

# Pruebas de función exocrina pancreática

SALVADOR NAVARRO Y ANA C. ADET

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.



Áxel Oliveres

## Puntos clave

- La prueba de la secretina-ceruleína es la técnica de referencia para el estudio de la función exocrina pancreática. Pone en evidencia estadios iniciales de disfunción pancreática exocrina, lo que permite elaborar el diagnóstico de pancreatitis crónica aunque no se observen alteraciones morfológicas mediante técnicas de imagen.
- La elastasa fecal no se degrada durante el tránsito intestinal ni se ve influenciada por la administración de suplementos enzimáticos, lo que la convierte en una técnica ideal para evaluar la función exocrina pancreática sin tener que interrumpir el tratamiento.
- La detección de la grasa fecal traduce el estado más evolucionado de insuficiencia pancreática exocrina y permite evaluar la respuesta al tratamiento con suplementos enzimáticos.
- La prueba de pancreolaúril en suero, aunque es más cara que la prueba en orina, mejora la sensibilidad de ésta y consigue elevarla a un 75% en los estadios iniciales y hasta un 100% en la enfermedad moderada y grave.
- La prueba del aliento con C<sup>13</sup>-triglicéridos tiene como inconveniente que tiene muy poca sensibilidad en la insuficiencia pancreática leve, pero la sensibilidad es alta para los estadios graves y es un método cómodo y de rápida realización.

En enfermedades pancreáticas, como los tumores, la pancreatitis crónica, la fibrosis quística y, en ocasiones, después de pancreatitis agudas necrohemorrágicas, pueden observarse cuadros de mala digestión alimentaria por déficit de la función exocrina pancreática. El conocimiento del grado de deterioro de la actividad enzimática pancreática se puede evidenciar a través de las pruebas de la función exocrina. Con este fin se han aplicado más de 20 técnicas diferentes<sup>1</sup>; sin embargo, sólo unas pocas siguen considerándose de utilidad. Pueden clasificarse en 2 grupos: *a*) pruebas directas, cuando se cuantifican las enzimas pancreáticas contenidas en jugo duodenal, sangre o heces, y *b*) pruebas indirectas, las que miden el efecto de una inadecuada digestión de determinados sustratos por parte de las enzimas pancreáticas (tabla 1). En este artículo se revisan únicamente los métodos que se considera que mantienen un interés práctico para el estudio de la reserva funcional exocrina pancreática. Es importante conocer en qué situaciones es necesario indicar la realización de estas pruebas y, también, qué objetivos se persiguen. Éstas deben solicitarse en el caso de pacientes con dolor abdominal crónico o recidivante (especialmente si tiene antecedentes de consumo exagerado de alcohol), en casos de diarrea crónica (particularmente si es de aspecto esteatorreico), cuando existe una pérdida de peso no justificada y si se ha observado una alteración de la morfología del páncreas mediante técnicas de imagen. Los objetivos que se persiguen al practicarlas es contribuir al diagnóstico del paciente, ayudar a conocer el grado de reserva funcional pancreática, precisar si el enfermo requiere tratamiento sustitutivo con suplementos de enzimas pancreáticas por vía oral y, finalmente, valorar la respuesta al tratamiento.

**Tabla 1.** Pruebas más utilizadas para el estudio de la función exocrina pancreática

<b>Pruebas directas</b>
Prueba de la secretina
Prueba de la secretina-ceruleína*
Prueba de Lundh
Tripsina sérica
Cuantificación de enzimas pancreáticas en heces
- Elastasa fecal*
- Quimotripsina fecal
Prueba del consumo de aminoácidos
<b>Pruebas indirectas</b>
Prueba del BT-PABA (comercialmente no disponible)
Prueba del dilaurato de fluoresceína (pancreolauril)*
Prueba del aliento con isótopos estables
- C <sup>13</sup> -trioleína
- C <sup>13</sup> -triglicéridos mixtos
Cuantificación de la grasa fecal (Van de Kamer, NIRA)*

\*Métodos utilizados con mayor frecuencia.

## PRUEBA DE LA SECRETINA-CERULEÍNA

Se trata de una prueba de estimulación directa sobre el páncreas y que requiere la intubación duodenal del paciente. Su objetivo es ofrecer información sobre el estado funcional del páncreas exocrino y permite discernir entre insuficiencia pancreática exocrina leve, moderada y grave.

### Contraindicaciones

Alergia a las sustancias que deben inyectarse (secretina y ceruleína).

### Método

El paciente debe mantenerse en ayunas desde 10 horas antes de iniciar la prueba. Bajo control fluoroscópico se colocará una sonda de doble luz, de forma que su extremo distal quede situado en el ángulo de Treitz y el proximal en el estómago. Se aplicará una presión de succión uniforme por ambas luces, con el fin de que no se mezclen la secreción gástrica y la duodenal. También se ha utilizado el polietilenglicol o la <sup>57</sup>Co-vitamina B<sub>12</sub> para evaluar las pérdidas duodenales de la secreción pancreática. Una tasa de recuperación de estas sustancias en el aspirado duodenal superior al 85% es suficiente para considerar la técnica correcta.

Seguidamente se administran, por vía intravenosa, secretina (1 U/kg) y ceruleína (120 ng/kg) (en dosis única o en perfusión continua). La secretina estimula la secreción de agua y bicarbonato y la ceruleína consigue una secreción rica en enzimas pancreáticas. La secreción pancreática basal se recolecta, durante 20 minutos, en un recipiente refrigerado que contenga antiproteasas para evitar la degradación de las enzimas, y en el período postestimulación durante 80 minutos, a intervalos de 10 minutos.

En el jugo duodenal obtenido se cuantifica el volumen, la concentración de bicarbonato y la actividad de las diferentes enzimas, especialmente lipasa, tripsina y quimotripsina.

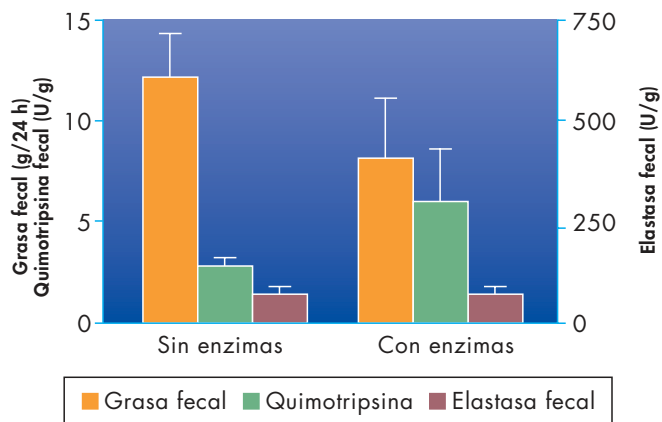
### Inconvenientes

El mayor problema técnico es prevenir la contaminación de la secreción pancreática con el jugo gástrico y la pérdida del contenido duodenal hacia el yeyuno o por reflujo al estómago. Se trata de una prueba molesta para el paciente, ya que requiere de intubación duodenal, requiere mucho tiempo del personal técnico y es económicamente costosa. Los valores no están estandarizados, por lo que cada centro debe determinar los suyos.

### Comentarios

La prueba de la secretina-ceruleína se considera la más sensible y específica para valorar la función pancreática y se utiliza como referencia para valorar el rendimiento del resto de pruebas funcionales pancreáticas. Permite el diagnóstico de insuficiencia pancreática en fases iniciales<sup>2</sup>. En éstas los valores de bicarbonato y lipasa son los primeros en modificarse.

Esta prueba también puede realizarse utilizando únicamente la secretina como hormona estimuladora de la secreción pancreática, pero en estos casos sólo puede determinarse la cantidad de bicarbonato en el jugo duodenal, lo que hace que el conocimiento de la función exocrina no sea tan completo.



**Figura 1.** Valoración de la función exocrina pancreática según la técnica empleada y según se realice o no tratamiento con enzimas pancreáticas.

## ELASTASA FECAL

La elastasa 1 es una enzima específicamente segregada por el páncreas y que se degrada escasamente durante su tránsito intestinal.

### Contraindicaciones

No existen.

### Método

Sólo requiere la recogida de una única muestra de heces. La valoración del contenido fecal de elastasa se realiza mediante enzimoanálisis, utilizando anticuerpos monoclonales específicos (kit comercial ELISA) que mide la cantidad de enzima específica humana, por lo que no existen interferencias con los preparados exógenos de procedencia animal y no requiere la interrupción del tratamiento. Se consideran valores normales los superiores a 200 mg/g de heces.

### Comentarios

La determinación de la elastasa fecal no se ve influenciada por los tratamientos de la insuficiencia pancreática exocrina mediante suplementos de enzimas por vía oral. Es muy útil en niños pequeños, con sospecha de fibrosis quística, que no controlan esfínteres<sup>3,4</sup>. La determinación conjunta de elastasa y quimotripsina fecal en enfermos tratados con suplementos enzimáticos permite seguir la evolución de la disfunción pancreática y conocer el grado de cumplimiento del tratamiento (fig. 1). Aunque no mide estadios iniciales de insuficiencia pancreática exocrina, su eficacia es superior a la de la quimotripsina fecal, ya que su sensibilidad es del 100% en la insuficiencia moderada y grave, y su especificidad es del 90%<sup>5</sup>.

## QUIMOTRIPSINA FECAL

La quimotripsina es una enzima inespecífica que sufre una degradación de su actividad durante el tránsito intestinal.

### Contraindicaciones

No existen.

### Preparación

El paciente debe seguir una dieta estandarizada durante los 5 días que preceden a la prueba. No debe ingerir fármacos que influyan sobre la secreción pancreática, el tránsito intestinal o que contengan enzimas.

### Método

Durante los 3 últimos días de la dieta se recoge una muestra de heces. La cuantificación de la quimotripsina fecal se realiza mediante un método colorimétrico comercializado. La medida de la concentración de quimotripsina en una pequeña muestra de heces es tan sensible como la determinación en heces de 24 horas. Se consideran patológicos los valores inferiores a 3 U/g de heces, dudosos entre 3 y 6 U/g y normales los superiores a 6 U/g de heces. Estos valores se obtienen cuando la determinación se realiza a 25 °C, pero si la temperatura de trabajo es de 37 °C los valores de normalidad se sitúan entre 6 y 13 U/g.

### Comentarios

Los valores de quimotripsina fecal se ven modificados por el tratamiento con suplementos enzimáticos (tabla 1) y por la degradación que sufre la enzima en su tránsito intestinal. La existencia de ictericia obstructiva, gastrectomía, malnutrición-mala absorción y la alteración de la flora intestinal pueden provocar falsos positivos<sup>6</sup>, aunque esta posibilidad no es frecuente, pero la de falsos negativos es muy alta (oscila entre el 30 y el 40%)<sup>7</sup>.

## PRUEBA DEL DILAURATO DE FLUORESCÉINA (PANCREOLAURIL)

Se trata de un método que consiste en la administración oral de un sustrato, junto con una comida de prueba, que es hidrolizado en la luz intestinal por las enzimas pancreáticas. Los metabolitos resultantes son absorbidos por el intestino y su concentración puede ser cuantificada en suero o en orina. La cantidad de sustrato recuperado es un índice de la función exocrina pancreática.

### Contraindicaciones

No existen.

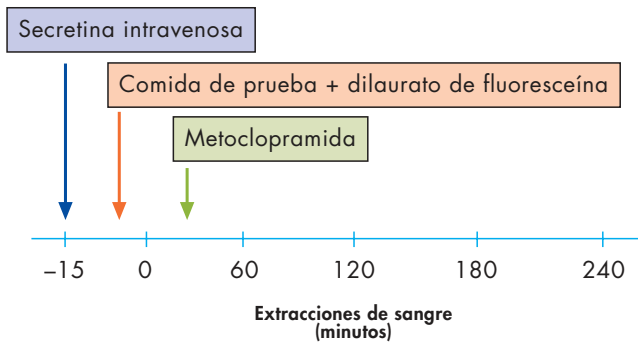
### Preparación

El paciente debe suspender el tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas desde 48 horas antes y permanecer en ayunas durante 10 horas.

### Métodos

Deben considerarse 2 variantes de la técnica: la prueba clásica en orina y la prueba optimizada en suero.

- *Prueba clásica en orina.* El sustrato, dilaurato de fluoresceína, se administra por vía oral junto con un desayuno estandarizado. Este sustrato es hidrolizado en la luz intestinal por una colesteroles-ter-hidrolasa pancreática. Se libera fluoresceína sódica que es absorbida por el intestino y se puede cuantificar en suero o en orina. Al día siguiente se repite la prueba, pero en este caso se administra únicamente fluoresceína sódica, que no



**Figura 2.** Metodología de la prueba del pancreolauril optimizado en suero.

requiere ser digerida, lo que permite evaluar los factores no pancreáticos que pueden afectar el resultado de la prueba (absorción intestinal y función renal). La cuantificación de fluoresceína se realiza mediante un método colorimétrico leyendo la extinción óptica a 492 nm frente a agua. Se calcula el porcentaje de eliminación urinaria de fluoresceína de la relación de los resultados de los 2 días de la prueba. Los valores superiores al 30% se consideran normales y los inferiores al 20%, de insuficiencia pancreática exocrina. Los valores de entre el 20 y el 30% se consideran dudosos y obligan a repetir la prueba; en caso de que se obtengan los mismos valores se considera patológica.

- **Prueba optimizada en suero.** Consiste en la inyección intravenosa de secretina, 15 minutos antes de la administración del sustrato y de la comida de prueba; a continuación se extrae una muestra de sangre basal. De esta forma se elimina la secreción pancreática retenida durante la noche y se valora únicamente la secreción que el páncreas es capaz de secretar después de la comida de prueba. De este modo se elimina una fuente de error y se detectan insuficiencias pancreáticas exocrinas en fases menos evolucionadas. Después de la administración de la comida de prueba y el sustrato se inyecta metoclopramida, para eliminar la variable del vaciado gástrico (fig. 2). A continuación se extraen muestras de sangre cada hora, hasta 4 horas. Los valores de concentración sérica de fluoresceína superiores a 4,5 mg/l se consideran normales. Valores entre 2,5 y 4,5 mg/l se consideran de insuficiencia pancreática leve o moderada y valores inferiores a 2,5 mg/l de insuficiencia grave.

#### Inconvenientes

Esta técnica se ve limitada por cualquier factor que interfiera con la digestión y absorción intestinal, ya que se trata de una prueba de evaluación de la digestión. Así, un vaciamiento gástrico muy alterado, una disminución de la secreción de ácidos biliares o un trastorno de la absorción intestinal puede afectar la eficacia de esta prueba.

#### Comentarios

La prueba del pancreolauril en orina tiene una sensibilidad media de un 70%<sup>8</sup>. Este valor es sólo del 52% en los estadios iniciales de insuficiencia pancreática exocrina, pero si se utiliza la prueba optimizada puede alcanzar un 75% en los estadios iniciales y hasta un 100% en la enfermedad moderada o grave<sup>9</sup>.

## PRUEBA DEL ALIENTO CON C<sup>13</sup>-TRIGLICÉRIDOS

El método consiste en administrar triglicéridos marcados con C<sup>13</sup> (<sup>13</sup>C-MTG) que son digeridos por la lipasa pancreática y posteriormente absorbidos y metabolizados. Finalmente, el C<sup>13</sup> es incorporado en forma de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> y eliminado a través del aire espirado. El porcentaje de recuperación de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> espirado mide el grado de función pancreática y se ha relacionado con el grado de esteatorrea<sup>10</sup>.

#### Contraindicaciones

No existen.

#### Preparación

Paciente en ayunas de 10 horas, sin haber fumado desde 24 horas antes.

#### Método

Se solicita al paciente que sople, a través de una cánula, en un tubo de 10 ml preparado al respecto para recoger el último aire espirado. Se administran 10 mg de metoclopramida por vía oral y 20 minutos después, una comida de prueba con un contenido de 16 g de grasa, en la que se incluyen 250 mg de sustrato marcado. Posteriormente, cada 15 minutos después de la comida y durante 6 horas, se recogen muestras de aire espirado en tubos de 10 ml. Las muestras de aire espirado son analizadas mediante espectrometría de masas para la cuantificación del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>. Se consideran resultados de la prueba el valor máximo de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en aire espirado (pico) y el área bajo la curva durante las 6 horas de la prueba.

#### Comentarios

Se trata de un método rápido y cómodo, con una muy buena sensibilidad para identificar insuficiencia pancreática exocrina grave, pero tiene como inconveniente que tiene una sensibilidad limitada en la insuficiencia leve<sup>11</sup>.

## CUANTIFICACIÓN DE LA GRASA FECAL (VAN DE KAMER-NIRA)

La determinación de la grasa fecal es la prueba definitiva para evaluar la presencia de esteatorrea; sin embargo, no es específica de la patología pancreática, ya que no puede diferenciarse de esteatorreas de cualquier origen intestinal.

#### Contraindicaciones

No existen.

#### Preparación

El paciente debe realizar una dieta estándar con una sobrecarga de 100 g de grasa al día, durante 5 días. Debe suspenderse la administración de suplementos enzimáticos.

#### Métodos

Deben destacarse el método clásico de Van de Kamer y otro de más reciente introducción, el método de NIRA.

- **Método de Van de Kamer.** Deben recogerse las heces de 72 horas, durante los 3 últimos días en los que el paciente realiza la

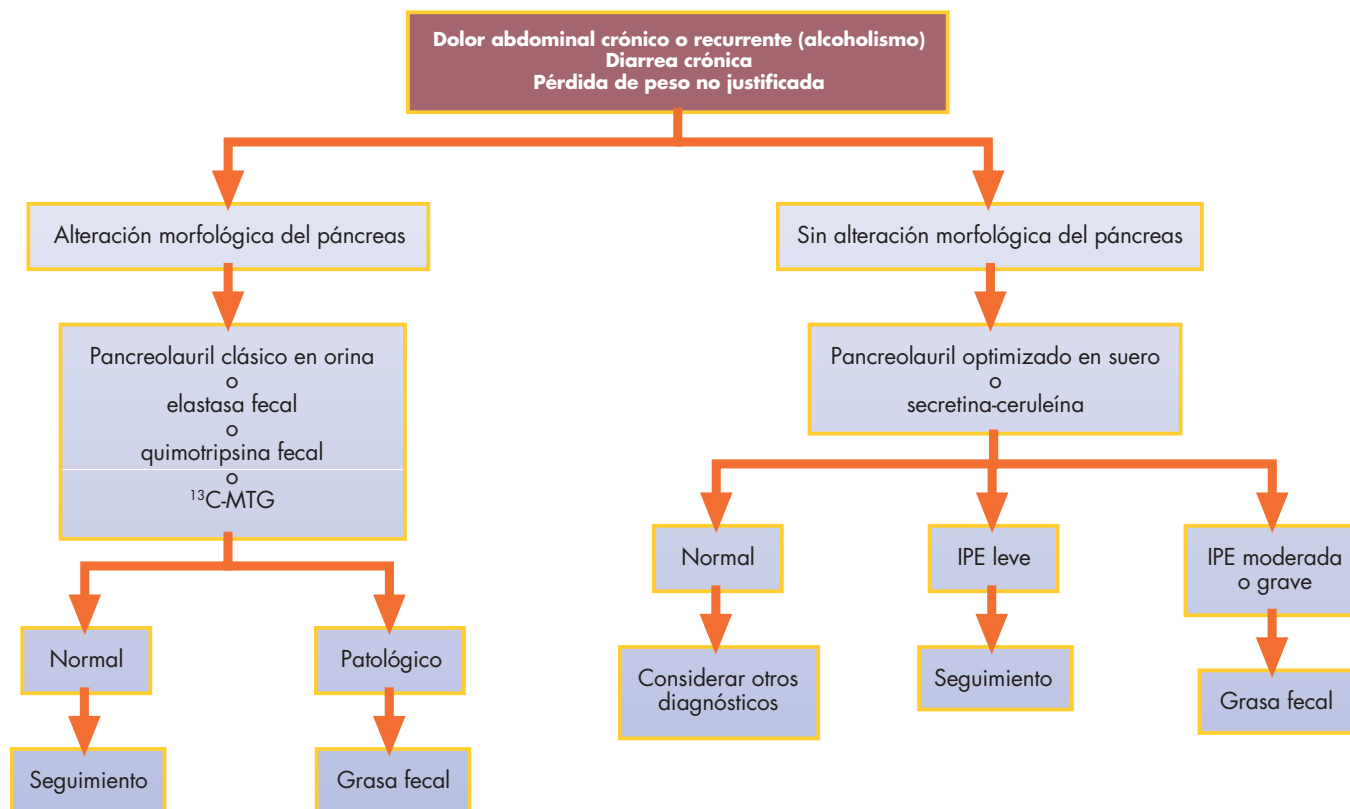


Figura 3. Algoritmo para el estudio de la función exocrina pancreática. IPE: insuficiencia pancreática exocrina.

sobrecarga grasa. Las heces de los 3 días deben ser homogeneizadas antes de la extracción de la alícuota en la que se va a realizar la determinación. Mediante ebullición a reflujo con hidróxido potásico alcohólico y alcohol amílico se obtienen jabones. Éstos se enfrían para convertirlos de nuevo en ácidos gra-

dos que se extraen con éter de petróleo, se seca, se fija con alcohol neutro, se añade azul de timol y se titula con hidróxido sódico. Los valores superiores a 6 g/día de grasa se consideran propios de esteatorrea<sup>12,13</sup>.

Tabla 2. Clasificación de la función exocrina pancreática según la prueba de la secretina-ceruleína

<b>Normal</b>	Secreción normal de bicarbonato y enzimas
<b>Insuficiencia leve</b>	Secreción de bicarbonato y enzimas igual o inferior al 75% del límite inferior de la normalidad
<b>Insuficiencia moderada</b>	Secreción de bicarbonato y enzimas entre el 30 y el 75% del límite inferior de la normalidad
<b>Insuficiencia grave</b>	Secreción de bicarbonato y enzimas menor del 30% del límite inferior de la normalidad

- **Método de NIRA (espectroscopia por infrarrojo cercano)**. En esta técnica es suficiente recoger una muestra de heces de 24 horas y, sin previa homogeneización, se separan 3 fracciones de 3 zonas distintas de la muestra. Se colocan en el fondo de placas de Petri, procurando que ocupen todo el fondo, ya que el barrido con el haz de luz a distintas longitudes de onda se realiza a este nivel. La energía reflejada por la muestra es registrada y analizada por un microprocesador. La concentración de grasa se calcula con un análisis de regresión multilinear generado por ordenador.

#### Comentarios

Las ventajas del método de NIRA son diversas: *a)* se prescinde del procesamiento previo de las heces, *b)* no es necesario el uso de reactivos químicos, *c)* el tiempo de análisis no suele superar 1 minuto y *c)* tiene una correlación con la prueba de Van de Kamer superior al 0,9. Los principales inconvenientes son que es necesario realizar una curva de calibración propia previamente a cada determinación y que, en caso de diarreas con elevado contenido acuoso, puede inhabilitar la técnica<sup>14</sup>.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de enfermedad pancreática viene dado, por un lado, por la observación de alteraciones morfológicas de la glándula mediante técnicas de imagen y, por otro, por el conocimiento del estado funcional exocrino. En la mayoría de ocasiones, las técnicas de imagen consiguen identificar lesiones morfológicas que permiten este diagnóstico. En esta situación deben realizarse pruebas de función exocrina pancreática para valorar si el paciente presenta déficit secretor y es tributario de tratamiento con suplementos de enzimas pancreáticas por vía oral, con el fin de mejorar su estado nutricional y controlar la posible esteatorrea. Para conocer el grado de esteatorrea, es suficiente la cuantificación del contenido de grasa fecal mediante la técnica de Van de Kamer o de NIRA. Esto es útil en los pacientes afectados de pancreatitis crónica, fibrosis quística o tumores pancreáticos, los que han presentado amplias resecciones pancreáticas o pancreatitis agudas con necrosis extensas. La repetición de esta técnica mientras se realiza el tratamiento sustitutivo aportará información sobre la eficacia del tratamiento, ya que se puede comprobar una reducción del valor de esteatorrea basal. Si se desea conocer si la función exocrina pancreática ha empeorado durante la evolución de la enfermedad, sin necesidad de interrumpir el tratamiento enzimático, deberá llevarse a cabo la determinación de la elastasa fecal (fig. 1). En los casos en que no se evidencia esteatorrea, la realización de otras técnicas indirectas de función exocrina suele ser suficiente para saber si existe insuficiencia exocrina moderada (tabla 1).

Otras veces, las técnicas de imagen no permiten identificar alteraciones morfológicas que orienten hacia una determinada entidad nosológica y la objetivación de un déficit de la función exocrina puede ayudar a confirmar la sospecha clínica de enfermedad pancreática, fundamentalmente pancreatitis crónica y fibrosis quística. En estos casos, la

realización de pruebas indirectas tiene poco rendimiento, como se ha comentado al exponer las diferentes técnicas para el estudio funcional. Ante esta situación, el método que puede ser útil es la realización de una prueba de secretina-eruleína, ya que es capaz de detectar insuficiencia pancreática en su estadio más incipiente; por otro lado, los falsos positivos que genera son tan sólo del 5%<sup>15</sup> y se han descrito en casos de diabetes, gastrectomías con anastomosis tipo Billroth II, enfermedad celíaca, cirrosis hepática y en pacientes en fase de recuperación de una pancreatitis aguda grave<sup>16</sup>.

Mediante esta técnica es posible identificar a pacientes con insuficiencia pancreática exocrina leve, moderada y grave (tabla 2). En determinadas situaciones en las que no esté disponible esta técnica puede sustituirse por la del pancreolauril optimizado en suero, que también permite identificar insuficiencias pancreáticas leves. Sin embargo, con las pruebas indirectas (elastasa y quimotripsina fecales, prueba del pancreolauril en orina y técnicas del aliento con isótopos estables) sólo se puede identificar a pacientes con insuficiencia moderada y grave. Finalmente, con la cuantificación de grasa fecal (Van de Kamer y NIRA) únicamente es posible conocer las insuficiencias graves (esteatorrea); en este caso es cuando se sabe a ciencia cierta que el paciente precisa tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas por vía oral para mejorar, por un lado, su estado nutricional y, por otro, la incomodidad de las heces esteatorreicas.

En los casos de insuficiencia pancreática moderada, que generalmente cursan sin esteatorrea, deberá valorarse si el paciente necesita mejorar su estado de nutrición, ya que el aporte de suplementos enzimáticos puede ser de ayuda en estos casos.

En la figura 3 se expone un algoritmo a seguir para el estudio de la función exocrina pancreática.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

- Boeck WG, Adler G, Gress TM. Pancreatic function tests: when to choose, what to use. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:95-100.
- Lankisch PG, Andrén-Sandberg A. Standards for the diagnosis of chronic pancreatitis and for evaluation of treatment. *Int J Pancreatol* 1993;14:205-12.
- Löser C, Möllgaard A, Fölsch U. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-6.
- Phillips IJ, Rowe DJ, Dewar P, Connert GJ. Fecal elastase 1: a marker of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 1999;36:739-42.
- Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Digestion* 1994; 55:292-3.
- Stockbrugger RW, Ambrecht U, Müller E, Heusinger A. Determination of faecal chymotrypsin concentration and 72-hour faecal chymotrypsin output in the detection of pancreatic steatorrhea. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(Suppl 188):13-9.
- Dürr HR, Otte M, Forell MM, Bode JC. Fecal chymotrypsin: a study on its diagnostic value by comparison with the secretin-cholecystokinin test. *Digestion* 1978;17:404-9.
- Boyd JS, Cumming JGR, Cushieri A, Wood RAB, Worsmley KG. Prospective comparison of the fluorescein dilaurate test with the secretin-cholecystokinin test for pancreatic exocrine function. *J Clin Pathol* 1982;35:1240-3.
- Domínguez-Muñoz JE, Malfertheiner P. Optimized serum pancreolauril test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. *Clin Chem* 1998;44:869-75.
- Iglesias-García J, Vilariño M, Lourido MV, Tejada M, Arenas M, Domínguez-Muñoz JE. Optimizing the 13C-Mixed-Triglyceride breath test (13C-MTG) to say good-bye to the fecal fat quantification. *Pancreatology* 2001;1:375-6.
- Löser C, Brauer C, Aygen S, Hennemann O, Fölsch UR. Comparative clinical evaluation of the 13C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:327-34.
- Van de Kamer JH, Huinink HB, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177:347-55.
- Tomaszewski L. Rapid and accurate method for determination of total lipids in feces. *Clin Chem Acta* 1975;61:113-20.
- Ventrucci M, Cipolla A, Di Stefano M, Ubalducci GM, Middonna A, Roda E. Determination of fecal fat concentration by near infrared spectrometry for the screening of pancreatic steatorrhea. *Int J Pancreatol* 1998;23:17-23.
- Kitagawa M, Naruse S, Ishiguro H, Nakae Y, Kondo T, Hayakawa T. Evaluating exocrine function tests for diagnosing chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;15:402-8.
- Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:733-50.