

Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Javier P. Gisbert, Yago González-Lama y José Maté

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

RESUMEN

El papel que los diferentes marcadores biológicos desempeñan en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC) no está aún establecido con suficiente claridad. La proteína C reactiva (PCR) tiene una vida media corta, por lo que se eleva precozmente tras el comienzo del proceso inflamatorio y también disminuye con celeridad tras la resolución de éste, propiedad que la hace atractiva para estimar la evolución de la actividad de la enfermedad. Además, es una prueba barata y fácil de realizar, y no se ve afectada por la toma de fármacos. Mientras la enfermedad de Crohn se asocia con una notable respuesta de la PCR, la colitis ulcerosa se acompaña de una elevación menor (o inexistente) en la síntesis de esta proteína. La velocidad de sedimentación globular dispone de algunas ventajas, como su sencillez de determinación, su disponibilidad y su reducido coste. No obstante, tiene también varios inconvenientes, entre los que destaca que su concentración depende de la edad, la presencia de anemia, el hábito tabáquico o el empleo de algunos fármacos. Además, su larga vida media y la consiguiente prolongada latencia tras los cambios de actividad de la EIIC limitan su utilidad. Los marcadores fecales tienen la ventaja teórica de disponer de una mayor especificidad para el diagnóstico de la EIIC. Diferentes enfermedades digestivas, entre las que se encuentra la EIIC, cursan con una mayor eliminación de leucocitos por las heces, habiéndose descrito una estrecha correlación entre la concentración de calprotectina fecal y la excreción leucocitaria cuantificada mediante $^{111}\text{indio}$. Este marcador fecal tiene la ventaja de detectarse mediante una técnica sencilla y barata, y de poseer una excelente estabilidad en las heces durante períodos prolongados. A semejanza de la calprotectina, la lactoferrina fecal se cuantifica también mediante un método de ELISA, sencillo y barato, aunque la experiencia con este último marcador es considerablemente menor.

ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

The role played by the distinct biological markers in chronic inflammatory bowel disease (IBD) remains insufficiently characterized. C-reactive protein (CRP) has a short half-life and consequently it is elevated early after the onset of the inflammatory process and rapidly decreases after its resolution, making it an attractive marker of disease activity. Moreover, this test is inexpensive and easy to perform and is unaffected by medication.

While Crohn's disease is associated with a marked CRP response, there is little or no elevation in the synthesis of this protein in ulcerative colitis. Erythrocyte sedimentation rate provides some advantages such as its ease of determination, availability, and reduced cost. Nevertheless, it also has several disadvantages, notably the fact that its concentration depends on age, the presence of anemia, smoking, and the use of certain drugs. Moreover, its utility is limited by its long half life and consequent prolonged latency period after changes in chronic IBD activity.

In theory, fecal markers have the advantages of showing greater specificity in the diagnosis of chronic IBD. Several gastrointestinal diseases, including chronic IBD, show greater leukocyte elimination in feces and a close correlation has been described between fecal calprotectin concentration and leukocyte excretion quantified by $^{111}\text{indium}$. Advantages of this fecal marker are that it can be detected through a simple and inexpensive technique and also shows excellent stability in feces for prolonged periods.

Like calprotectin, fecal lactoferrin is also quantified by a simple and inexpensive ELISA method, although there is considerably less experience with this latter marker.

INTRODUCCIÓN

No hay ningún síntoma ni signo patognomónico de las denominadas enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIC) –enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) fundamentalmente–, de modo que para llegar a su diagnóstico se precisa la combinación de una serie de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.
 Playa de Mojácar, 29. Urb. Bonanza.
 28669 Boadilla del Monte. Madrid. España.
 Correo electrónico: gisbert@meditex.es

Recibido el 27-4-2006; aceptado para su publicación el 2-5-2006.

que lo indiquen, al tiempo que se descartan otras enfermedades que pueden cursar con una clínica similar¹. En la EIIC, como en cualquier otra enfermedad, los marcadores biológicos podrían tener diferentes utilidades. Pueden emplearse, teóricamente, para diagnosticar el proceso en cuestión, estratificar la enfermedad en diferentes subtipos, estimar la actividad, la evolución o el pronóstico, y predecir la respuesta al tratamiento. En este sentido, tras la reciente introducción de las terapias biológicas, se ha sugerido que las concentraciones séricas de alguno de estos marcadores podrían estimar con cierta fiabilidad la probabilidad de respuesta al tratamiento².

De entre los diversos marcadores biológicos disponibles destacan la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la calprotectina y la lactoferrina fecales. La verdadera utilidad de estos parámetros en el caso particular de la EIIC constituye un tema notablemente controvertido. Así, mientras algunos investigadores consideran que estos marcadores biológicos pueden emplearse como métodos diagnósticos o pronósticos de primera elección (o al menos considerablemente útiles) en los pacientes con clínica sugerente de EIIC, otros autores concluyen que, en la actualidad, deben reservarse para estudios de investigación.

Por ello, nuestro objetivo ha sido revisar sistemática y críticamente el papel que estos marcadores biológicos desempeñan en la EIIC. La utilidad de otras determinaciones de laboratorio, como los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) o los anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), ha sido evaluada previamente en una reciente y exhaustiva revisión sistemática³, por lo que no se tratarán en el presente artículo.

Se analizará inicialmente el papel diagnóstico de cada marcador biológico en la EIIC. En segundo lugar, se evaluará si puede establecerse una correlación entre las concentraciones séricas de estos marcadores y la actividad de la enfermedad. En tercer lugar, se revisará la utilidad de estos parámetros analíticos en la predicción de la recidiva de la EC y la CU. Por último, se evaluará el papel de los marcadores biológicos en el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la EIIC. Todos los aspectos mencionados se abordarán desde una perspectiva eminentemente práctica, con la intención de que las conclusiones que de su análisis se deriven sean lo más útiles posibles para el clínico que diagnostica y trata a los pacientes con EIIC.

Para llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en internet hasta marzo de 2006, empleando el motor de búsqueda Pubmed. Se utilizaron los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los campos de búsqueda): («Crohn's disease» or «ulcerative colitis» or «inflammatory bowel disease») and («C reactive protein» or «C-reactive protein» or «erythrocyte sedimentation rate» or «calprotectin» or «lactoferrin»). Asimismo, se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en las revisiones identificadas sobre el tema, así como la bibliografía utilizada en los artículos incluidos. Se tuvieron en consideración los artículos publicados en cualquier idioma.

GENERALIDADES SOBRE LOS PRINCIPALES MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

La estimulación del sistema inmune en la lámina propia de la mucosa intestinal activa el componente celular de la misma –leucocitos, monocitos, macrófagos y células endoteliales–, con la consiguiente producción de mediadores de la inflamación, fundamentalmente citocinas⁴⁻⁶. Éstas inducen la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, por lo que, en teoría, la determinación de estos «reactantes» debería reflejar indirectamente el grado de inflamación⁷.

Proteína C reactiva

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita⁸. En circunstancias normales, esta proteína se sintetiza en el hígado en pequeñas cantidades (< 1 mg/l). Sin embargo, como consecuencia de un estímulo «de fase aguda», normalmente una inflamación, los hepatocitos incrementan rápidamente la síntesis de PCR, proceso que está mediado por la formación de interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 β ^{4-6,9}.

Unas elevaciones discretas de la PCR (entre 10 y 40 mg/l) se describen habitualmente en procesos inflamatorios leves o en infecciones virales, mientras que los procesos inflamatorios más graves o las infecciones bacterianas se asocian con elevaciones más notorias (entre 50 y 200 mg/l). Finalmente, las concentraciones más elevadas de esta proteína (> 200-250 mg/l) se han descrito en pacientes con procesos patógenos muy graves o con grandes quemaduras^{4-6,10}.

La PCR tiene una vida media corta –en comparación con otros reactantes de fase aguda–, de tan sólo 19 h, por lo que se eleva precozmente tras el comienzo del proceso inflamatorio y también disminuye con celeridad tras su resolución^{4-6,8,10}. Esta propiedad la hace atractiva para estimar la evolución de la actividad de la enfermedad con el tiempo. Además, es una prueba barata, fácil de realizar y que no requiere que el paciente esté en ayunas, pues no depende de la ingesta alimentaria⁹. Otras ventajas de esta técnica son que sus concentraciones no varían durante el día y no está determinada, salvo excepciones, por la toma de fármacos (a no ser, claro está, que éstos modifiquen el proceso inflamatorio subyacente)⁸. Sin embargo, la síntesis de PCR se puede ver afectada por diversos procesos que causen una insuficiencia hepatocelular, y sus cifras tienden a aumentar con la edad, esto último debido presumiblemente al incremento en la incidencia de procesos patógenos subclínicos^{8,11}.

Dentro de la EIIC, el comportamiento de la PCR difiere considerablemente entre la EC y la CU^{4-6,12}. Así, mientras la EC se asocia con una notable respuesta de esta proteína, la CU se acompaña de una elevación menor (o inexistente) en la síntesis de la PCR⁴⁻⁶. La explicación para esta discordancia no está clara, pues en ambas enfermedades

se han descrito concentraciones elevadas de IL-6, IL-1 β o TNF- α ⁴⁻⁶. No obstante, algún autor ha demostrado que dicha respuesta inmune, en concreto de IL-6, es más significativa en los pacientes con EC en comparación con la CU¹³. Otra posible explicación se basa en el hecho de que la inflamación en el caso de la CU se encuentra limitada a la mucosa colónica, mientras en la EC es transmural y, por tanto, con una teórica mayor repercusión sistémica⁴⁻⁶.

Velocidad de sedimentación globular

La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar. La presencia de reactantes de fase aguda acelera dicha velocidad, aunque la VSG depende también de otros factores, como el número y el tamaño de los hematíes. Por tanto, la presencia concomitante de anemia afectará a sus valores¹⁴, lo que supone una limitación importante para la interpretación de este parámetro en la práctica clínica. Por otra parte, se ha descrito una elevación de la VSG con la edad, el hábito tabáquico o el empleo de algunos fármacos, como los salicilatos^{7,15}. Comparada con la PCR, presenta una mayor latencia desde que se produce el evento inflamatorio hasta que se eleva la VSG, consecuencia de su prolongada vida media⁷. De igual modo, el descenso de la VSG también requiere un período relativamente prolongado, de varios días, para recuperar la normalidad tras la resolución del proceso inflamatorio⁷. A pesar de sus innegables limitaciones, la VSG dispone también de algunas ventajas, como su sencillez de determinación, su disponibilidad y su reducido coste. A diferencia de lo que ocurre con la PCR, los valores de VSG parecen ser bastante parecidos en los pacientes con EC y CU¹².

Calprotectina fecal

Los marcadores fecales, como la calprotectina, tienen la ventaja teórica de disponer de una mayor especificidad para el diagnóstico de las enfermedades gastrointestinales –como es el caso de la EIIC–, al no elevarse en otros procesos de localización extradigestiva^{4-6,16,17}. Otra ventaja potencial de los marcadores fecales es que, en caso de correlacionarse estrechamente con las lesiones mucosas colónicas, podrían evitar la necesidad de realizar una exploración endoscópica con intención de estimar la actividad de la enfermedad^{4-6,16,17}.

La calprotectina pertenece a la familia de las lipocalinas, proteínas de estructura tridimensional capaces de unirse y transportar moléculas hidrofóbicas^{18,19}. Diferentes enfermedades digestivas, entre las que se encuentra la EIIC, cursan con una mayor eliminación de leucocitos por las heces^{18,19}. De hecho, la cuantificación de leucocitos marcados con ¹¹¹indio en heces se ha empleado clásicamente como prueba de referencia para medir el grado de actividad de la EIIC, aunque esta técnica ha caído en des-

uso por su exposición a la radiación ionizante y la necesidad de recogida de heces durante un período prolongado^{18,19}.

La calprotectina es una proteína que está presente en el citoplasma de los neutrófilos, y representa el 60% de las proteínas citosólicas de los granulocitos¹⁸. Por tanto, la presencia de calprotectina en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal⁴⁻⁶. Por consiguiente, se ha descrito una estrecha correlación entre la concentración de calprotectina fecal y la excreción leucocitaria cuantificada mediante ¹¹¹indio²⁰⁻²³.

La calprotectina tiene la ventaja de poseer una excelente estabilidad en las heces, a temperatura ambiente, durante períodos de hasta una semana^{18,19,24}. Su cuantificación se realiza mediante una técnica de ELISA, sencilla y barata, con la que se obtienen unos valores que se consideran normales si son menores de 50 mg/l^{18,19,24}, aunque algún autor ha recomendado otros puntos de corte más elevados (entre 60 y 100 mg/l) al constatar que éstos son más precisos^{25,26}. Se necesita una única muestra de heces, y de escasa cuantía (5 g son suficientes), para determinar este marcador de modo fiable^{18,19,24}. Estas características permiten que la muestra de heces pueda ser obtenida por el propio paciente en su domicilio y remitida a su hospital o a un centro de referencia relativamente alejado, donde podrá ser almacenadas (congeladas) hasta su procesamiento definitivo^{18,19}.

Una desventaja de la calprotectina fecal es que se eleva tras la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la bomba de protones, y que se modifica con la edad²⁶⁻³⁰. Por otra parte, aunque algunos autores han comprobado que la calprotectina se distribuye de forma uniforme entre las diversas deposiciones realizadas por un mismo paciente, otros han descrito una variabilidad considerable entre las determinaciones realizadas en la misma muestra fecal o en distintas muestras de un mismo paciente obtenidas en días sucesivos^{31,32}, diferencias que pueden deberse a cambios en la dieta o en la actividad física³³.

Lactoferrina fecal

Como se ha mencionado previamente, en la EIIC se produce un notable incremento de la eliminación de leucocitos desde el intestino inflamado hasta las heces. La lactoferrina es una glucoproteína transportadora de hierro presente en los neutrófilos activados, lo que justifica que diversos estudios hayan evaluado la utilidad de este marcador en las heces, tanto para diagnosticar la EIIC como para estimar su actividad^{18,19}. La lactoferrina ha demostrado ser muy estable en las heces, más que otras proteínas leucocitarias, como la mieloperoxidasa, la lisozima o la elastasa³⁴. A semejanza de la calprotectina, la lactoferrina fecal se cuantifica también mediante un método de ELISA, sencillo y barato^{18,19}. No obstante, en el caso de la lactoferrina se dispone de mucha menos experiencia que con la calprotectina.

TABLA I. Estudios que evalúan la exactitud de los marcadores biológicos para el diagnóstico de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn entre los pacientes con clínica compatible

Autor (referencia)	Marcador	Tipo de enfermedad	N.º de pacientes*	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Beattie et al ³⁵	PCR	EC	91	100	83
Shine et al ³⁶	PCR	EC	82	100	100
Beattie et al ³⁵	PCR	CU	91	60	63
Shine et al ³⁶	PCR	CU	82	50	100
Poullis et al ³⁷	PCR	EIIC	203	100	67
Chambers et al ³⁸	PCR	EIIC	133	58	100
Beattie et al ³⁵	VSG	EC	91	85	91
Beattie et al ³⁵	VSG	CU	91	23	68
Carroccio et al ²⁹	Calprotectina	EIIC	120	100	95
Costa et al ²⁵	Calprotectina	EC	239	90	—
Costa et al ²⁵	Calprotectina	CU	239	76	—
Limburg et al ³⁹	Calprotectina	EIIC	110	94	83
Summerton et al ⁴⁰	Calprotectina	EIIC	134	79	—
Tibble et al ²¹	Calprotectina	EC	220	100	97
Fine et al ⁴¹	Lactoferrina	EIIC	103	90	98
Kane et al ⁴²	Lactoferrina	EIIC	215	78	90

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EIIC: enfermedad inflamatoria intestinal crónica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

*Número total de pacientes evaluados, incluidos los que tienen una enfermedad inflamatoria intestinal u otros diagnósticos.

La calprotectina y la lactoferrina se determinan en las heces.

UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

Las manifestaciones clínicas de la EIIC son relativamente inespecíficas, de modo que el abanico de posibilidades diagnósticas ante un paciente que presenta, por ejemplo, diarrea y dolor abdominal, es considerablemente amplio. Esta clínica digestiva, muy frecuente tanto para el médico de atención primaria como para el especialista, puede estar causada por enfermedades orgánicas o funcionales; para realizar un diagnóstico certero, habitualmente es necesaria la realización de una colonoscopia, ya que la historia clínica y la exploración física son frecuentemente insuficientes. Puesto que la exploración endoscópica será normal en la mayoría de los casos, sería muy interesante disponer de algún marcador biológico que permitiera diferenciar entre pacientes con una enfermedad orgánica y funcional, para así poder seleccionar únicamente los que requieren la realización de una prueba molesta y costosa como es la colonoscopia.

La utilidad de la determinación de los diferentes marcadores biológicos para diferenciar entre EIIC y controles sanos (asintomáticos), aunque ha sido evaluada por algún autor, carece de interés en la práctica clínica. Mucho más interesantes para el clínico son los estudios que evalúan la exactitud de estas determinaciones para el diagnóstico de la CU o la EC entre los pacientes con una clínica compatible (síndrome diarreico, dolor abdominal, etc.), cuyos resultados se resumen en la tabla I^{21,25,29,35-42}. A continuación se revisa por separado la exactitud diagnóstica de cada uno de los referidos marcadores biológicos.

Proteína C reactiva

Algunos autores han comparado, en el mismo estudio, la exactitud de diversos marcadores biológicos para el diagnóstico diferencial entre EIIC (ya sea EC o CU) y otras

enfermedades gastrointestinales (funcionales u orgánicas), y han demostrado que la PCR es, de los métodos evaluados, el más fiable^{35,36}. Como se ha mencionado previamente, la EC se asocia con una notable respuesta de esta proteína, mientras que la CU se acompaña de una elevación menor (o inexistente) en la síntesis de PCR, lo que se ha atribuido a diferencias en la profundidad de la afección intestinal entre ambas enfermedades (limitada a la mucosa colónica en la CU y transmural en el caso de la EC)⁴⁶. A partir de los estudios que evalúan la exactitud de la PCR para el diagnóstico de EIIC (ya sea EC, CU o ambas) entre los pacientes con clínica compatible, se calcula una sensibilidad y especificidad globales (media ponderada) del 80 y el 83%, respectivamente (tabla I). Si consideramos únicamente la exactitud para el diagnóstico de la EC, las cifras de sensibilidad y especificidad se incrementan hasta el 100 y el 91%, respectivamente, mientras que son de tan sólo el 55 y el 81% cuando el objetivo es diagnosticar una CU (tabla I). No obstante, es preciso subrayar que estos datos se basan en un número muy reducido de estudios (y de pacientes); además, a pesar de estas acusadas diferencias, la determinación de la PCR no ha demostrado ser útil en el diagnóstico diferencial entre estas enfermedades, al menos cuando ambas variantes de la EIIC han sido evaluadas en el mismo estudio⁴³.

Velocidad de sedimentación globular

Las limitaciones previamente mencionadas de la VSG, como su dependencia de la presencia de anemia¹⁴ o de la edad⁷, su carácter inespecífico y su prolongada vida media (y consiguiente latencia tanto en su elevación como en su descenso⁷), limitan considerablemente la utilidad de este marcador en la práctica clínica. Así, aunque el número de estudios que evalúan la exactitud de la VSG para el diagnóstico de EIIC entre los pacientes con clínica compatible es muy reducido (tabla I), no parece que esta de-

terminación suponga una ayuda relevante para la identificación de esta enfermedad.

Calprotectina fecal

Aunque, como se acaba de revisar, la calprotectina constituye un marcador bastante sensible de la existencia de un proceso orgánico en el tracto digestivo, su especificidad para identificar una EIIC como causa de dicha afectación es menor de lo que sería deseable, pues diversas enfermedades diferentes de la EC y la CU –entre las que destacan las neoplasias colorrectales o las infecciones gastrointestinales– pueden también incrementar su eliminación fecal^{17,21,22,25,26,29,40,44-46}. Por ejemplo, no parece haber diferencias significativas en la concentración de calprotectina fecal entre los pacientes con EIIC y cáncer colorrectal, por lo que este método no será de utilidad para diferenciar entre ambas entidades^{21,40}. Por tanto, una concentración fecal elevada de calprotectina supone un argumento de peso para realizar una colonoscopia y, de este modo, descartar la presencia de una EIIC u otra enfermedad orgánica⁴⁷. Así, la determinación de la calprotectina fecal puede ser útil para diferenciar a los pacientes con una «inflamación» intestinal (p. ej., debida a una EIIC) de los que presentan una enfermedad «funcional» (p. ej., el síndrome del intestino irritable)^{17,21,22,25,26,29,39,48-50}. Por tanto, la capacidad diagnóstica de la calprotectina para discriminar entre estos dos grandes grupos de enfermedades (orgánicas y funcionales) parece ser mayor que la de la PCR o la VSG²¹. A partir de los estudios que evalúan la exactitud de la calprotectina para el diagnóstico de CU y EC entre los pacientes con clínica compatible, se calcula una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% (tabla I). El hecho de que se hayan descrito unos valores mayores de calprotectina fecal en la EC que en la CU²⁵ podría explicar que las cifras de sensibilidad y especificidad correspondientes al diagnóstico de la primera de ellas sean tan elevadas como del 95 y el 97% (tabla I), si bien es preciso subrayar, una vez más, que estos datos se basan en un número muy reducido de estudios.

Otro objetivo de la cuantificación de la calprotectina fecal podría ser identificar, entre los pacientes con síntomas compatibles con una EIIC, a un subgrupo cuya probabilidad de presentar un proceso orgánico sea muy baja o nula. Esto sería así porque el valor predictivo negativo de este test para el diagnóstico de una enfermedad inflamatoria o neoplásica es muy elevado, de modo que una concentración «normal» de calprotectina en las heces hace muy poco probable un diagnóstico de organicidad. En este sentido, se ha sugerido que la calprotectina fecal podría emplearse como prueba de cribado con la intención de evitar colonoscopias innecesarias en pacientes con una enfermedad funcional⁴⁷. No obstante, es preciso recalcar que la utilidad real de esta estrategia dirigida a «ahorrar» endoscopias no se ha demostrado hasta el momento.

Por último, cabe destacar que se han descrito unas concentraciones más elevadas de calprotectina fecal en familiares (asintomáticos) de primer grado de pacientes con

EC⁵¹. Sin embargo, se desconoce si este hallazgo identifica realmente a un subgrupo de familiares con mayor riesgo de presentar una EIIC en el futuro, cuestión que sólo podrá ser aclarada mediante la realización de estudios prospectivos diseñados a tal efecto.

Lactoferrina fecal

La concentración de lactoferrina en las heces está incrementada en los pacientes con EIIC (CU o EC)^{18,19,41,52-56}, aunque se encuentra también elevada en otros procesos digestivos, como las enteritis infecciosas, tanto virales como bacterianas^{18,19,54}. Esta observación es relevante, pues precisamente la diarrea infecciosa plantea con frecuencia el diagnóstico diferencial con la EIIC^{18,19}. Se ha sugerido, incluso, que la elevación de la lactoferrina en heces en los pacientes con EIIC puede depender de la inflamación intestinal precipitada por una infección por *Clostridium difficile*⁵⁷. Por tanto, como ocurría con la calprotectina, una concentración fecal elevada de lactoferrina debería impulsarnos a realizar una colonoscopia, y poder así diagnosticar o descartar una EIIC u otra enfermedad orgánica. A partir de los estudios que evalúan la exactitud de la lactoferrina para el diagnóstico de EIIC, en concreto entre los pacientes con clínica compatible, se calcula una sensibilidad y una especificidad del 82 y el 93%, respectivamente (tabla I).

La cuantificación de la lactoferrina fecal podría ser útil en el diagnóstico diferencial entre la EIIC y los procesos funcionales, como el síndrome de intestino irritable^{16,22,41,42,58}. De este modo, la lactoferrina podría desempeñar un papel similar al de la calprotectina, esto es, identificar a los sujetos que, muy probablemente, no padecen una EIIC (u otro proceso orgánico), al tener unas cifras de lactoferrina en heces normales^{41,42}. En estos pacientes, y en ausencia de síntomas de alarma (p. ej., síndrome constitucional, anemia o sangre en las heces), se ha sugerido que podría obviarse la realización de una colonoscopia diagnóstica^{41,42}. No obstante, un reciente estudio que compara en los mismos pacientes (con EIIC o enfermedad funcional) la determinación de calprotectina y lactoferrina llega a la conclusión de que la segunda es menos fiable que la primera para diferenciar entre ambos procesos⁵⁰. Por último, como ocurría con la calprotectina, es preciso subrayar que la utilidad real de esta estrategia dirigida a «ahorrar» endoscopias basada en la lactoferrina fecal no ha sido aún establecida.

CORRELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS Y LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

Los sistemas de clasificación de la actividad clínica de la EIIC se basan, en gran parte, en criterios subjetivos (tanto para el paciente que los refiere como para el médico que los evalúa), lo que hace que a menudo no sean demasiado fiables. En parte debido a esto, la correlación entre los ín-

dices clásicos de actividad y las lesiones endoscópicas e histológicas dista mucho de ser perfecta¹⁸. De ahí que la disponibilidad de variables analíticas (objetivas) que pudieran correlacionarse estrechamente con la actividad clínica, endoscópica o anatopatológica sería de gran valor. Por otra parte, los marcadores analíticos tienen la indudable ventaja sobre la exploración endoscópica de ser pruebas más baratas y sencillas, así como menos molestas para el paciente.

Proteína C reactiva

En la EC, los valores séricos de PCR han mostrado una estrecha correlación con la actividad de la enfermedad, evaluada mediante el Crohn's Disease Activity Index (CDAI)⁵⁹, y también con diversos marcadores de inflamación, como la excreción fecal de granulocitos marcados o la IL-6^{35-37,60-64}. Además, debido a su corta vida media (19 h), las cifras de PCR parecen correlacionarse aceptablemente bien con los cambios en el grado de actividad de la EC, a diferencia de lo que ocurre con otras proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno, que tienen una vida media considerablemente más larga⁴⁻⁶. El paralelismo entre los valores de PCR y la actividad de la EC se ha establecido no sólo al considerar criterios clínicos, sino también al evaluar lesiones endoscópicas o histológicas de la mucosa colónica^{65,66}, aunque no todos los autores coinciden en ello⁶³.

No obstante, algunos estudios han puesto de manifiesto que aproximadamente un 10% de los pacientes con EC y criterios clínicos de actividad presentan valores de PCR persistentemente normales⁶⁷. Este perfil de PCR normal se ha correlacionado con una localización de la EC preferentemente ileal, una mayor frecuencia de resección intestinal previa y una tendencia a evolucionar hacia el fenotipo estenosante (en contraposición al inflamatorio o fistulizante)⁶⁷.

La utilidad de la PCR para estimar la actividad de la CU es mucho más limitada que en el caso de la EC^{60,63,66}, aunque algún estudio ha demostrado que el incremento de este marcador se relaciona estadísticamente con la intensidad y con la extensión de la CU⁶⁸. En cualquier caso, el hecho de que los valores de PCR estén considerablemente más elevados en la EC facilita la capacidad de discriminación entre los pacientes con una enfermedad activa y quiescente, lo que es más complicado en el caso de la CU.

El diseño de algunos estudios ha permitido la comparación directa, en el mismo grupo de pacientes con EIIC, de varios marcadores biológicos. De este modo se ha podido demostrar que la PCR es el marcador que más estrechamente se correlaciona con la actividad clínica de la enfermedad^{60,69-71}. Sin embargo, esto no implica que necesariamente tenga una buena correlación con la actividad endoscópica, pues algún estudio realizado en pacientes con EC ha demostrado que otros índices de laboratorio, como la VSG, estiman con más precisión que la PCR la presencia de lesiones endoscópicas⁷⁰.

La utilidad de la PCR para determinar con detalle no sólo la presencia sino también el grado de actividad de la EIIC está menos establecida, pues se produce una notable superposición entre los valores de este marcador y las diversas categorías de actividad (leve, moderada o grave)⁴⁻⁶. Por ello, es probable que la determinación de las cifras de PCR sea más útil para estimar la evolución clínica de un mismo paciente con el tiempo que para comparar el grado de actividad clínica de diferentes pacientes entre sí⁴⁻⁶.

Velocidad de sedimentación globular

La VSG muestra una correlación positiva con la actividad de la EIIC^{62,72-74}. Dos estudios demostraron hace ya varias décadas, mediante un análisis de regresión múltiple, que la VSG es uno de los parámetros de laboratorio con mayor correlación con el CDAI^{75,76}. Uno de los estudios dirigidos a evaluar la correlación entre variables clínicas y analíticas demostró un notable paralelismo entre la VSG y la actividad clínica de los pacientes con EIIC⁷²; no obstante, la intensidad de dicha correlación dependía de la localización de la enfermedad, de modo que los resultados eran mucho peores en los pacientes con una CU limitada al recto o en los que tenían una EC de localización ileal^{72,73}. En este sentido, se ha descrito que en la EC, la elevación de la VSG se correlaciona mejor con la inflamación del colon que del intestino delgado⁷³. Por otra parte, conviene tener presente que puesto que la vida media de las proteínas que contribuyen al aumento de la VSG es larga, su valor decrece lentamente tras la mejoría clínica.

Un reciente estudio incluyó a un grupo de pacientes con EIIC en remisión, tratados con inmunomoduladores tiopurínicos, que presentaban una VSG persistentemente elevada a pesar de tener unas cifras de PCR normales⁷⁷; los autores concluyen, tras el seguimiento detallado de estos pacientes, que la VSG no constituye un marcador fiable de actividad y que una PCR normal es más creíble en estas circunstancias de inactividad clínica mantenida⁷⁷. De modo similar, se ha observado una discordancia entre los valores de VSG y de PCR en más de un 25% de los pacientes con artritis reumatoide, detectándose en la mayoría de los casos el patrón referido (esto es, una elevación de VSG en presencia de una PCR normal)⁷⁸. Alguna de estas discordancias podría explicarse, al menos en parte, por la coexistencia de anemia o por el tratamiento con algunos fármacos, como la azatioprina o la 6-mercaptopurina, que modifican el volumen corpuscular medio de los hematíes. A favor de esta última posibilidad se encuentra el hecho de que la discordancia entre VSG y PCR del estudio previamente mencionado se describía únicamente en los pacientes tratados con fármacos tiopurínicos⁷⁷.

Calprotectina fecal

Como se ha mencionado previamente, se ha descrito una estrecha correlación entre la concentración de calprotecti-

na fecal y la excreción leucocitaria cuantificada mediante ¹¹¹indio^{20,21}. Por ello, no es de extrañar que se haya confirmado un paralelismo entre los valores de calprotectina fecal y la actividad de la EIIC (tanto en pacientes con UC como con EC) evaluada por parámetros clínicos, endoscópicos e incluso histológicos^{17,21,24-26,50,79-85}. Cabe destacar que las concentraciones de calprotectina se correlacionan más estrechamente con los hallazgos histológicos que con los macroscópicos (endoscópicos)⁸⁰, lo que sugiere que este marcador biológico es más sensible que la endoscopia para evaluar la actividad de la EIIC. Además, es el grado de inflamación mucosa, más que la extensión de la CU, lo que se correlaciona mejor con los valores de calprotectina fecal⁷⁹. Se ha sugerido que esto podría deberse a que, en las pancolitis, la calprotectina proveniente de tramos más proximales del colon se degradaría antes de alcanzar la zona distal donde se recoge la muestra fecal. Sin embargo, esta hipótesis parece improbable, ya que, como se ha mencionado previamente, este marcador permanece estable en las heces durante varios días^{18,19,24}. Evidentemente, la necesidad de recoger una muestra de heces para cuantificar la calprotectina supone una desventaja en comparación con otros métodos serológicos, como la PCR, que permiten también estimar la actividad de la enfermedad. Por ello, es improbable que la determinación de calprotectina en heces se lleve a cabo únicamente con este propósito, aunque su utilidad para predecir la recidiva de la EIIC (véase el siguiente apartado) puede hacer que su empleo sea más amplio.

Lactoferrina fecal

A pesar de que, como se ha señalado con anterioridad, los valores de lactoferrina fecal están incrementados en la EIIC, y algún estudio ha confirmado un paralelismo entre dichos valores y la actividad de la EIIC^{16,34,53,85,86}, se produce una notable superposición entre las concentraciones fecales de los enfermos con enfermedad activa y quiescente⁴², lo que limita considerablemente la utilidad de esta prueba¹⁸.

UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA PREDICCIÓN DE LA RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

La historia natural de la EIIC cursa con brotes de actividad de la enfermedad y períodos más o menos prolongados de remisión. Los brotes de actividad, tanto de la CU como de la EC, son habitualmente impredecibles. Si dispusiéramos de un marcador que permitiera estimar con fiabilidad el riesgo de presentar una recidiva, ello haría posible la aplicación de un tratamiento preventivo –quizá más intensivo– sólo en el subgrupo de pacientes que realmente lo precise, con lo que se evitaría la prescripción de una terapia de mantenimiento generalizada. Otra ventaja de poder estimar con fiabilidad la aparición de una recidi-

va es que permitiría administrar más precozmente el tratamiento correspondiente, con los beneficios teóricos de una mayor y más rápida respuesta (y quizás también con menos efectos adversos). Más aun, el conocimiento del riesgo de recidiva tras completar un tratamiento (p. ej., con esteroides) podría indicarnos si es posible suspender la medicación sin temor a que se produzca una recidiva precoz. Por último, en los pacientes con EIIC en remisión que estén recibiendo un tratamiento de mantenimiento, cabría plantearse la conveniencia de suspenderlo en caso de que el hipotético marcador predictivo nos indique que el riesgo de recidiva es muy reducido.

La mayoría de los pacientes con EIIC quiescente tienen, no obstante, una cierta inflamación residual en la mucosa colónica⁸⁷, y es probable que la recidiva sintomática ocurra únicamente cuando el proceso inflamatorio alcance una intensidad crítica^{22,88}. Dicho de otro modo, a partir de un determinado nivel de inflamación se produciría un brusco deterioro de la actividad clínica de la enfermedad que definiría la recidiva sintomática^{22,88}. Puesto que la inflamación es un proceso continuo, la estimación del nivel de actividad inflamatoria mediante un marcador biológico podría proporcionarnos una medida cuantitativa presintomática del riesgo de sufrir una recidiva clínica inminente de la EIIC^{22,88}.

Lamentablemente, los estudios que han evaluado de forma prospectiva la capacidad predictiva de diversos marcadores biológicos han incluido, en general, un corto período de seguimiento y, además, la frecuencia con la que se han determinado dichos parámetros ha sido relativamente escasa. Como consecuencia de estas limitaciones, no conocemos con precisión la relación cronológica entre la elevación del marcador y la aparición de la recurrencia. Por otra parte, el período tras la cuantificación del marcador biológico, durante el cual se ha valorado la posible aparición de recidivas, ha oscilado desde unos pocos meses hasta varios años, lo que dificulta aún más la extracción de conclusiones. Por tanto, desconocemos cuál es la frecuencia adecuada con la que –en caso de que se considere finalmente recomendable– se deben determinar estos marcadores predictivos, así como el período entre la elevación de éstos y la aparición de la recidiva clínica.

Proteína C reactiva

La PCR ha demostrado ser un buen marcador predictor de la evolución de algunas enfermedades, entre las que destacan las cardiovasculares. Así, se ha descrito que una cifra elevada de PCR permitiría predecir un mal pronóstico para los pacientes que han tenido un infarto de miocardio^{89,90} o presentan un mieloma múltiple⁹¹. Algun estudio ha establecido este mismo paralelismo entre la PCR y el mal pronóstico de la EIIC. Así, la probabilidad de recidiva de la EC es superior en los pacientes que tienen cifras elevadas de PCR, en comparación con los pacientes en que este marcador biológico es normal^{4-6,92-94}. No obstante, la capacidad predictiva de este parámetro dista mucho de ser perfecta, pues un número considerable de pacientes

(aproximadamente un tercio en algunos estudios) que sufren una recidiva tenían previamente concentraciones normales de PCR, mientras que un porcentaje similar de pacientes tienen cifras elevadas de PCR y, a pesar de ello, no presentan posteriormente recidiva de la enfermedad⁹². Además, es preciso señalar que diversos autores han sido incapaces de establecer el valor predictivo de la PCR en cuanto a la aparición futura de recidivas^{88,95-98}.

Velocidad de sedimentación globular

Un único estudio ha confirmado una correlación entre la elevación de la VSG y el riesgo de presentar una recidiva clínica de la EIIC⁹⁹. En dicho estudio se compararon varios marcadores y se demostró que la VSG era uno de los parámetros más útiles para diferenciar entre pacientes con EC que permanecerán en remisión o que presentarán una recidiva⁹⁹. Sin embargo, múltiples investigadores han llegado a conclusiones opuestas, al no ser capaces de demostrar el valor predictivo de la VSG respecto a la aparición de recidivas^{88,95-97}.

Calprotectina fecal

Una de los aspectos más prometedores de la calprotectina fecal es su capacidad de predecir la recidiva de la EIIC^{17,22,100}. Así, algunos autores han descrito que unas concentraciones elevadas de este marcador en heces se asocian con un mayor riesgo de presentar una recidiva clínica^{88,97}. En uno de los estudios pioneros sobre este tema, Tibble et al⁸⁸ observaron que, entre los pacientes con EIIC (tanto con CU como con EC) que estaban en remisión clínica, el 90% de los que tenían unas concentraciones elevadas de calprotectina fecal al inicio del estudio recidivaron en el plazo de un año, mientras que esto sólo ocurrió en aproximadamente el 10% de los que presentaban unos valores bajos de calprotectina; dicho de otro modo, la sensibilidad y la especificidad de la calprotectina fecal para predecir la recidiva de la EIIC fue del 90 y el 83%, respectivamente⁸⁸. Aunque los valores de calprotectina fueron superiores en los pacientes que tuvieron una recidiva precoz (antes de un mes) que en los pacientes en quienes el brote de la enfermedad apareció tardíamente, las diferencias no alcanzaron significación estadística (probablemente por un problema de tamaño muestral), por lo que los aspectos cronológicos de esta asociación están aún por dilucidar⁸⁸. En este último estudio se evaluaron también la PCR y la VSG con la misma finalidad, y se demostró que, a diferencia de la calprotectina, ninguna de ellas era útil para predecir la recidiva de la enfermedad⁸⁸. Estas diferencias podrían explicarse por el hecho de que la calprotectina parece ser un marcador directo de la actividad inflamatoria intestinal, mientras que tanto la PCR como la VSG estimarían sólo indirectamente la presencia de inflamación²².

Más recientemente, Costa et al⁹⁷, al evaluar también a los pacientes con EIIC que se encontraban en remisión clíni-

ca, han descrito una probabilidad de recidiva 2 y 14 veces mayor, respectivamente en la EC y en la CU, en los pacientes que tenían una concentración inicial de calprotectina fecal elevada. Se ha sugerido que las discrepancias mencionadas podrían reflejar las diferencias entre el patrón de inflamación intestinal de ambas enfermedades. Así, es sabido que en la CU la remisión clínica se acompaña de la normalización endoscópica y/o histológica en más de la mitad de los casos¹⁰¹. Por el contrario, el paralelismo entre las manifestaciones clínicas y endoscópicas o histológicas es menos estrecho en el caso de la EC, de modo que la remisión clínica se acompaña de la normalización endoscópica en sólo aproximadamente un 10% de los casos¹⁰². Se ha sugerido, aunque no demostrado, que la estratificación de los pacientes con EC en función del patrón fenotípico (inflamatorio, estenosante o fistulizante) podría mejorar la capacidad de predicción de la calprotectina en esta enfermedad, pues parece lógico deducir que será el patrón inflamatorio el que más estrechamente se correlacionará con un marcador biológico de inflamación intestinal como es la calprotectina⁹⁷.

En resumen, aunque la capacidad de la calprotectina fecal para predecir la recidiva de la EIIC es un aspecto prometedor, es evidente que se precisan más estudios para confirmar su verdadera utilidad, las diferencias entre el poder predictivo en la CU y en la EC, los aspectos cronológicos de la aparición de recidivas tras la determinación de este marcador y, por último, el punto de corte más adecuado para definir el riesgo de recidiva. En este último sentido, el umbral establecido para la calprotectina fecal ha oscilado de unos estudios a otros, desde 50 mg/l⁸⁸ hasta 150 mg/l⁹⁷, pero en todos los casos se han considerado cifras netamente por encima del límite superior de la normalidad (que se encuentra en 10 mg/l).

PAPEL DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

Proteína C reactiva

Una ventaja de la PCR es que sus valores no se ven influidos por el tratamiento con fármacos antiinflamatorios ni inmunomoduladores, por lo que las modificaciones de este marcador observadas durante el tratamiento de la EIIC serían consecuencia únicamente del efecto de dichos fármacos sobre la inflamación o proceso patógeno subyacente⁴⁻⁶. Así, se ha descrito que el descenso de la PCR tras la administración de un determinado tratamiento constituye un buen marcador del efecto beneficioso de éste sobre la inflamación intestinal, a pesar de que no se constate una mejoría clínica evidente^{4-6,103}. Por tanto, la persistencia en la elevación de las cifras de PCR sugeriría que el tratamiento administrado no está controlando el proceso inflamatorio subyacente⁴⁻⁶. De este modo, algunos autores han evidenciado que una PCR superior a 45 mg/l predice, en el brote grave de CU (tratado con es-

teroides intravenosos o con ciclosporina), la necesidad de colectomía^{92,104}.

La reciente aparición de las denominadas terapias biológicas –con el infliximab como prototipo– ha supuesto un importante avance en el tratamiento de la EIIC. No obstante, estos tratamientos fracasan, todavía, en un porcentaje relativamente elevado de pacientes, y los factores de los que depende el éxito terapéutico no están suficientemente aclarados. Por este motivo, sería de gran interés disponer de un marcador o parámetro que permitiera estimar con fiabilidad la probabilidad de respuesta a estas terapias; esto haría posible, por una parte, seleccionar lo más precozmente posible los pacientes susceptibles de beneficiarse de los tratamientos biológicos y, al mismo tiempo, evitar el uso innecesario de estos fármacos –de elevado coste y potenciales efectos adversos graves– en otros casos.

En un reciente estudio se comprobó que una PCR elevada ($> 5 \text{ mg/l}$) se asociaba con una mayor respuesta al infliximab en los pacientes con EIIC¹⁰⁵. Resultados similares han sido descritos cuando se han empleado otros fármacos antifactor de necrosis tumoral (TNF), como el adalimumab, u otros tratamientos biológicos^{2,106-108}. Desde otra perspectiva, se ha comprobado que los pacientes con una PCR normal presentan una respuesta al placebo más notoria^{4,6,107,108}, por lo que se ha sugerido que la exclusión de estos casos (muchos de ellos con una enfermedad digestiva funcional) podría minimizar la respuesta al placebo y facilitar la demostración del beneficio terapéutico del fármaco activo¹⁰⁹.

Los hallazgos previamente descritos plantean la necesidad de seleccionar a los pacientes candidatos a participar en ensayos clínicos terapéuticos en función de sus valores de PCR. A favor de esta estrategia se encuentra la posibilidad de seleccionar únicamente a los pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento y, a la vez, menor probabilidad de que lo hagan al placebo. Sin embargo, la capacidad de la PCR para discriminar entre respondedores y no respondedores dista mucho de ser perfecta, por lo que este planteamiento excluiría del ensayo clínico correspondiente a un número considerable de pacientes que realmente sí podrían beneficiarse del tratamiento. Así, por ejemplo, uno de los estudios antes mencionados constató que aproximadamente la mitad de los pacientes que tenían una PCR normal respondían, a pesar de ello, al tratamiento con infliximab¹⁰⁵. Por último, cabe destacar que, en cualquier caso, el punto de corte para los valores de la PCR que permitiría seleccionar a los pacientes candidatos a recibir tratamiento no está en absoluto establecido, pues ha oscilado entre 5 mg/l^{105} y $10 \text{ mg/l}^{107,108}$.

Calprotectina fecal

Se ha sugerido que los pacientes que no llegan a alcanzar la curación mucosa intestinal tras el tratamiento tienen un mayor riesgo de presentar una recidiva clínica; por tanto, se ha aconsejado que la normalización de las lesiones en-

doscópicas debería ser el verdadero objetivo terapéutico en los pacientes con EIIC¹¹⁰. No obstante, la opción de confirmar sistemáticamente tanto la curación endoscópica como la histológica no es realista, por lo que se precisan marcadores biológicos que permitan estimar indirectamente estos parámetros. En este sentido, se ha sugerido que la normalización de los valores de calprotectina en pacientes con EIIC que reciben tratamiento es un indicador fiable de que se ha logrado la curación endoscópica⁸³.

Lactoferrina fecal

Un único estudio ha evaluado la utilidad de la lactoferrina fecal en el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la EIIC. Buderus et al¹¹¹ trataron con infliximab a un grupo de pacientes con EC, y constataron un paralelismo entre la mejoría de la actividad de la enfermedad y el descenso de los valores fecales de lactoferrina. En la actualidad, la pauta de mantenimiento de infliximab se administra habitualmente de forma programada y sistemática cada 8 semanas¹¹². Sin embargo, se ha propuesto que la determinación de lactoferrina fecal podría ayudar a personalizar esta terapia de mantenimiento, de modo que se administrara infliximab con mayor o menor frecuencia en función de su resultado¹¹¹. No obstante, el reducido número de pacientes incluidos en este estudio (sólo 5) y la falta de un grupo control (sin demostración de mejoría clínica) obligan a interpretar estos resultados con cautela y a confirmarlos en futuros estudios.

CONCLUSIONES

Puesto que las manifestaciones clínicas de la EIIC son relativamente inespecíficas, sería interesante disponer de algún marcador biológico que permitiera diferenciar entre pacientes con enfermedad orgánica y funcional, para poder seleccionar únicamente a los que requieren la realización de una colonoscopia. La sensibilidad y la especificidad medias de la PCR para el diagnóstico de EIIC entre los pacientes con clínica compatible es del 80 y el 83%, respectivamente. No obstante, si consideramos sólo la precisión para el diagnóstico de la EC, estas cifras se incrementan hasta el 100 y el 91%, mientras que son de tan sólo el 55 y el 81% cuando el objetivo es diagnosticar una CU. Las limitaciones previamente mencionadas de la VSG, en especial su carácter inespecífico y su prolongada vida media, explican que su determinación no suponga una ayuda relevante para el diagnóstico de la EIIC. Aunque la calprotectina es un marcador bastante sensible de la presencia de un proceso orgánico en el tracto digestivo, su especificidad para identificar una EIIC como causa de dicha afección es menor de lo que sería deseable, pues diversas enfermedades diferentes de la EC y la CU –entre las que destacan las neoplasias colorrectales o las infecciones gastrointestinales– pueden también incrementar su eliminación fecal. En cualquier caso, una concentración

fecal elevada de calprotectina supone un argumento de peso para realizar una colonoscopia y, de este modo, descartar la presencia de una EIIC u otra enfermedad orgánica. A partir de los estudios que evalúan la exactitud de la calprotectina para el diagnóstico de CU y EC entre los pacientes con clínica compatible, se calcula una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93%. Finalmente, la concentración de lactoferrina en heces está también incrementada en los pacientes con EIIC, aunque se encuentra también elevada en otros procesos digestivos, como las enteritis infecciosas. Por tanto, como ocurría con la calprotectina, una concentración fecal elevada de lactoferrina debería impulsarnos a realizar una colonoscopia, para diagnosticar o descartar una EIIC u otra enfermedad orgánica. De este modo, la sensibilidad y la especificidad media de la lactoferrina para el diagnóstico de EIIC entre los pacientes con clínica compatible es del 82 y el 93%, respectivamente.

La disponibilidad de variables analíticas (sencillas, baratas y objetivas) que pudieran correlacionarse estrechamente con la actividad clínica, endoscópica o anatomo-patológica de la EIIC sería de gran valor. En la EC, los valores séricos de PCR han mostrado una estrecha correlación con la actividad de la enfermedad, mientras que en el caso de la CU la utilidad de este marcador es mucho más limitada. Debido a su mencionada vida media corta, las cifras de PCR parecen correlacionarse aceptablemente bien con los cambios en el grado de actividad de la EC. No obstante, aproximadamente un 10% de los pacientes con EC y criterios clínicos de actividad presentan valores de PCR persistentemente normales. La VSG muestra también una correlación positiva con la actividad de la EIIC en algunos estudios, pero conviene tener presente que puesto que la vida media de las proteínas que contribuyen a su aumento es larga, su valor decrece lentamente tras la mejoría clínica. Se ha confirmado un paralelismo entre los valores de calprotectina fecal y la actividad de la EIIC evaluada por parámetros clínicos, endoscópicos e incluso histológicos. Finalmente, a pesar de que algún estudio ha confirmado un paralelismo entre los valores de lactoferrina y la actividad de la EIIC, se produce una notable superposición entre las concentraciones fecales de los pacientes con una enfermedad activa y quiescente, lo que limita el empleo de esta prueba.

La utilidad de los marcadores biológicos en la predicción de la recidiva de la EIIC es un aspecto controvertido. La probabilidad de recidiva de la EC es superior en los pacientes que tienen cifras elevadas de PCR, en comparación con los pacientes en quienes este marcador biológico es normal. No obstante, no todos los autores coinciden en ello y, en todo caso, la capacidad predictiva de este parámetro dista mucho de ser perfecta. Por su parte, múltiples investigadores han llegado a la conclusión de que no hay una correlación entre la elevación de la VSG y el riesgo de presentar una recidiva clínica de la EIIC. Aunque la capacidad de la calprotectina fecal para predecir la recidiva de la EIIC es un aspecto prometedor, es evidente que se precisan más estudios para confirmar su verdadera utilidad.

Se ha sugerido un papel de los marcadores biológicos en el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la EIIC. Así, por ejemplo, la persistencia en la elevación de las cifras de PCR sugeriría que el tratamiento administrado no está controlando el proceso inflamatorio subyacente. Por otra parte, recientes estudios han señalado que una PCR elevada se asocia con una mayor respuesta de la EIIC al infliximab u otros agentes biológicos. Dicho de otro modo, los pacientes con una PCR normal presentan una respuesta al placebo más notoria, lo que ha planteado la necesidad de seleccionar a los candidatos a participar en ensayos clínicos terapéuticos en función de los valores de este marcador, cuestión que está aún por dilucidar. En el caso de la calprotectina fecal, se ha sugerido que la normalización de sus valores fecales en pacientes con EIIC que reciben tratamiento es un indicador fiable de que se ha logrado la curación endoscópica.

Por último, cabría mencionar que para poder calificar un nuevo método diagnóstico como verdaderamente útil en la práctica clínica, es preciso disponer de una cierta perspectiva que nos permita comparar con otros marcadores biológicos más afianzados. Por ejemplo, los anticuerpos antiendomisio o antitransglutaminasa son indiscutiblemente útiles para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, y lo mismo ocurre, por citar otros ejemplos, con los anticuerpos antinucleares o los anti-ADN (de doble cadena) en el lupus eritematoso sistémico. De este modo, es evidente que los marcadores biológicos revisados, tanto los séricos (PCR y VSG) como los fecales (calprotectina y lactoferrina), distan mucho de poder ser considerados como marcadores ideales, aunque es posible que su utilidad en determinadas situaciones clínicas se confirme en un futuro. En resumen, los marcadores biológicos revisados deben considerarse como un complemento, y no una sustitución, de otros métodos diagnósticos (como la radiología, la endoscopia o la histología), y en ningún caso reemplazan al buen criterio clínico.

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión ha sido realizada en parte gracias a 2 becas concedidas por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02 y PI050109).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:1-15.
2. Sandborn WJ. Optimizing anti-tumor necrosis factor strategies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:501-5.
3. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:312-24.
4. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661-5.
5. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:580-6.

6. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-31.
7. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
8. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12.
9. Torrabadella de Reynoso P, Pérez-Molto H. C-reactive protein in the era of molecular medicine. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:775-7.
10. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med*. 2004;350:1450-2.
11. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem*. 2000;46:934-8.
12. Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*. 1986;27:809-13.
13. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1992;102:514-9.
14. Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, Bull BS. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117:719-23.
15. Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. *Clin Lab Med*. 1993;13:787-800.
16. Van der Sluys Veer A, Biemond I, Verspaget HW, Lamers CB. Faecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999;230 Suppl:106-10.
17. Tibble JA, Bjarnason I. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation. *Drugs Today (Barc)*. 2001;37:85-96.
18. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:675-81.
19. Lundberg JO, Hellstrom PM, Fagerhol MK, Weitzberg E, Roseth AG. Technology insight: calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as novel markers of inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:96-102.
20. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:50-4.
21. Tibble J, Teahan K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sighorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000;47:506-13.
22. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2001;7:460-5.
23. Gaya DR, Lyon TD, Duncan A, Neilly JB, Han S, Howell J, et al. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *Qjm*. 2005;98:435-41.
24. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:793-8.
25. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003;35:642-7.
26. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2004;36:467-70.
27. Meling TR, Aabakken L, Roseth A, Osnes M. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:339-44.
28. Tibble JA, Sighorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45:362-6.
29. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem*. 2003;49:861-7.
30. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:573-4 [author reply 574].
31. Mabey D, Whitworth JA, Eckstein M, Gilbert C, Maude G, Downham M. The effects of multiple doses of ivermectin on ocular onchocerciasis. A six-year follow-up. *Ophthalmology*. 1996;103:1001-8.
32. Husebye E, Ton H, Johne B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2683-7.
33. Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:279-84.
34. Kayazawa M, Saitoh O, Kojima K, Nakagawa K, Tanaka S, Tabata K, et al. Lactoferrin in whole gut lavage fluid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:360-9.
35. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 1995;73:354-5.
36. Shine B, Berghouse L, Jones JE, Landon J. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta*. 1985;148:105-9.
37. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodosi A, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:409-12.
38. Chambers RE, Stross P, Barry RE, Whicher JT. Serum amyloid A protein compared with C-reactive protein, alpha 1-antichymotrypsin and alpha 1-acid glycoprotein as a monitor of inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest*. 1987;17:460-7.
39. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2831-7.
40. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:841-5.
41. Fine KD, Ogunji F, George J, Niehaus MD, Guerrant RL. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1300-5.
42. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1309-14.
43. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:90-107.
44. Tibble J, Sighorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut*. 2001;49:402-8.
45. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:823-5.
46. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:450-5.
47. Roseth AG. Determination of faecal calprotectin, a novel marker of organic gastrointestinal disorders. *Dig Liver Dis*. 2003;35:607-9.
48. Tibble JA, Sighorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123:450-60.

49. Wassell J, Dolwani S, Metzner M, Losty H, Hawthorne A. Faecal calprotectin: a new marker for Crohn's disease? *Ann Clin Biochem*. 2004;41:230-2.
50. Silberer H, Kuppers B, Mickisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, et al. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Lab*. 2005; 51:117-26.
51. Thjodleifsson B, Sighorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K, et al. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology*. 2003;124:1728-37.
52. Uchida K, Matsuse R, Tomita S, Sugi K, Saitoh O, Ohshima S. Immunohistochemical detection of human lactoferrin in feces as a new marker for inflammatory gastrointestinal disorders and colon cancer. *Clin Biochem*. 1994;27:259-64.
53. Sugi K, Saitoh O, Hirata I, Katsu K. Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:927-34.
54. Tabata K, Matsuse R, Uchida K, Amemoto K. Measurement of fecal lactoferrin for diagnosis on pediatric gastrointestinal disease. *Rinsho Byori*. 1997;45:1201-3.
55. Saitoh O, Kojima K, Sugi K, Matsuse R, Uchida K, Tabata K, et al. Fecal eosinophil granule-derived proteins reflect disease activity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3513-20.
56. Saitoh O, Kojima K, Kayazawa M, Sugi K, Tanaka S, Nakagawa K, et al. Comparison of tests for fecal lactoferrin and fecal occult blood for colorectal diseases: a prospective pilot study. *Intern Med*. 2000;39:778-82.
57. Vaishnavi C, Kochhar R, Bhasin D, Thennarasu K, Singh K. Simultaneous assays for *Clostridium difficile* and faecal lactoferrin in ulcerative colitis. *Trop Gastroenterol*. 2003;24:13-6.
58. Parsi MA, Shen B, Achkar JP, Remzi FF, Goldblum JR, Boone J, et al. Fecal lactoferrin for diagnosis of symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology*. 2004;126:1280-6.
59. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.
60. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12: 351-9.
61. Vucelic B, Krznaric Z, Sentic M, Milicic D, Korac B, Cvoricec D, et al. Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lijec Vjesn*. 1990;112:281-4.
62. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, Krieg M, May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:774-8.
63. López Morante AJ, Sáez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 1993;83:5-9.
64. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95: 359-67.
65. Moran A, Jones A, Asquith P. Laboratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:356-60.
66. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11:707-12.
67. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:306-11.
68. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:41-5.
69. Jensen KB, Jarnum S, Koudahl G, Kristensen M. Serum orosomucoid in ulcerative colitis: its relation to clinical activity, protein loss, and turnover of albumin and IgG. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11:177-83.
70. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocecal Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1994;35:231-5.
71. Linskens RK, Van Bodegraven AA, Schoorl M, Tuynman HA, Bartels P. Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2001;46:644-8.
72. Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8:647-50.
73. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:643-6.
74. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:971-6.
75. Andre C, Descos L, Landais P, Fermanian J. Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut*. 1981;22:571-4.
76. Andre C, Descos L, Andre F, Vignal J, Landais P, Fermanian J. Biological measurements of Crohn's disease activity: a reassessment. *Hepatogastroenterology*. 1985;32:135-7.
77. Barnes BH, Borowitz SM, Saulsbury FT, Hellems M, Sutphen JL. Discordant erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in children with inflammatory bowel disease taking azathioprine or 6-mercaptopurine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:509-12.
78. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:1477-85.
79. Roseth AG, Aadland E, Jahnson J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997;58:176-80.
80. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:14-22.
81. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:171-7.
82. Gaya DR, Mackenzie JF. Faecal calprotectin: a bright future for assessing disease activity in Crohn's disease. *QJM*. 2002; 95:557-8.
83. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39:1017-20.
84. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49: 1438-43.
85. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:1085-91.
86. Hidaka M, Sudoh I, Miyaoka M, Saito T. Measurement of fecal proteins in inflammatory bowel disease—usefulness as an activity index. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2000; 97:161-9.
87. Saverymuttu SH. Clinical remission in Crohn's disease: assessment using faecal ¹¹¹In granulocyte excretion. *Digestion*. 1986;33:74-9.
88. Tibble JA, Sighorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119:15-22.
89. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.

90. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.
91. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992;80:733-7.
92. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Palonne F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10:401-5.
93. Dichi I, Burini RC. Inflammatory bowel disease activity index: clinical and laboratory indicators. *Arq Gastroenterol.* 1995;32:121-30.
94. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Le-rebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005;128:1812-8.
95. D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, Martines D, D'Odorico A, Mestriner C, et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:2956-60.
96. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:13-20.
97. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54:364-8.
98. Wright JP, Young GO, Tigler-Wybrandi N. Predictors of acute relapse of Crohn's disease. A laboratory and clinical study. *Dig Dis Sci.* 1987;32:164-70.
99. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnome A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1986;91:1490-4.
100. Pardi DS, Sandborn WJ. Predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease: what is the role of biomarkers? *Gut.* 2005;54:321-2.
101. Modigliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:S53-65.
102. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology.* 1990;98:811-8.
103. Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernández MA, Kohn J, Riches PG, Wadsworth J. Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. *Gut.* 1979;20:22-7.
104. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38:905-10.
105. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:818-24.
106. Beaven SW, Abreu MT. Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20:318-27.
107. Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2004;53:1485-93.
108. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;129:807-18.
109. Sands BE, Abreu MT, Ferry GD, Griffiths AM, Hanauer SB, Isaacs KL, et al. Design issues and outcomes in IBD clinical trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11 Suppl 1:22-8.
110. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-12.
111. Buderus S, Boone J, Lyerly D, Lentze MJ. Fecal lactoferrin: a new parameter to monitor infliximab therapy. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1036-9.
112. Domènech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panes J, Obrador A, et al. GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:126-34.