

## ESTUDIO COMPARATIVO CRUZADO DE DOS PREPARADOS DE PANCREATINA EN MICROESFERAS EN UNA SERIE DE NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA Y ESTEATORREA

A. LAZARO ALMARZA\*, G. OLIVAN GONZALVO\*, M. I. ROS MAR L\*\*\*, JR. NEBRED\*\*\*\*, M. BUENO SANCHEZ\*.

### RESUMEN

Los autores comparan, de forma randomizada y cruzada, la eficacia de dos preparados de pancreatina en microesferas con cubierta entérica (Kreon® y Pancrease®), utilizados a la misma dosis, en una serie de niños afectados de fibrosis quística y esteatorrea, a través de una serie de parámetros clínicos y bioquímicos.

La eficacia global media de ambos preparados enzimáticos fue similar, aunque Kreon® normalizó en un mayor porcentaje de pacientes las tasas de grasas neutras, ácidos grasos y quimiotripsina en heces de 24 horas. Ambos preparados mostraron una excelente tolerancia y seguridad clínica.

### PALABRAS CLAVE

Pancreatina. Microesferas con cubierta entérica. Esteatorrea. Fibrosis quística.

### COMPARATIVE TRIAL BETWEEN TWO PANCREATINE IN ENTERIC COATED MICROSPHERES PREPARATIONS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS AND STEATORRHOEA

### SUMMARY

The authors compare, randomly and crossly, the efficacy of two pancreatine in enteric coated microspheres preparations (Kreon® and Pancrease®), used to the same dose, in children with cystic fibrosis and steatorrhea, through clinical and biochemical parameters.

The efficacy were similar in both preparations, although Kreon® normalized in a bigger percentage of patients the values of fatty neuter, fatty acid and quimiotripsine in lees/24h. Both preparations showed excellent tolerance and clinical security.

### KEY WORDS

Pancreatine. Enteric coated microspheres. Steatorrhea. Cystic fibrosis.

### Introducción

Un 80-95% de los niños afectados de fibrosis quística presentan insuficiencia pancreática exocrina, produciéndose malabsorción intestinal responsable de esteato-

rra y azotorrea, que en caso de no estar controlada, provoca un estado de malnutrición y subsecuentemente un empeoramiento del componente inflamatorio pulmonar (1-4). Para mejorar la esteatorrea es fundamental la terapéutica enzimática sustitutiva. La dosis de enzimas pancreáticas varía según el paciente, siendo adecuada aquella que normalice las deposiciones en número, volumen y consistencia, disminuya la sintomatología digestiva, controle la esteatorrea y se ajuste a los requerimientos nutricionales. La destrucción por la acidez gástrica de las enzimas pancreáticas puede explicar en ocasiones su ineficacia, estimándose que en los preparados «convencionales» menos del 10% de la actividad lipolítica y menos del 20% de la tripsínica alcanzan el ligamento de Treitz. Por ello, entre los diversos preparados disponibles, los que se muestran más efectivos son las microesferas de enzimas pancreáticas con cubierta entérica y las revestidas de un polímero pH-dependiente (4-6).

El objeto de nuestro estudio es comparar, de forma randomizada y cruzada, la eficacia de dos preparados de pancreatina en microesferas con cubierta entérica (Kreon® y Pancrease®), utilizadas a la misma dosis, en una serie de niños afectados de fibrosis quística y esteatorrea, a través de una serie de parámetros clínicos y bioquímicos.

### Pacientes y método

El material humano consistió en un grupo de 16 niños afectados de fibrosis quística con insuficiencia pancreática exocrina (10 varones y 6 hembras) con edades entre 3 y 12 años (media de  $7,15 \pm 4,02$  años) controlados en el Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. El grupo de pacientes era homogéneo en cuanto a la estabilización de la enfermedad durante el ensayo y estaban recibiendo tratamiento protocolizado de forma ambulatoria (enzimas pancreáticas, dieta libre con ingesta de grasas no inferior a 4 gr/Kg.peso/día, vitaminas liposolubles y fisioterapia respiratoria). Tras informar a los pacientes y/o padres del objetivo del ensayo y obtener su consentimiento, se les instruyó sobre la dieta a seguir, dosificación de los fármacos, valoración de la sintomatología digestiva, observación de las características de las deposiciones y forma de recogida de las mismas.

El estudio duró diecisiete días, dividido en tres periodos, y la metódica fue la siguiente: durante los días 1° a 3° no se administraron extractos pancreáticos, utilizándose este periodo como control (período «en blanco»); desde el 4° al 10° día, ambos inclusive, se administró Pancrease® o Kreon®, randomizadamente, y del día 11° al 17°, ambos inclusive, se cruzó la medicación. La dosis media utilizada, igual para ambos fármacos, fue de  $9 \pm 2,73$  cápsulas/día).

En cada uno de los tres periodos, para valorar la eficacia del fármaco, se determinó el peso total de heces de 24 horas y su contenido en grasas totales y neutras, ácidos grasos, nitrógeno y quimiotripsina (métodos de Van de Kamer y Kjendahl) (7). Para valorar la seguridad y tolerancia del fármaco se observó el número de deposiciones/día, consistencia y características organolépticas de las mismas y la aparición de sintomatología secundaria indeseable. Al final de ensayo, y con el fin de hacer una evaluación subjetiva sobre la sintomatología digestiva (náuseas,

\* Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

\*\* Servicio de Bioquímica. Hospital «Miguel Servet». Zaragoza.

\*\*\* Servicio de Pediatría. Sección de Gastroenterología Infantil. «Hospital Miguel Servet», Zaragoza.

\*\*\*\* Laboratorios Kalifarma S.A. Dpto. Médico.

flatulencia, dolor abdominal, etc.), a cada paciente y/o padres se les preguntó por la preferencia individual sobre el extracto pancreático.

La comparación de los resultados de los parámetros bioquímicos en los diferentes periodos se analizaron estadísticamente con los tests de la t de Student y Wilcoxon.

## Resultados

En tabla I se muestran los valores de los diversos parámetros bioquímicos analizados en heces de 24 horas durante los tres periodos. Existió diferencia estadísticamente significativa para todos los parámetros ( $p < 0,01$ ), entre el periodo «en blanco» respecto a los periodos en que se administró tratamiento enzimático.

TABLA I

Parámetros bioquímicos en heces de 24 horas

	PERIODO "EN BLANCO"	PERIODO PANCREASE®	PERIODO KREON®
	X ± DS	X ± DS	X ± DS
Peso total heces gr/24h.	342,25 ± 260,87	161,84 ± 94,77	158,18 ± 97,98
Grasas totales gr/24h.	13,43 ± 7,38	4,71 ± 1,88	4,91 ± 2,61
Grasas neutras gr/24h.	2,46 ± 2,12	0,70 ± 0,49	0,75 ± 0,91
Acidos grasos gr/24h.	11,05 ± 5,89	4,00 ± 1,81	4,03 ± 2,61
Nitrógeno gr/24h.	4,14 ± 2,29	1,93 ± 0,92	1,73 ± 1,19
Quimiotripsina U.I./24h.	2,43 ± 3,54	10,31 ± 7,05	20,35 ± 20,21

El comportamiento de los dos tratamientos enzimáticos fue similar en su eficacia global. Sin embargo, uno de los parámetros estudiados, quimiotripsina fecal, se normalizó en el 50% de los pacientes tratados con Kreon® de forma estadísticamente significativa frente al otro preparado, Pancrease®.

En figura 1 se observan las variaciones de la media de grasa total en heces de 24 horas en las fases de control y de tratamiento. A pesar de no existir diferencias estadísticas en los resultados logrados para los preparados, un mayor número de pacientes, el 62,5%, presentaban menor cantidad de grasas totales con Kreon®.

Al estudiar la grasa fecal en sus dos componentes básicos, grasas neutras y ácidos grasos, no se observaron diferencias significativas entre los dos preparados, pero once pacientes, el 68,75%, presentaron pérdidas menores con Kreon®, lo que supone una mejor absorción.

La eliminación de nitrógeno fue también similar para ambos preparados y significativamente superior al periodo basal, con una media de 1,93 gr/24h. para Pancrease® y de 1,73 gr/24h para Kreon®.

Las determinaciones de quimiotripsina fecal (figura 2) mostraron una diferencia significativa a favor de Kreon®, no sólo frente al periodo de control, sino también frente al periodo de Pancrease® ( $p < 0,01$ ), normalizándose en un 50% de los casos.

La recolección de datos sobre tolerancia y seguridad clínica, mostró un excelente comportamiento para ambos preparados enzimáticos, no apareciendo efectos secundarios indeseables, corrigiéndose la sintomatología digestiva y las alteraciones

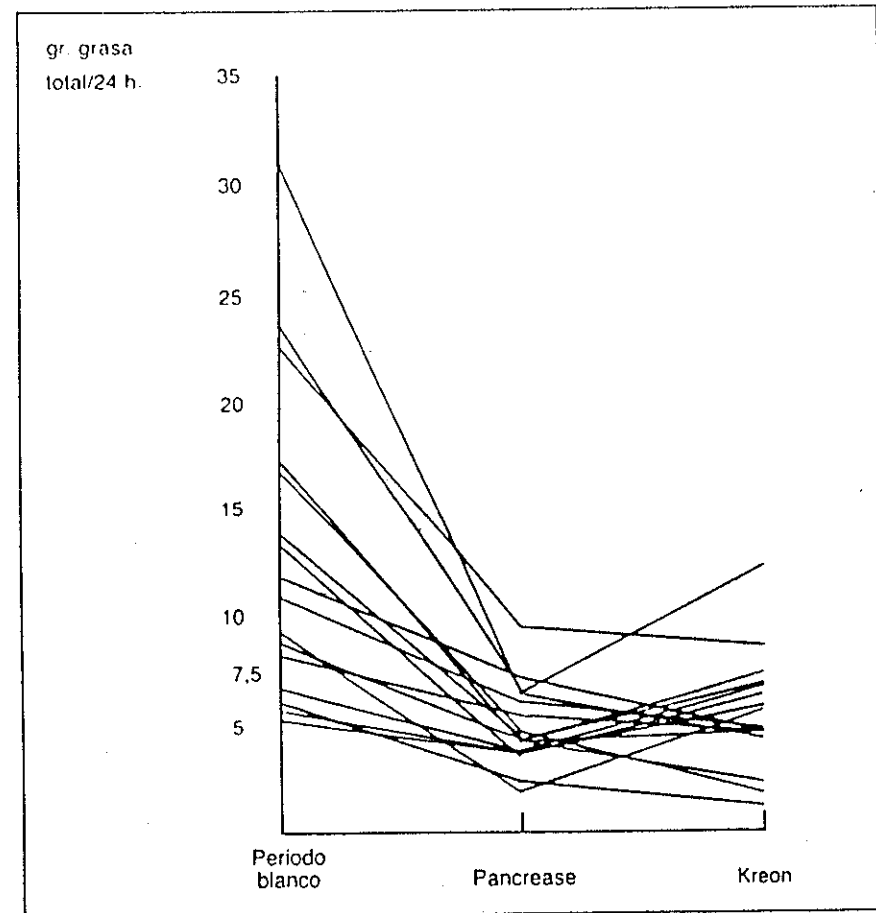


Fig. 1.- Grasa total en heces de 24 horas ( $\bar{X}$ ), de cada uno de los pacientes durante los tres periodos del ensayo.

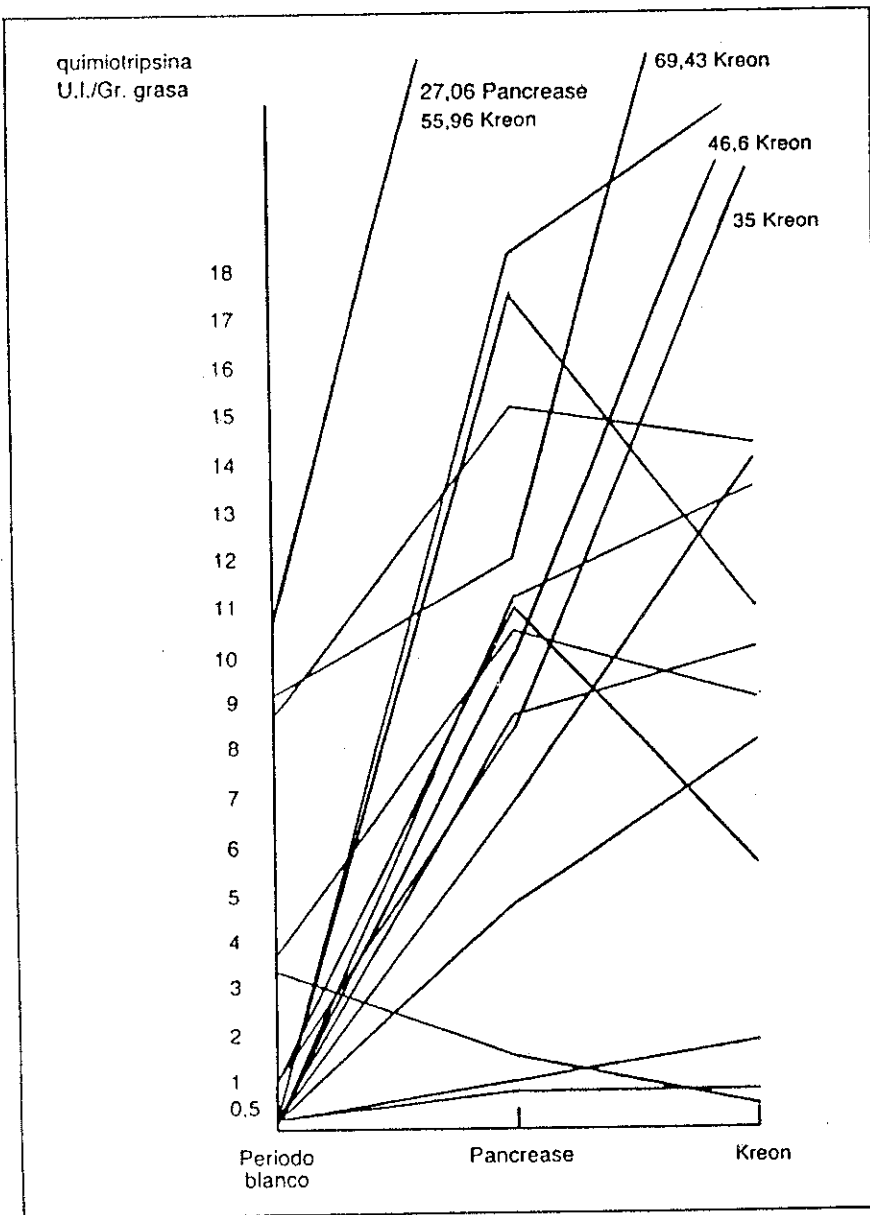


Fig. 2.- Quimiotripsina en heces de 24 horas ( $\bar{X}$ ), de cada uno de los pacientes durante los tres periodos del ensayo.

del número y consistencia de las deposiciones que surgieron durante el período «en blanco».

La encuesta realizada sobre la preferencia de los niños y/o padres por uno de los preparados, en base a la desaparición de síntomas digestivos subjetivos, mostró una preferencia del 50% en la toma de Kreon®. El resto, no tuvo preferencia por uno u otro preparado.

### Discusión

Los pacientes afectados de insuficiencia pancreática exocrina no suelen presentar esteatorrea y azotorrea hasta que la secreción de lipasa y tripsina es inferior al 10% del normal, criterio que cumplen la mayoría de los pacientes con fibrosis quística (8). En estos pacientes, la cuantificación de esteatorrea y azotorrea suele servir como indicador de las modificaciones a realizar en la dieta y en la dosificación de los fermentos pancreáticos (9).

Las ventajas que presentan los enzimas pancreáticos en microesferas recubiertas respecto a los preparados «convencionales» son que la dosis requerida es menor, se reduce la ingesta de nucleoproteínas (ácido úrico), se liberaliza la ingesta de grasas y se controla mejor la sintomatología digestiva.

Para evaluar su eficacia, además de cuantificar la esteatorrea, que disminuye o se normaliza, se valoran como positivos una serie de parámetros clínicos como son el incremento ponderal, la normalización de la frecuencia, olor y consistencia de las deposiciones, la mejoría de signos de deficiencia nutricional y la disminución o desaparición de síntomas digestivos (flatulencia, prolapso rectal, etc.).

En nuestro estudio, al igual que en otros realizados por otros autores (10-12), se confirman los beneficios de la administración de pancreatina en forma de microesferas recubiertas, ya que los parámetros clínicos y los bioquímicos analizados en heces objetivan una mejor digestión y absorción de proteínas y grasas, llegando la esteatorrea y azotorrea a cifras normales.

Ante la similar eficacia de los preparados enzimáticos utilizados en el presente ensayo clínico, excepto en algunos parámetros puntuales como la mayor disponibilidad de quimiotripsina con Kreon®, en la práctica clínica optamos por dejar prevalecer la opinión subjetiva del paciente en la elección de uno u otro fármaco.

### BIBLIOGRAFIA

1. LEGBROS D: Actualités sur la mucoviscidose. «Ann Pediatric». 1983; 30: 739-745.
2. LAZARO A, TOSAO A, SARRIA A, OLIVAN G, ADIEGO MI, BUENO M: Acidos grasos plasmáticos en niños con fibrosis quística. «An Esp Pediatr» (en prensa).
3. SARRIA A, OLIVAN G, LAZARO A, FLETA J, TOSAO A, ESCANERO JF, ELOSEGUI LM, BUENO M: Evaluación del estado nutricional-inflamatorio en niños afectados de fibrosis quística. «An Esp Pediatr», 1989; 30: 447-450.
4. GILLY R, BELLON G: Mucoviscidose (maladie fibro-kystique du pancreas). «Encycl Méd Chir (Paris-France)», Pédiatrie, 4060 p<sup>10</sup>, 1-1988, 12p.
5. NASSIF EG, YOUNOSZAI MK, WEINBERGER M: Comparative effects of antacids, enteric coating and bile salts on the efficacy of oral pancreatic enzyme therapy in cystic fibrosis. «J Pediatr», 1981; 98: 320-323.

6. GOW R, FRANCIS P, BRADBEAR R: Comparative study of varying regimens to improve steatorrhoea and creatorrhoea in cystic fibrosis: effectiveness of an enteric-coated preparation with and without antacids and cimetidine. «Lancet», 1981; 14: 1071-1074.
7. VAN DE KAMER JH, TEN BOKKEL H, WEYERS HA: Rapid method for the determination of fat in the heces. «J Biol Chem», 1949; 177: 347-350.
8. DI MAGNO E, GO V, SUMMERSKILL W: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. «N Engl J Med», 1973; 288: 813-815. ;
9. RAMOS M, ROS L, PELLICENA I: Comparación de las determinaciones de azotorrea y esteatorrea en la fibrosis quística de páncreas. «An Esp Pediatr», 1988; 28: 105-107.
10. BEVERLY DW, KELLEHER J, MAC DONALD A, LITTLEWOOD JM, ROBINSON T: Comparación entre cuatro diferentes extractos pancreáticos en la absorción de grasa en pacientes con fibrosis quística. «14th Annual Meeting of the European Working Group for Cystic Fibrosis», Budapest 1988.
11. STEAD RJ, SKYPALA I, HODSON ME, BATTEN JC: Reducción de la esteatorrea en fibrosis quística usando microesferas de pancreatina con protección entérica comparada con una preparación de pancreatina standard. «14th Annual Meeting of the European Working Group for Cystic Fibrosis», Budapest 1988.
12. VYAS H, MATTHEW D, MILLA P: Comparación a doble ciego entre microesferas con protección entérica y tabletas de enzimas pancreáticos con protección entérica. «14th Annual Meeting of the European Working Group for Cystic Fibrosis», Budapest 1988.