la deconjugación de las sales biliares y la malabsorción de nutrientes, se han recomendado recientemente los probióticos¹⁸⁻²⁰ por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, así como de control de la permeabilidad intestinal y de la microbiota, e incluso con su administración se ha descrito reducción de las exacerbaciones pulmo-

nares, lo que sugiere una interrelación entre la inflamación intestinal y pulmonar.

Las carencias biológicas en vitaminas, oligoelementos y ácidos grasos esenciales (AGE) tienen consecuencias sobre numerosos factores que pueden intervenir en la enfermedad, como son la defensa contra las bacterias, la reparación pulmonar, la síntesis de citocinas, el efecto antioxidante, etc. Así pues, se aconseja la administración sistemática de vitaminas liposolubles^{6,7} aportando dosis adecuadas de vitamina A (5.000-10.000 U/día), D (400-800 U/día) y E (50-400 U/día), siendo menores las necesidades de vitamina K (2,5 mg/2 veces semana en < 12 meses y 5 mg/2 veces semana en los mayores), salvo en casos de colestasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos, considerando que la dosificación, no obstante, debe adecuarse individualmente de acuerdo a los niveles séricos de cada una. Recientemente se está cuestionando si sería también precisa la administración de vitaminas A y E en los suficientes pancreáticos²¹ ya que el incremento del estrés oxidativo en el daño pulmonar contribuye a la enfermedad pulmonar crónica (en el estudio se concluye que los niveles disminuidos de éstas se asocian con incremento de exacerbaciones pulmonares). Existe también cierta controversia sobre si suplementar a todos los pacientes (con y sin IPE) con vitamina E debido a su efecto protector antioxidante (efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica), aunque la descripción del posible efecto deletéreo del consumo de altas dosis obliga a ser prudentes con su uso²². Esta controversia abarca también a la vitamina D, e incluso a la K, por su papel en el desarrollo de la osteoporosis, considerando que su suplementación puede ser beneficiosa para una buena salud ósea²³⁻²⁵. Efectivamente, un aspecto que cobra cada vez mayor importancia es el mantenimiento de una buena salud ósea. La osteoporosis está definida por la reducción de la masa ósea y un deterioro de la arquitectura del tejido óseo, entrañando una fragilidad ósea y aumento del riesgo de fractura, y en estos enfermos²⁶, respecto a la población normal, se ha observado una disminución de la masa ósea mediante diferentes técnicas densitométricas (según las series se estima que la osteopenia aparece hasta en un 85% y la osteoporosis entre el 13 y el 57% de los pacientes adultos y en la infancia los resultados son discordantes, probablemente, por la gran heterogeneidad de las muestras). A lo largo de la enfermedad la disminución de DMO es progresiva y todo esto hace considerar que quizás la dosis que se creía adecuada hasta ahora no sea suficiente y que se requieran dosis más elevadas o diferentes metabolitos de la vitamina D. Hay que individualizar los tratamientos basándose en los niveles sanguíneos y, en espera de nuevas recomendaciones^{27,28}, se deben usar suplementos adecuados de vitamina D, calcio y vitamina K y tratar de aumentar el consumo de alimentos ricos en vitamina D (leche, derivados, pescado, etc.), exposición a la luz solar y realizar ejercicio, que favorece la adecuada osificación. Otro aspecto reciente son las nuevas presentaciones de los preparados vitamínicos con el fin de optimizar los resultados²⁹. Así, se publica que la vitamina E en forma hidrosoluble³⁰ conduce a un incremento de absorción de γ -tocoferol.

Además, es importante controlar los valores de micronutrientes, como el hierro (la ferropenia puede ser debida a la pobre ingesta, infección crónica, sangrado digestivo o pulmonar) o el zinc³¹, cuya deficiencia se ha relacionado con

retraso de crecimiento, y es conveniente administrar cloruro sódico a los niños menores de 2 años y recomendar ingesta de sal en situaciones de calor ambiental o con el ejercicio intenso, evitando así la aparición de los síndromes pierde-sal. También en la FQ existe una deficiencia en AGE y se suelen encontrar niveles anómalos en suero, plasma y membranas de las células sanguíneas. Fundamentalmente existen niveles disminuidos de linoleico y docosahexanoico con incremento en ácidos grasos monoinsaturados. Los disturbios son más pronunciados en los genotipos severos y en presencia de enfermedad hepática y se ha sugerido que la anomalía de estos perfiles podría ser secundaria a la mutación del gen CFTR y que un aumento en la liberación de araquidónico de las membranas celulares podría contribuir a la fisiopatología de la enfermedad³²⁻³⁶, habiéndose propuesto la suplementación con diversos ácidos grasos (DHA, EPA, GLA) como una forma de modular la respuesta proinflamatoria, aunque de todas formas, hoy en día, todavía no existe consenso sobre su utilización, la dosis o el tiempo de administración.

Bibliografía

- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in CF. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:35-49.
- Waters DL, Dorney SF, Gaskin KJ, et al. Pancreatic function in infants identified as having CF in a neonatal screening program. *N Engl J Med*. 1990;322:303-8.
- Borowitz D. Update on the evaluation of pancreatic exocrine status in CF. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:524-7.
- Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al. Indirect pancreatic function test in children. *JPGN*. 2005;40:107-14.
- Borowitz D, Baker S, Duffy L, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with CF. *J Pediatr*. 2004;145:322-6.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood JM, et al. Nutrition in patients with CF: a European consensus. *J Cystic Fibrosis*. 2002;1:51-75.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with CF. *JPGN*. 2002;35:246-59.
- Baker SS, Borowitz D, Duffy L, et al. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with CF. *J Pediatr*. 2005;146:189-93.
- Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Current Gastroenterology Reports*. 2007;9:116-22.
- Borowitz D, Goss CH, Limauro S, et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with CF. *J Pediatr*. 2006;149:658-62.
- Kalnins D, Ellis L, Corey M, et al. Enteric-coated pancreatic enzyme with bicarbonate is equal standard enteric-coated enzyme in treating malabsorption in CF. *JPGN*. 2006;42:256-62.
- Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young CF patients. *J Cyst Fibros*. 2009;8:14-8.
- Fitz-Simmons SC. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with CF. *N Engl J Med*. 1997;336:1283-9.
- Stevens JC, Magines KM, Hollingworth J, et al. Pancreatic enzyme supplementation in CF patients before and after fibrosing colonopathy. *JPGN*. 1998;26:80-4.
- Arias R, Bousoño C, Díaz JJ. Treatment compliance in children and adults with CF. *J Cyst Fibros*. 2008;7:359-67.
- Borowitz D, Durie PR, Clark LL, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in CF. *JPGN*. 2005;41:273-85.
- Fridge JL, Conrad C, Garson L, et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in CF. *JPGN*. 2007;44:212-8.
- Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of CF and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:813-9.
- Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with CF: A pilot study. *Clinical Nutrition*. 2007;26:322-8.
- Infante D, Redecillas S, Torrent A, et al. Optimización de la función intestinal en pacientes con FQ mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:501-5.
- Hakim F, Kerem E, Rivlin J, et al. Vitamins A and D and pulmonary exacerbations in patients with CF. *JPGN*. 2007;45:347-53.
- Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.
- Rovner AJ, Stallings VA, Scall JI, et al. Vitamin D insufficiency in children, adolescents and young adults with CF despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1694-9.
- Green D, Carson K, Leonard A, et al. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with CF are inadequate. *J Pediatr*. 2008;153:554-9.
- Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with CF. *Eur J Pediatr*. 2006;165:540-5.
- Conway S, Morton A, Oldroyd B, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with CF: prevalence and associated factors. *Thorax*. 2000;55:798-804.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: guide to bone health and disease in CF. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1888-96.
- Sermet-Gaudelus I, Nove-Josserand R, Loeuille GA, et al. Recommendations for the management of bone demineralization in CF. *Arch Pediatr*. 2008;15:301-12.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in CF. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:574-81.
- Papas K, Kalbfleisch J, Mohon R. Bioavailability of a novel water-soluble vitamin E formulation in malabsorbing patients. *Dig Dis Sci*. 2007;52:347-52.
- Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Biervliet JP, et al. The effect of zinc supplements in CF patients. *Ann Nutr Metab*. 2008;52:152-6.
- Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, et al. Association of CF with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med*. 2004;350:560-9.
- Van Biervliet S, Vanbillemont G, Van Biervliet JP, et al. Relation between fatty acid composition and clinical status or genotype in CF patients. *Ann Nutr Metab*. 2007;51:541-9.
- Coste TC, Deumer G, Reyckler G, et al. Influence of pancreatic status and sex on polyunsaturated fatty acid profiles in CF. *Clinical Chemistry*. 2008;54:388-95.
- Batal I, Ericoussi MB, Cluete-Brown JE, et al. Potential utility of plasma fatty acid analysis in the diagnosis of CF. *Clin Chem*. 2007;53:78-84.
- Colombo C, Bennato D, Valmarana L, et al. Dietary and circulating polyunsaturated fatty acids in CF: are they related to clinical outcomes? *JPGN*. 2006;43:660-5.