

Determinación de la elastasa-1 fecal en el diagnóstico de la pancreatitis crónica

J. Martínez, R. Laveda, C. Trigo, J. Frasquet, J.M. Palazón y M. Pérez-Mateo

Sección de Gastroenterología. Servicio de Medicina Interna.
Servicio de Laboratorio. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El diagnóstico de pancreatitis crónica se basa en datos morfológicos y funcionales. Para la evaluación de la función exocrina, el test de secretina-colecistocinina constituye el patrón oro, pero resulta invasivo y se encuentra poco disponible. Recientemente, se ha investigado la posibilidad de que la determinación de la elastasa-1 fecal sea un test indirecto de la función pancreática.

OBJETIVO: Evaluar el valor diagnóstico de la elastasa-1 fecal en la pancreatitis crónica, comparándola con otros métodos indirectos de función pancreática, como el test de pancreolaúril en orina y la determinación de quimotripsina fecal. Para ello, analizamos los 3 métodos diagnósticos en 4 grupos de pacientes: grupo I (14 enfermos con pancreatitis crónica confirmada); grupo II (5 pacientes con episodios recurrentes de pancreatitis aguda etílica); grupo III (9 casos con diarrea de origen no pancreático); grupo IV (8 pacientes con otras enfermedades gastrointestinales).

RESULTADOS: Con respecto a los grupos control (grupos III y IV), los pacientes del grupo I y II presentaron concentraciones inferiores de elastasa-1 fecal (grupos I-II: 88 g/g; grupos III-IV: 635 g/g; $p < 0,0001$), quimotripsina fecal (4,3 y 29,3 U/g, respectivamente; $p < 0,0001$), y pancreolaúril (14 y 54%; respectivamente; $p < 0,001$). La sensibilidad para el diagnóstico de pancreatitis crónica confirmada (grupo I) fue del 85,6% para la elastasa-1 fecal y el test de pancreolaúril, y del 78,5% para la quimotripsina fecal. Sin embargo, para el grupo II, el test más sensible fue el pancreolaúril (80 frente a 60% para la quimotripsina y solamente 40% para la elastasa-1 fecal). Por otra parte, la elastasa-1 fecal alcanzó la mayor especificidad (94,1 frente a 88,2% para la quimotripsina fecal y 81,3% para el pancreolaúril).

CONCLUSIÓN: La determinación de la elastasa-1 fecal es un método indirecto eficaz en el diagnóstico de pacientes con

pancreatitis crónica avanzada. Sin embargo, no mejora la sensibilidad de otros métodos indirectos en estadios iniciales de dicha enfermedad. Su mayor ventaja es su elevada especificidad.

FECAL ELASTASE-1 DETERMINATION IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC PANCREATITIS

The diagnosis of chronic pancreatitis is based on morphological and functional data. To evaluate exocrine function, the secretin-cholecystokinin test is the gold standard but this is invasive and frequently unavailable. Recently, fecal elastase-1 determination has been investigated as an indirect test of pancreatic function.

OBJECTIVE: To evaluate the diagnostic value of fecal elastase-1 in chronic pancreatitis by comparing it with other indirect methods of evaluating pancreatic function such as the urine pancreolaúril test and fecal chymotrypsin determination. To do this, we analyzed the three diagnostic methods in four groups of patients: group I (14 patients with confirmed chronic pancreatitis); group II (5 patients with recurrent episodes of acute alcoholic pancreatitis); group III (9 patients with non-pancreatic diarrhea); group IV (8 patients with other gastrointestinal diseases).

RESULTS: Compared with the control groups (groups III and IV), patients in groups I and II presented lower levels of fecal elastase-1 (groups I-II: 88 mcg/g, groups III-IV: 635 mcg/g, $p < 0.0001$), fecal chymotrypsin (4.3 U/g and 29.3 U/g, respectively, $p < 0.0001$), and pancreolaúril (14% and 54%, respectively, $p < 0.001$). In the diagnosis of confirmed chronic pancreatitis (group I) the fecal elastase-1 and pancreolaúril tests showed a sensitivity of 85.6% and 78.5%, respectively. However, in group II, the most sensitive test was the pancreolaúril test (80% versus 60% for the chymotrypsin test and only 40% for the fecal elastase-1 test). In contrast, the fecal elastase-1 test showed the highest specificity (94.1% versus 88.2% for the fecal chymotrypsin test and 81.3% for the pancreolaúril test).

CONCLUSION: Fecal elastase-1 determination is an effective indirect method in the diagnosis of patients with advanced chronic pancreatitis. However, when the disease is in the

Correspondencia: Dr. J. Martínez Sempere.
Sección de Gastroenterología. Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante.
Correo electrónico: jmsempere@coma.es

Recibido el 24-10-2001; aceptado para su publicación el 30-01-2002.

early stages, its sensitivity is no greater than that of other indirect tests. The greatest advantage of this test is its high specificity.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica se caracteriza por el desarrollo de alteraciones morfológicas y funcionales del páncreas. La detección de estas alteraciones permite el diagnóstico de esta entidad, aunque éste suele establecerse en fases avanzadas. Estas alteraciones no siempre cursan de forma paralela, pudiendo existir pacientes sin deterioro de la función pancreática pero con importantes modificaciones estructurales y, aunque con menos frecuencia, casos con pocas manifestaciones morfológicas e importante disfunción pancreática¹.

Para valorar la función pancreática pueden utilizarse métodos directos o indirectos. Los primeros son más exactos y permiten establecer el diagnóstico de insuficiencia pancreática de forma más temprana. Sin embargo, estos métodos tienen la desventaja de ser invasivos (precisan la colocación de una sonda en el duodeno) y estar disponibles en pocos centros hospitalarios². Por su parte, los métodos indirectos son más sencillos de realizar, aunque no son tan exactos en la evaluación de la función pancreática³.

Los tests indirectos utilizados con más frecuencia son el test de pancreolauril (sérico o urinario) y la quimotripsina fecal. En la mayoría de los estudios en los que se ha investigado su valor en el diagnóstico de insuficiencia pancreática, el test de pancreolauril presenta como desventaja una baja especificidad⁴, mientras que la quimotripsina fecal aporta una baja sensibilidad. La quimotripsina, además, se inactiva en gran parte a lo largo de la luz intestinal y su concentración en las heces aumenta en pacientes que están en tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas⁵.

La elastasa-1 es una glucoproteína que, además de su función proteolítica, se combina con ácidos biliares y esteroides neutros para transportar colesterol y sus metabolitos a lo largo del tracto intestinal. Esta función es posible debido a su gran estabilidad durante su paso intestinal⁶. Gracias a esta estabilidad, la concentración de elastasa-1 en las heces es 5 veces mayor que la encontrada en el jugo pancreático⁷. Por otra parte, la concentración de elastasa-1 en las heces no se modifica por la administración oral de enzimas pancreáticas. Por todo ello, al menos desde un punto de vista teórico, la determinación de esta enzima en las heces parece ser el método indirecto ideal para establecer la función pancreática exocrina.

El objetivo de este estudio es evaluar el valor diagnóstico de la determinación en las heces de la elastasa-1 en pacientes con pancreatitis crónica y compararlo con otros métodos indirectos de valoración de la función pancreática exocrina, como el test de pancreolauril urinario y la quimotripsina fecal.

PACIENTES Y MÉTODO

Desde enero de 2000 hasta junio de 2001 se incluyeron en el estudio pacientes consecutivos que fueron clasificados en 4 grupos:

- Grupo I: pancreatitis crónica confirmada. Pacientes con pancreatitis crónica diagnosticada mediante la presencia de alguno de los siguientes criterios: existencia de calcificaciones pancreáticas en la radiografía simple de abdomen, ecografía abdominal o tomografía computarizada (TC); dilatación irregular del conducto pancreático principal en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangio-pancreato-resonancia magnética (CPRM); esteatorrea de origen pancreático (aumento en la grasa fecal en 24 h en ausencia de otras causas de esteatorrea e historia clínica compatible con pancreatitis crónica).
- Grupo II: sospecha de pancreatitis crónica. Pacientes con antecedentes de episodios recurrentes de pancreatitis aguda de origen etílico, que no cumplen ninguno de los criterios de inclusión del grupo I.
- Grupo III: diarrea crónica de origen no pancreático. Pacientes con deposiciones líquidas o de baja consistencia durante más de 4 semanas sin evidencia de enfermedad pancreática.
- Grupo IV: otras enfermedades gastrointestinales. Pacientes con enfermedades gastrointestinales que no cursan con diarrea.

En los grupos III y IV, los pacientes con antecedentes de ingestión alcohólica importante (> 80 g diarios) fueron excluidos. Ninguno de los pacientes de estos grupos tenía sintomatología que sugiriera una enfermedad pancreática. En el subgrupo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, ninguno presentaba autoanticuerpos (ANA, ASMA) ni hipergammaglobulinemia, y el páncreas tenía un aspecto normal en las pruebas de imagen (ecografía abdominal o tomografía computarizada).

En todos los pacientes se determinó la elastasa-1 fecal en una única muestra de heces mediante la utilización de un ELISA comercial (Schebo-Tech, Giessen, Alemania). Su concentración de normalidad está establecida por el fabricante en 200 g/g. También se analizó la quimotripsina fecal en una muestra de heces con la ayuda de un método colorimétrico comercial (Chymotrypsin, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Su punto de corte para establecer la normalidad es de 13 U/g para una temperatura de 37 °C. Finalmente, se realizó el test de pancreolauril en orina en 2 días consecutivos. En el primer día se administró dilaurato de fluoresceína junto con un desayuno estándar (50 g de pan, 20 g de mantequilla y una taza de té) para estimular el páncreas. Se recogió la orina de 24 h. Al día siguiente, el paciente sólo ingirió fluoresceína junto con el mismo desayuno y también se recogió la orina de ese día. En ambas muestras de orina se determinó la recuperación de fluoresceína (primer día T; test; segunda día C: control) que se expresó como relación T/C. Un cociente superior al 30% fue considerado como normal.

En los pacientes del grupo II, todas las determinaciones se realizaron en períodos asintomáticos.

Análisis estadístico

Para describir las variables estudiadas se utilizaron las medianas y los percentiles 25 y 75 en cada uno de los tests de función pancreática. Para la comparación entre grupos se utilizó el test de la U de Mann-Whitney, considerando las diferencias significativas cuando el valor de p fue inferior a 0,05. Además, para cada punto de corte elegido se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

RESULTADOS

Fueron incluidos en total 36 pacientes, 14 pertenecientes al grupo I, cinco al grupo II, nueve al grupo III y ocho al grupo IV. En la tabla I se expresan las características de la muestra. La etiología de la pancreatitis crónica en el grupo I fue alcohólica en 10 casos. En el grupo III, 6 pacientes padecían una enfermedad inflamatoria intestinal (cuatro con enfermedad de Crohn y dos con colitis ulcerosa). De los 8 pacientes del grupo IV, la mayoría fueron diagnosticados de dispepsia funcional. Cuatro pacientes del grupo I (28,6%) y uno del grupo III (11,1%) tenían esteatorrea. Todos los enfermos incluidos en el grupo I presentaban calcificaciones en la TC, y en los tres en que se realizó una CPRE, ésta reveló alteraciones tanto en el conducto pancreático principal como en los colaterales.

TABLA I. Características de los pacientes

	Sexo (V:M)	Edad (años)	Esteatorrea	Etiología
Grupo I (n = 14)	11:3	54,2 ± 17	4	10 alcohol; 4 idiopática
Grupo II (n = 5)	4:1	48,4 ± 26		5 alcohol
Grupo III (n = 9)	6:3	51,2 ± 16	1	6 EII; una poscolecistectomía; una colitis colágena; una funcional
Grupo IV (n = 8)	2:6	59,1 ± 14		7 dispepsia funcional; uno angiodisplasia de colon

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Fig. 1. Resultados del test de pancreolauril en los 4 grupos evaluados. Los valores se expresan en mediana y percentiles 25 y 75.

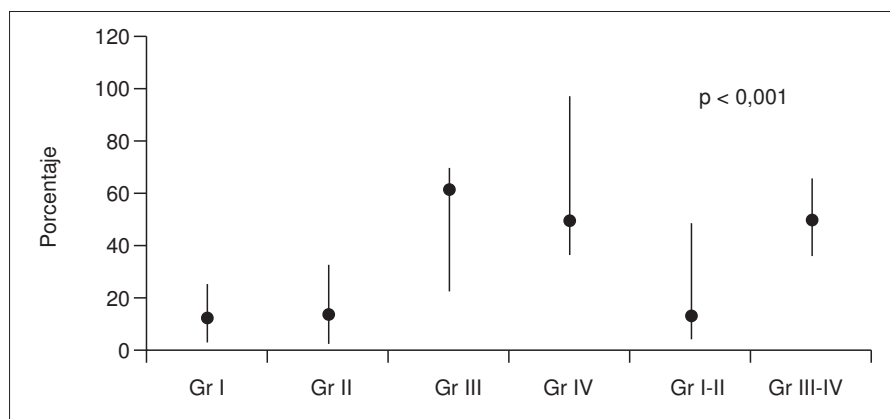
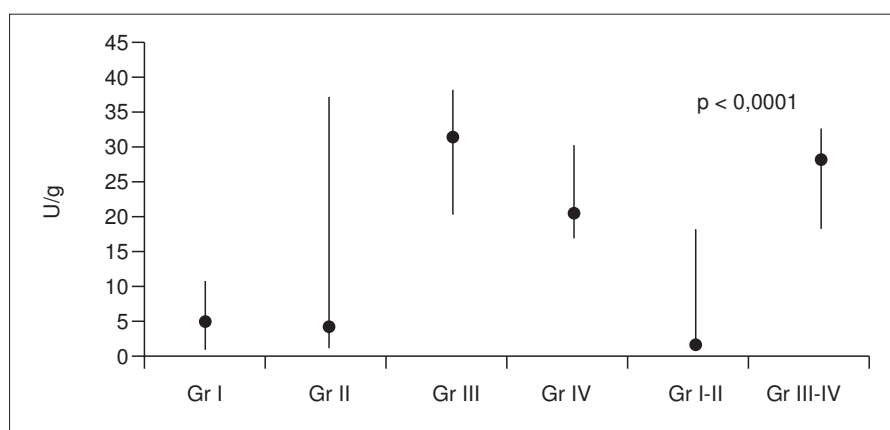


Fig. 2. Resultados de la quimotripsina fecal en los 4 grupos evaluados. Los valores se expresan en mediana y percentiles 25 y 75.



Los pacientes del grupo I y II presentaron, significativamente, concentraciones inferiores de pancreolauril urinario, quimotripsina fecal y elastasa-1 fecal que los pacientes pertenecientes a los grupos III y IV (figs. 1-3). En los pacientes del grupo I, la elastasa fecal estaba disminuida en los enfermos con esteatorrea con respecto a aquellos sin esteatorrea, aunque las diferencias no fueron significativas (mediana y percentiles 25 y 75: 39 g/g [rango, 35-91]; 88 g/g [rango, 78-104]; $p > 0,05$). Con los puntos de corte recomendados para determinar la normalidad en cada una de las pruebas, para el diagnóstico de pancreatitis crónica (confirmada o con sospecha) el pancreolauril fue el test más sensible, mientras que la elastasa-1 fecal fue el más específico (tabla II).

Al evaluar el valor diagnóstico de los tres tests indirectos de función pancreática en los pacientes con pancreatitis crónica confirmada (grupo I), la sensibilidad del test de

TABLA II. Valor diagnóstico de cada test en pacientes pertenecientes a los grupos I y II

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión
Pancreolauril (30%)	84,2	81,3	84	81	83
Quimotripsina fecal (13 U/g)	73,7	88,2	87	75	81
Elastasa-1 fecal (200 g/g)	73,7	94,1	93	76	83

Entre paréntesis se expresan los puntos de corte para cada test. VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

pancreolauril urinario y la elastasa-1 fecal fue del 85,6% para ambos, siendo inferior la obtenida por la quimotripsina fecal (78,5%). Sin embargo, en el grupo II, la elastasa-1 fecal fue mucho menos sensible que la quimotripsina fecal y el test de pancreolauril (sensibilidad del 40, 60 y 80%, respectivamente).

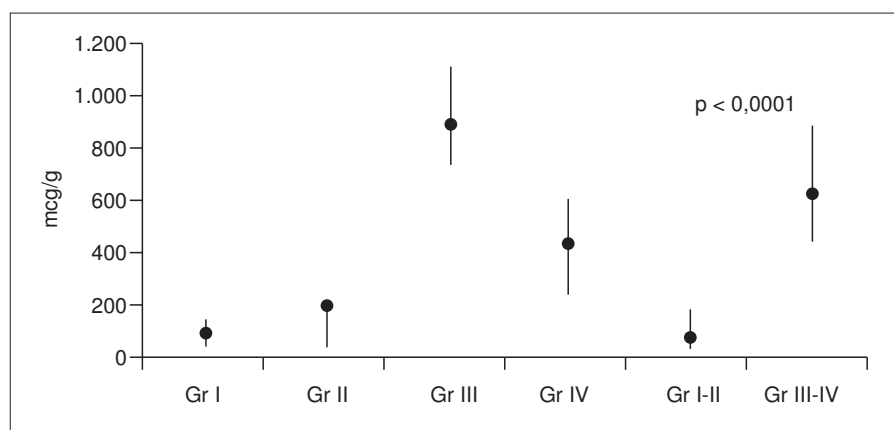


Fig. 3. Resultados de la elastasa-1 fecal en los 4 grupos evaluados. Los valores se expresan en mediana y percentiles 25 y 75.

TABLA III. Estudios que evalúan el valor diagnóstico de la elastasa-1 fecal en pacientes con pancreatitis crónica (PC)

Autor y referencia bibliográfica	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)
	PC inicial	PC avanzada	
Domínguez-Muñoz ¹⁸	0	100	81-90
Stein ¹²		85*	92
Löser ¹¹	63	100	93
Glasbrenner ²⁰	47	100	78
Stein ¹²	88	96	94
Amann ¹⁹	43	100	77
Katschinski ²²		64*	95
Lankisch ²³	40	82	94
Gullo ²⁴	22	100	96
Leodolter ²⁵	25	85	100

*Evolución de la enfermedad no definida.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de pancreatitis crónica comprende la detección de alteraciones morfológicas y funcionales de la glándula pancreática¹. El mejor método para evaluar la función pancreática exocrina es el test de secretina-colecistocinina pero, debido a su baja disponibilidad y a que es incómodo para el paciente (precisa la colocación de una sonda en el duodeno), es poco utilizado². Más extendidos están los métodos indirectos, los cuales se basan en la acción intraluminal del tubo digestivo de las enzimas pancreáticas sobre determinados sustratos (p. ej., test de pancreolauril^{8,9}), o en la determinación de la concentración fecal de enzimas pancreáticas (p. ej., quimotripsina fecal¹⁰). Estos tests indirectos, sin embargo, carecen de suficiente precisión diagnóstica, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad^{4,5}.

La elastasa-1 es una enzima específica del páncreas que tiene diversas ventajas. Es estable en su paso a lo largo del tubo digestivo y su concentración en las heces no se modifica por la administración oral de enzimas pancreáticas⁷. En los últimos años se ha comercializado un enzimoanálisis que utiliza 2 anticuerpos monoclonales para la determinación de la concentración fecal de esta enzima. Este método ha demostrado ser estable a 4 °C y a temperatura ambiente, lo que permite el transporte de

muestras entre distintos centros hospitalarios y facilita su utilización^{11,12}. Otra ventaja práctica de este test es que una sola muestra es suficiente para su correcto análisis, ya que se ha demostrado que su empleo en muestras consecutivas del mismo paciente no mejora su rendimiento diagnóstico¹³.

La determinación de elastasa-1 fecal se ha utilizado para la valoración de la función pancreática en distintas enfermedades con buenos resultados¹⁴⁻¹⁶. Recientemente, se ha investigado su papel en sujetos con diarrea crónica, concluyendo que un resultado negativo descarta la existencia de una enfermedad pancreática¹⁷.

Hasta el momento, existen 10 estudios que evalúan el valor diagnóstico de la elastasa-1 fecal en pacientes con pancreatitis crónica^{11,12,18-25}. En la tabla III se expresan sus resultados. Pese a que el patrón oro con el que se compara este método es distinto (en algunos estudios se utilizan como referencia métodos directos, mientras que en el resto se compara con métodos de imagen, no siempre correlacionados con la función pancreática), los resultados en general son bastante homogéneos. La mayoría de los autores coinciden en resaltar el elevado rendimiento diagnóstico de la elastasa-1 fecal en la pancreatitis crónica avanzada^{11,12,18-20,23-25}. Nosotros también confirmamos este hecho, obteniendo una sensibilidad para el grupo I (pacientes con CPRE anormal o insuficiencia pancreática grave con presencia de esteatorrea) del 85,6%, similar a la hallada con el test de pancreolauril y superior a la quimotripsina fecal. También en otros trabajos la elastasa-1 fecal obtiene una sensibilidad superior a la quimotripsina fecal en este grupo de pacientes^{11,12,18,20-24}.

Sin embargo, el valor diagnóstico de la elastasa-1 fecal es cuestionable cuando se analiza un subgrupo de pacientes con pancreatitis crónica en fase inicial^{18-20,23-25}. Es en estos enfermos en quienes realmente un método diagnóstico puede ser útil, ya que en sujetos con pancreatitis crónica avanzada existen medios de imagen (una simple radiografía de abdomen puede ser suficiente) o funcionales (cuantificación de grasa en heces) que permiten su correcto diagnóstico. En el presente trabajo, hemos considerado un número reducido de pacientes con antecedentes de episo-

dios recurrentes de pancreatitis aguda etílica con la suposición, apoyada en estudios con amplio seguimiento, de que subyace una pancreatitis crónica en fase inicial²⁶. En estos sujetos, la elastasa-1 fecal obtuvo una sensibilidad inferior a la quimotripsina fecal y al test de pancreolauril urinario, que fue el método más sensible. Como se aprecia en la tabla III, los resultados en los distintos estudios publicados son muy diversos, oscilando la sensibilidad de la elastasa-1 fecal entre el 0 y el 88% en pacientes con pancreatitis crónica inicial^{11,12,18-25}. Aun considerando solamente aquellos estudios que comparan la elastasa-1 fecal con tests directos, los resultados son muy variables (sensibilidad del 25-88%)^{11,12,21-23,25}. Otros factores, como el tamaño de la muestra y la definición de pancreatitis crónica que cada autor propone, pueden influir en esta diversidad de resultados. No obstante, en la mayoría de los trabajos, la sensibilidad de la elastasa-1 fecal es superior a la de otros métodos indirectos, como la quimotripsina fecal o el test de pancreolauril en suero. Nosotros no observamos este hecho y, de acuerdo con algunos autores, sugerimos que en el diagnóstico de la pancreatitis crónica en fases iniciales, la elastasa-1 fecal no supera a otros métodos indirectos ya establecidos y que resultan más económicos.

Recientemente se ha publicado que una modificación del test de pancreolauril en suero obtiene un elevado rendimiento diagnóstico en la pancreatitis crónica²⁷, superando a la elastasa-1 fecal, tanto en fases iniciales como avanzadas de esta enfermedad²⁵. Además, obtiene una importante correlación con el test de secretina-colecistocinina²⁵. Si estos resultados se confirman, este método puede convertirse en una alternativa eficaz a los tests directos en la evaluación de la función pancreática exocrina. Sin embargo, una de las desventajas de los métodos indirectos, y más concretamente del test de pancreolauril, es su baja especificidad⁵. Se han descrito falsos positivos en sujetos con síndromes de malabsorción no pancreáticos, enfermedades hepáticas que cursan con colestasis y en enfermos sometidos a gastrectomía⁴. Sorprendentemente, en el estudio de Leodolter la especificidad del test de pancreolauril (al igual que la elastasa-1 fecal) es del 100%²⁵. Es probable que este excelente resultado se deba a la utilización de sujetos con pancreatitis crónica (sin insuficiencia pancreática) como grupo control. Con respecto a la elastasa-1 fecal, se pueden producir falsos positivos en pacientes con esteatorrea de otra etiología, diarrea crónica (sin malabsorción), gastrectomía, cirrosis hepática y enfermedades que afectan al intestino delgado (aunque no cursen con diarrea)¹⁸⁻²⁰. Aun así, con la excepción comentada previamente, la especificidad de la elastasa-1 fecal es superior a la del test de pancreolauril en suero y al menos similar a la de la quimotripsina fecal^{11,18,20-24}. En nuestro estudio, en el que hemos utilizado como controles a sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal y dispepsia funcional fundamentalmente, la elastasa-1 fecal es el método más específico, siendo superior a la quimotripsina fecal y sobre todo al test de pancreolauril urinario (94,1, 88,2 y 81,3%, respectivamente). Parte de los falsos positivos son debidos a la presencia de heces líquidas que dis-

minuyen la concentración de la elastasa-1. La liofilización de las heces parece mejorar la especificidad de esta técnica²⁸, equiparándola así a la obtenida por métodos directos. Por otra parte, la utilización como sujetos control de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal puede suponer un factor de confusión, ya que es conocida la posible asociación entre esta enfermedad y la pancreatitis crónica²⁹; sin embargo, ninguno de nuestros pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentaba síntomas que sugirieran enfermedad pancreática ni cumplían criterios morfológicos o serológicos de pancreatitis autoinmune³⁰.

En conclusión, la determinación de la elastasa-1 fecal es un método indirecto eficaz en el diagnóstico de pacientes con pancreatitis crónica avanzada. Sin embargo, no mejora la sensibilidad de otros métodos indirectos en estadios iniciales de dicha enfermedad. La mayor ventaja de esta técnica reside en su elevada especificidad, de forma que un resultado positivo prácticamente confirma la presencia de enfermedad pancreática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996;12:149-52.
2. Gullo L. Value and clinical role of intubation tests in chronic pancreatitis. En: Beger HG, Büchler M, Ditschuneit H, Malferteiner P, editors. *Chronic pancreatitis*. Berlin: Springer-Verlag, 1990; p. 287-90.
3. Domínguez-Muñoz JE, Malferteiner P. Diagnóstico y estadiación de la pancreatitis crónica (II). El papel de los tests funcionales. *Rev Esp Enferm Digest* 1993;83:453-7.
4. Malferteiner P, Buchler M, Muller A, Ditschuneit H. Influence of extrapancreatic digestive disorders on the indirect pancreatic function test with fluorescein dilaurate. *Clin Physiol Biochem* 1985;3:166-73.
5. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;88:1973-95.
6. Sziegoleit A, Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase 1. *Gastroenterology* 1991;100:768-74.
7. Sziegoleit A, Krause E, Klor HU, Kanacher L, Linder D. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem* 1989;22:85-9.
8. Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauril test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 1983;28:490-3.
9. Domínguez-Muñoz JE, Pieramico O, Buchler M, Malferteiner P. Clinical utility of the serum pancreolauril test in diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1237-41.
10. Durr HK, 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.
11. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-6.
12. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new non-invasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996;42:222-6.
13. Leodolter A, Denapiene G, Kahl S, Gerards C, Glasbrenner B, Malferteiner P. Are repeated determinations of fecal elastase more accurate for diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis? *Digestion* 2001;61:298.

14. Carroccio A, Iacono G, Ippolito S, Verghi F, Cavataio F, Soresi M, et al. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:500-4.
15. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:202-7.
16. Carroccio A, Verghi F, Santini B, Lucidi V, Iacono G, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. *Dig Dis Sci* 2001;46:1335-42.
17. Masoero G, Zaffino C, Laudi C, Lombardo L, Rocca R, Gallo L, et al. Fecal pancreatic elastase 1 in the work up of patients with chronic diarrhea. *Int J Pancreatol* 2000;28:175-9.
18. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malferteiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1834-7.
19. Amann ST, Bishop M, Curington C, Toskes PP. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:226-30.
20. Glasbrenner B, Schon A, Klatt S, Beckh K, Adler G. Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1117-20.
21. Stein J, Schoonbroodt D, Jung M, Lembcke B, Caspary WF. Measure de l'elastase 1 fécale par immunoréactivité: une nouvelle approche indirecte de la fonction pancréatique. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:424-9.
22. Katschinski M, Schirra J, Bross A, Goke B, Arnold R. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;15:191-200.
23. Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Lohr M, et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998;42:551-4.
24. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:210-3.
25. Leodolter A, Kahl S, Domínguez-Muñoz JE, Gerards C, Glasbrenner B, Malferteiner P. Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1335-8.
26. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994;35:552-6.
27. Domínguez-Muñoz JE, Malferteiner P. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. *Clin Chem* 1998;44:869-75.
28. Fischer B, Hoh S, Wehler M, Hahn EG, Schneider HT. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:771-4.
29. Sáez J, Martínez J, García C, Griñó P, Pérez-Mateo M. Idiopathic pancreatitis associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3004-5.
30. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.