REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 235-241

¿CÓMO DIAGNOSTICAMOS Y TRATAMOS LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA?

HOW CAN WE DIAGNOSE AND TREAT EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY?

M. Roldán Fernández, A. Álvarez Delgado

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

RESUMEN

La insuficiencia pancreática, definida como la alteración funcional del páncreas para realizar un proceso normal de digestión, supone un riesgo de malnutrición, condicionado por una mala digestión/malabsorción de macronutrientes (carbohidratos, proteínas y lípidos) y micronutrientes (vitaminas liposolubles (A, D, E, K), calcio, magnesio, zinc, cobre). Esta alteración está directamente relacionada con el incremento de la morbimortalidad y con el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, de ahí que se considere capital su diagnóstico precoz. A pesar de su relevancia clínica, las limitaciones de las pruebas diagnósticas existentes en la actualidad dificultan su diagnóstico. Este hecho no debe suponer un obstáculo para el inicio precoz del tratamiento enzimático sustitutivo, el cual resulta efectivo y mejora el estado nutricional y la calidad de vida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia exocrina, maldigestión, malnutrición, esteatorrea, tratamiento enzimático sustitutivo.

TRABAJO ENVIADO: 20/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 22/07/2021

CORRESPONDENCIA:

Marta Roldan Fernandez
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
Paseo San Vicente 182. Salamanca.
roldanfernandezmarta@gmail.com

ABSTRACT

Exocrine pancreatic insufficiency is defined as the maldigestion of foods due to inadequate pancreatic secretion. It suposes a risk of malnutrition, conditioned by poor digestion/malabsorption of macronutrients (carbohydrates, proteins and lipids) and micronutrients (fat-soluble vitamins (A, D), E, K), calcium, magnesium, zinc, copper). This alteration is also asociated with and increased risk of morbidity and mortality and the increased risk of cardiovascular events, for that reason, its early diagnosis is considered essential. Despite its relevance, the limitations of current diagnostic tests make its diagnosis difficult. This fact should not be an obstacle to the early start of enzyme replacement therapy, which is effective and improves the nutritional status and quality of life of these patients.

KEYWORDS: exocrine pancreatic insufficiency, maldigestion, malnutrition, pancreatic enzyme replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

Fisiopatologia secrecion pancreatica exocrina

El proceso de digestión normal requiere una adecuada estimulación de la secreción pancreática exocrina, con una producción suficiente de enzimas y un sistema ductal no obstruido.

El páncreas produce enzimas digestivas y bicarbonato en el duodeno a través de células acinares (productoras de proteasa, lipasa y amilasa) y células ductales respectivamente (secretoras de bicarbonato para neutralizar el pH gástrico y favorecer la acción de los enzimas). Tras la ingesta, esta secreción está regulada por un sistema neurohormonal donde las células acinares son estimuladas por el nervio vago, la colecistoquinina y la presencia de grasas y proteínas en duodeno y las células ductales por la secretina que a su vez está estimulada por la acidez duodenal [1].

¿Qué entendemos por insuficiencia pancreatica exocrina (ipe)?

La Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE) se define como la pérdida total o parcial de la función exocrina del páncreas (tanto por una disminución de la secreción como la incapacidad para realizar su actividad). Entendemos por secreción la cantidad de enzima y bicarbonato secretado (función acinar y ductal respectivamente) y por actividad, la capacidad de digestión [2,3,4].

Causas

Su mecanismo patogénico primordial lo constituye la pérdida de parénquima pancreático (IPE primaria). La pancreatitis crónica es la principal causa de IPE aunque existen otras etiologías que también producen afectación parenquimatosa: Fibrosis quística, pancreatitis aguda necrotizante, cáncer pancreático y cirugía pancreática.

Otras entidades que pueden desarrollar insuficiencia pancreática exocrina pese a tener un páncreas intacto (IPE secundaria) son la cirugía bariátrica o intestinal (gastrectomía, bypass gástrico, gastroenteroanastomosis), el síndrome de Zollinger-Ellison, la enfermedad celiaca, la vejez. La pérdida del parénquima pancreático o la obstrucción del ducto pancreático no son los únicos mecanismos que ocasionan IPE, los cambios anatómicos, la descoordinación alimento-enzimas (vaciamiento gástrico/secreción bilio-pancreática), la disminución de la estimulación pancreática (estimulación vagal) o la inactivación de enzimas por ácido gástrico, son otros de los mecanismos responsables de la IPE secundaria [5,6,7].

Clinica y consecuencias

Los síntomas clínicos de la IPE están determinados por la mala digestión de alimentos. La cantidad de enzimas segregada por el tejido acinar sano es aproximadamente 10 veces superior a la cantidad necesaria para asegurar una digestión normal. Esta gran capacidad funcional del páncreas exocrino provoca que la función digestiva se mantenga hasta que se ha perdido al menos el 90% de la secreción de enzimas o hasta el momento en el que la secreción pancreática no es suficiente para mantener una función digestiva normal.

Debido a éste factor, estadios previos definen una hipofunción pancreática exocrina que puede detectarse por distintos métodos de exploración funcional del páncreas. La insuficiencia exocrina "leve-moderada" puede compensarse y la esteatorrea (heces voluminosas, malolientes, grasa) no desarrollarse hasta que la secreción de lipasa se reduce a <10% (IPE "grave/descompensada"). No obstante, los pacientes con "compensación" también tiene un mayor riesgo de déficits nutricionales, en particular de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) e iones (calcio, magnesio, zinc, cobre) [6].

Como consecuencia de ello hay que entender la enfermedad como un continuo y prestar especial atención a síntomas no específicos que se producen al inicio de la enfermedad. Entre estos síntomas destacan [6]:

- Flatulencia
- Distensión abdominal, dispepsia
- Déficits de vitaminas (liposolubles)
- Esteatorrea (voluminosa y maloliente, grasa) que contribuye a la diarrea y pérdida de peso.
- Otros: hiperoxaluria, cálculos urinarios de oxalato, insuficiencia renal, deterioro del funcionamiento cognitivo y reducción calidad de vida general

Diagnóstico

A pesar de la relevancia de la IPE nos encontramos con limitaciones que dificultan su diagnóstico. En la práctica clínica habitual disponemos de diversas prue-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 235-241

bas para el diagnóstico su diagnóstico y las podemos clasificar en dos categorías: pruebas diagnósticas directas/invasivas o indirectas/no invasivas [2,7,8,9].

1. Las pruebas directas/invasivas. Evalúan directamente la secreción pancreática, su volumen, su concentración, su actividad a través de una muestra de jugo pancreático obtenido por sondaje duodenal/endoscopia tras la estimulación de la función pancreática exocrina con secretagogos intravenosos (secretina, colecistocinina o ceruleina) o mediante la administración de una comida de prueba. Las pruebas directas se consideran el método de referencia, no obstante son pruebas invasivas, laboriosas, de duración prolongada y elevado coste, por lo que su uso está limitado a centros de investigación. Son estas limitaciones las que han favorecido el desarrollo de métodos indirectos para el diagnóstico de IPE.

2. Las pruebas indirectas/no invasivas no requieren de intubación duodenal y miden las consecuencias de la insuficiencia pancreática las cuales no aparecen hasta que la secreción normal enzimática ha declinado más de un 90%. Evalúan la digestión mediada por enzimas, determinan la concentración de enzimas en heces, cuantifican alimentos no digeridos en heces, metabolitos en sangre o aire espirado. La eficacia diagnóstica de estas pruebas es variable y en cualquier caso menor que la de las pruebas de intubación duodenal. Pese a no ser útiles en el diagnóstico de casos leves, son más fácilmente aplicables en la práctica clínica diaria y por tanto, más ampliamente utilizadas. Además, algunos métodos posibilitan monitorizar la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo.

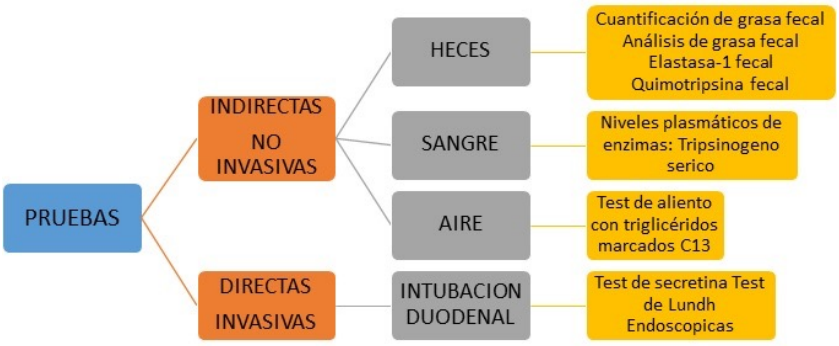

Figura 1.
Conjunto de pruebas de imágen para el diagnóstico de I.P.E.

1. TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA DIRECTOS O INVASIVOS

Las pruebas directas de la función pancreática invasivas son las pruebas diagnósticas más sensibles para el diagnóstico de IPE implican la estimulación del páncreas mediante comida u hormonas secretagogas para posteriormente recoger el jugo pancreático mediante intubación duodenal y cuantificar el contenido secretado (enzimas y bicarbonato)

1.1. TEST DE SECRETINA-CCK CLASICO

Se utilizan tanto la colecistoquinina (CCK) como la secretina para estimular la secreción pancreática. Guiado por fluoroscopio, se coloca un tubo de doble luz a nivel gastroduodenal (tubo de Dreiling). La luz proximal se sitúa en el antro gástrico para recoger y eliminar la secreción gástrica mientras que la luz distal se sitúa a nivel del ligamento de Treitz para la recoger de forma continua el líquido duodenal. Una vez colocado el tubo, se inyecta secretina intravenosa a dosis de 0.2 µg/kg y se realizan aspirados duodenales a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos tras la administración. Para finalizar, se cuantifica el volumen de fluido, la concentración y la secreción de bicarbonato [10].

Esta técnica presenta una sensibilidad y especificidad elevada, y permite la clasificación del grado de hipofunción pancreática en leve, moderada y grave según el porcentaje de la reducción de secreción. Una concentración de bicarbonato <80 mEq/L en las cuatro muestras es diagnóstico de IPE, y la IPE grave se caracteriza por una concentración <50 mEq/L.

1.2 TEST SECRETINA-CCK ENDOSCÓPICO

Al realizarse bajo sedación presentan mayor tolerancia respecto a las pruebas directas tradicionales. El protocolo para valorar la función pancreática es análogo al clásico. También se realizan aspirados duodenales cada 15 minutos durante 1 hora tras la administración de secretina (0, 15, 30, 45 y 60 minutos), asimismo, es considerado patológico una concentración de bicarbonato <80 mEq/.

La precisión de la prueba endoscópica de secreción pancreática es igual a la tradicional prueba de secretina, no obstante esta prueba es al menos tan invasiva como la prueba clásica de intubación, ya que requiere mantener el endoscopio en segunda porción duodenal durante 60 min.

En complemento a lo anterior podemos

afirmar que la incorporación a esta prueba de la ecoendoscopia, además de realizar una evaluación funcional de la glándula, permite realizar un estudio simultáneo de las alteraciones morfológicas del páncreas (parenquimatosas y ductales).

1.3 TEST DE LUNDH

Consiste en la colocación de una sonda hasta tercera porción duodenal para la recolección continúa de líquido duodenal cada 30 minutos durante dos horas. La secreción exocrina pancreática se estimula mediante una comida prueba consistente en 300 ml de líquido compuesto de leche en polvo, aceite vegetal y dextrosa (67% de grasa, 5% de proteína, 15% de carbohidratos). Por lo general, solo se mide la actividad de la tripsina y una baja actividad implica IPE.

2. TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA INDIRECTOS O NO INVASIVOS

2.1 ELASTASA EN HECES

La elastasa es un enzima proteolítica producida por las células acinares del páncreas y representa hasta el 6% de las enzimas pancreáticas. A nivel intestinal, se une a las sales biliares y pasa a través del intestino con una ligera degradación permitiendo su cuantificación en muestras fecales mediante enzimoinmunoensayo (ELISA). Es termoestable, no se degrada por la flora intestinal y puede durar hasta 1 semana a temperatura ambiente.

La única precaución es que su medición debe realizarse en heces sólidas; en heces líquidas se asocia con falsos positivos. Se considera una concentración <200 µg/g en heces como patológica (<50-100 IPE grave). Presenta una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insuficiencia pancreática grave y moderada (sensibilidad del 90%) estando solamente limitada por la dilución de la muestra en casos de diarrea acuosa o por la coexistencia de otras enfermedades como síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (S.I.B.O.), sin embargo la sensibilidad sigue siendo baja en casos de insuficiencia leve (63%). No se ve influenciada por la terapia enzimática sustitutiva, por ese motivo no se emplea en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Aunque no podemos establecerlo como el gold standard para el diagnóstico de IPE, se trata de un método con múltiples ventajas que junto con su elevado valor predictivo positivo lo hacen de más fácil aplicación en la práctica clínica diaria [9,11,12].

2.2 QUIMOTRIPSINA FECAL

Es otra enzima pancreática que se puede cuantificar en las heces y se utiliza para el diagnóstico de IPE. Presenta menor sensibilidad y especificidad que la elastasa fecal, es menos termoestable, con degradación variable durante el tránsito intestinal y para su cuantificación es necesaria la suspensión del tratamiento enzimático sustitutivo.

La especificidad de la quimotripsina en heces para IPE es menor en comparación con la elastasa fecal (49% y 85% para IPE leve y moderada-grave, respectivamente) [9].

2.3 TEST DE ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS MARCADOS CON C13

Basado en la administración de una comida de prueba “marcada” con C13. Los triglicéridos marcados son digeridos por la lipasa pancreática en la luz intestinal, metabolizado por el hígado y liberado en forma de CO213 que se elimina en el aire espirado. Durante 6 horas se recoge el CO213 espirado en tubos y se cuantifica. La cantidad de CO213 exhalado refleja de forma indirecta la función pancreática exocrina (normal > 29%).

Esta prueba es simple, no invasiva y muy eficaz en el diagnóstico de mala digestión grasa, con alta sensibilidad y especificidad, por lo que puede sustituir a la cuantificación de grasa fecal en la práctica clínica. Sus principales limitaciones se basan en el tiempo de duración, el empleo de instrumental específico y en la baja especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de IPE leve, no es útil en la práctica clínica habitual y su utilización se limita a centros de referencia. Por otro lado, tiene la ventaja de que se modifica con el tratamiento enzimático sustitutivo, lo que permite monitorizar la respuesta al tratamiento [13].

2.4 CUANTIFICACION DE GRASA FECAL

Se trata de una prueba de referencia para determinar si el paciente presenta esteatorrea. Es el considerado patrón oro o gold standard.

La prueba Van de Kamer analiza la cantidad de grasa diaria en heces recogidas los últimos 3 días tras una dieta de 5 días con una cantidad fija de grasa (80-100 g/día).

El resultado se expresa como coeficiente de absorción de grasa (C.A.G), proporción de grasa ingerida por el paciente y requiere conocer la cantidad de grasa consumida y excretada. Es considerado como normal

Rev ACAD 2021; 36 (4): 235-241

cuando este coeficiente es superior a 93%.

[C.A.G. (%) = 100 x (Grasa ingerida/dia – Grasa en heces)/Grasa ingerida día]

Un coeficiente menor de 93% se correlaciona con la excreción de más de 7 gr de grasa fecal, lo que tradicionalmente hemos denominado esteatorrea. A día de hoy, la cuantificación de grasa fecal es el único test aceptado por la F.D.A. (Administración de Alimentos y Medicamentos) y la Agencia Europea del Medicamento para indicar tratamiento en los ensayos clínicos.

Esta prueba se utiliza con poca frecuencia en la rutina diaria debido a sus limitaciones: cumplimiento limitado de la dieta y demasiado tiempo para obtener la muestra de heces. Actualmente, se utiliza una prueba alternativa que analiza la cantidad de grasa en heces a través de infrarrojos.

2.5 NIVELES SERICOS DE ENZIMAS. TRIPSINÓGENO SÉRICO

No se emplea en la práctica clínica habitual. Se basa en la medición sérica de tripsinógeno (o amilasa-lipasa) cuyos niveles se asocia con la cantidad de tejido pancreático viable (valoran insuficiencia pancreática primaria). Al igual que la elastasa aunque en menor porcentaje, presenta sensibilidad alta en IPE grave (tripsinógeno <20 ng/mL) y baja en caso de insuficiencia leve (tripsinógeno entre 20-29 ng / ml).

2.6 TEST DE PANCREOLAURIL Y TEST DE NBT-PABA

En ambas pruebas consiste en administrar una comida prueba marcada con fluoresceína o paraaminobenzoico/PABA que es metabolizada en dos o más metabolitos mediante las enzimas pancreáticas. Al menos uno de los metabolitos (fluoresceína o PABA) es absorbidos en suero y excretados en la orina. Niveles sanguíneos más bajos del metabolito y una mayor excreción urinaria del mismo ocurrirá en pacientes con IPE.

2.7 COLANGIO-RM CON SECRETINA

Estima el grado de función pancreática midiendo la repleción duodenal tras estimulación con secretina. También presenta baja sensibilidad para casos leves [14].

Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina

El diagnostico precoz de la IPE va a permitir la instauración de un tratamiento enzimático sustitutivo con el objetivo normalizar la digestión y así paliar las consecuencias relacionadas como la malnutrición y el déficit de macro/micronutrientes. También desempeña un papel importante las medidas higiénico-dietéticas

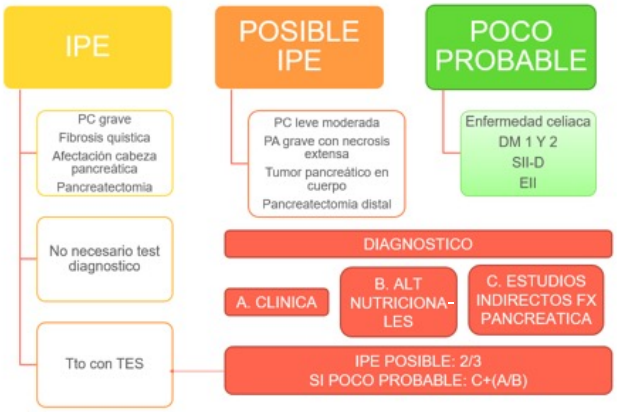

Figura 2.
Algoritmo diagnostico IPE[5]

	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD	TIEMPO EN SU REALIZACIÓN	DINERO	OTROS
Elastasa	>90% si I.P.E. moderada grave	Rápida	Económico	Falsos positivos en pacientes con diarrea
Test del aliento	> 90%	Regular (>6h)	Elevado consumo	Alteración resultados si enfermedad hepática/respiratoria Disponibilidad limitada
Grasa fecal	> 90%	Lenta (3-5 días)	Regular	Detecta otras causas de mal-digestión/absorción (cirugía, celiaquía, EC...) Prueba compleja. Baja reproducibilidad Disponibilidad limitada

Tabla 1.
Comparativa pruebas indirectas o no invasivas

junto con la abstinencia de tabaco y alcohol. Deben de mantener una dieta sana y equilibrada, sin restricciones específicas. Una dieta pobre en grasa no se recomienda.

El uso de la Terapia Enzimática Sustitutiva (T.E.S) está indicado ante la existencia de síntomas clínicos (esteatorrea/pérdida de peso) o signos de laboratorio sugestivo de malabsorción. Si somos capaces de sustituir adecuadamente los déficits nutricionales producidos por la IPE mediante la terapia enzimática, contribuiremos a variar de forma significativa la evolución de la enfermedad (disminuyendo complicaciones, hospitalización y mortalidad acompañante) y así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para ello disponemos de preparados enzimáticos derivados del páncreas porcino que contienen una mezcla de amilasas, lipasas y proteasas que se administra como minimicroesferas con cubierta entérica con el fin de evitar la inactivación de la lipasa por el ácido gástrico. Una vez en el duodeno, el pH alto permite la liberación de las enzimas y así su activación [15,16].

Respecto a la dosis, esta se basa en la actividad de la lipasa. Recordemos que para que haya esteatorrea manifiesta tiene que haber una pérdida de al menos el 90% del parénquima pancreático para así reducir a <10% la secreción de lipasa. Por tanto, para asegurar una digestión grasa adecuada se necesita al menos un 10% de la secreción normal posprandial, que equivale a 30.000 Unidades Internacionales (U.I.). Por correspondencia, si una 1 U.I. equivale a 3 Unidades farmacológicas, 30.000U.I. corresponderían a 90.000 Unidades farmacológicas en aquellos pacientes con nula secreción, pero los pacientes suelen mantener cierto grado de secreción enzimática endógena, por lo que se recomienda iniciar tratamiento a dosis más bajas excepto en neoplasias pancreáticas (25.000-50.000 en función de snack/comida principal) [17,18,19].

En caso de respuesta insuficiente, demostrada por test del aliento, por la ausencia de normalización del estado nutricional o por la no desaparición de la clínica, el incremento de dosis y/o la asociación de in inhibidor de la bomba de protones a dosis doble permite normalizar la digestión grasa en la mayoría de los pacientes. Si aun así hay persistencia de la sintomatología pese a un tratamiento adecuado, se deben evaluar la presencia de otras patologías concomitantes causantes de mal digestión (Ej. S.I.B.O) [17,19].

CONCLUSIONES

La insuficiencia pancreática, definida como la alteración funcional del páncreas para la realización de un proceso normal de digestión, supone un riesgo de malnutrición asociado con un incremento de la morbimortalidad y mayor riesgo de eventos cardiovasculares, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz.

A pesar de su relevancia clínica, la IPE se desenvuelve en un entorno de diagnóstico complejo. Su causalidad estará influenciada por la probabilidad pretest y cada prueba presentará una validez y una aplicación en la práctica clínica. En este sentido, la determinación de la elastasa fecal se utiliza como evaluación indirecta de la secreción pancreática y el test del aliento con trigliceriods marcados y el coeficiente de absorción grasa, para la confirmación de IPE, que a su vez, permiten la monitorización del tratamiento, el cual está indicado ante sintomatología y déficits nutricionales.

BILBLIOGRAFÍA

1. Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Fisiología de la secreción pancreática. J Gastroenterol Hepatol. 2005; 28(2):3-9
2. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(2):12–16.
3. Dominguez-Muñoz JE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2005; 28: 22–28
4. Löhr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5(2): 153–99
5. Diéguez Castillo C, Jiménez Luna C, Prados J, Martín Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. Medicina 2020; 56:523
6. Othman M, Harb D, Barkin J. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. International Journal of Clinical Practice 2018; 72:e13066.
7. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono P. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. Clinical and Experimental Gastroenterology 2019; 12: 129–139.
8. Perbtani Y, Forsmark CE. How to cite this article:Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. F1000Research 2019, (F1000 Faculty Rev):1991
9. Carnie LE, Lamarca A, McNamara MG, Bibby N, Derek AO, et al. The assessment of pancreatic exocrine function in patients with inoperable pancreatic cancer: In need of a new gold-standard. Pancreatology 2020; 20:668-675
10. Dreiling D.A. Pancreatic secretory testing in 1974. Gut 1975; 16: 653–657.
11. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Löhr MJ, Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. Digestive Diseases and Sciences 2017; 62(5): 1119-30.

12. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new non invasive pancreatic function test. American Journal of Gastroenterology 1995; 90: 1834–7.

13. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-Garcia J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. Pancreas. 2016; 45(2): 241–7

14. Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, Spilseth B, Malli A, Han Y et al. Diagnostic performance of contrastenhanced MRI with secretin-stimulated mrcp for non-calcific chronic pancreatitis: A comparison with histopathology. American Journal Gastroenterology 2015; 110: 1598–1606.

15. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Current Gastroenterology Reports 2007; 9(2): 116-122.

16. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Löhr M et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1- year disease management study on symptom control and quality of life. Pancreas, 2014; 43 (6):834-841

17. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. Gut 2006; 55: 1056–1057.

18. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld S. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. Alimentary Pharmacology Therapeutics 2010; 31: 57–72.

19. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. Clin Exp Gastroenterol. 2011;4: 55□73.