



ORIGINAL

Calprotectina fecal, marcador eficaz en la diferenciación de enfermedades inflamatorias intestinales y trastornos funcionales gastrointestinales



Maria Elena Lozoya Angulo*, Ignacio de las Heras Gómez,
Miriam Martínez Villanueva, Jose Antonio Noguera Velasco y Francisco Avilés Plaza

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 26 de noviembre de 2015; aceptado el 21 de abril de 2016

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Calprotectina fecal;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Síndrome del
intestino irritable;
Patología intestinal
orgánica;
Trastorno funcional
gastrointestinal;
Punto de corte

Resumen

Introducción: La discriminación entre enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y trastornos funcionales gastrointestinales es compleja debido a que pueden presentar cuadros clínicos similares. La calprotectina fecal (CPF) es un marcador inflamatorio útil para este fin y permite seleccionar a los pacientes que más se pueden beneficiar de someterse a una colonoscopia. El objetivo fundamental de este estudio fue valorar la utilidad de la CPF para diferenciar entre enfermedades orgánicas y funcionales.

Material y métodos: Se determinó la concentración de CPF de 264 pacientes que presentaban signos o síntomas gastrointestinales indicativos de enfermedad orgánica, y se calculó su precisión diagnóstica mediante el área bajo la curva a partir del diagnóstico final.

Resultados: Los pacientes con enfermedad orgánica presentaron valores de CPF mayores (mediana 254 $\mu\text{g/g}$; intervalo de confianza [IC] 95%, rango intercuartil 105-588,5) que el grupo con enfermedad funcional (95 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 47,25-243,92; $p < 0,0001$), así como el grupo con EII (270,85 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 96,85-674,00) obtuvo valores más elevados que el grupo con síndrome del intestino irritable (79,70; IC 95%, 36,50-117,25; $p < 0,0001$). Para un valor de corte de 150 $\mu\text{g/g}$ se obtuvo un valor del área bajo la curva de 0,718 para discriminar entre enfermedad orgánica y funcional, y de 0,872 para discriminar entre síndrome del intestino irritable y EII.

Conclusión: En este estudio se corrobora el alto valor de la CPF en la evaluación de pacientes con sospecha de EII. La mejor eficacia diagnóstica se consigue con un cut-off de 150 $\mu\text{g/g}$ para la discriminación entre EII y síndrome del intestino irritable.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenalozoyaangulo@gmail.com (M.E. Lozoya Angulo).

KEYWORDS

Faecal calprotectin;
Inflammatory bowel
disease;
Irritable bowel
syndrome;
Organic bowel
disease;
Functional
gastrointestinal
disorder;
Cut-off

Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders

Abstract

Introduction: Diagnostic discrimination between inflammatory bowel disease (IBD) and functional gastrointestinal disorders is complex, as they cause similar signs and symptoms. Faecal calprotectin (FC) is a useful marker in this context, and can be used to select patients who will most benefit from colonoscopy. The aim of this study was to evaluate the utility of FC in discriminating between organic disease and functional disorders.

Material and methods: The study included 264 patients presenting with gastrointestinal complaints consistent with an organic pathology. FC levels were determined and diagnostic accuracy was assessed using the area under the curve obtained from the final diagnosis.

Results: Calprotectin levels in organic bowel disease patients were significantly higher (median 254 $\mu\text{g/g}$; 95% confidence interval [CI], interquartile range 105-588.5) than in functional disease patients (95 $\mu\text{g/g}$; 95% CI, 47.25-243.92) ($P < .0001$). Similarly, in patients with IBD, the values obtained were higher (270.85 $\mu\text{g/g}$; 95% CI, 96.85-674.00) than in those with irritable bowel syndrome (79.70 $\mu\text{g/g}$; 95% CI, 36.50-117.25) ($P < .0001$). For a cut-off of 150 $\mu\text{g/g}$, FC had an area under the ROC curve to discriminate between organic and functional disease of 0.718, and 0.872 to discriminate between irritable bowel syndrome and IBD.

Conclusion: Our study supports the importance of FC as a marker in the evaluation of patients with IBD. The best diagnostic accuracy is obtained at a cut-off value of 150 $\mu\text{g/g}$.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El dolor o malestar abdominal, acompañado de diarrea o estreñimiento, es una causa común de asistencia en las consultas de atención primaria y de gastroenterología¹. Muchos síntomas clínicos presentes en el dolor abdominal de origen funcional son comunes con otros trastornos orgánicos², principalmente con los de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), por lo que conviene diferenciar pronto a estos pacientes a fin de evitar estudios innecesarios.

El síndrome del intestino irritable (SII) es el trastorno funcional gastrointestinal más común, cuya prevalencia se sitúa en Europa en torno al 10-15%. En cambio, las EII son menos frecuentes, con una prevalencia en torno al 0,1-0,2% para la colitis ulcerosa (CU) y al 0,05-0,1% para la enfermedad de Crohn (EC)³. El SII tiene un curso benigno pero resulta molesto, doloroso y reduce en gran medida la calidad de vida del paciente⁴. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, distensión y/o defecación alterada. La base fisiopatológica no está plenamente establecida, pero se han propuesto varios factores implicados: alteraciones en la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, alteraciones psicológicas y mecanismos inflamatorios y postinfecciosos⁵. Alrededor de un 3% de las consultas de atención primaria y de un 16 a un 25% de las consultas de gastroenterología son debidas a esta afección⁶. En cambio, la EII es un trastorno inflamatorio crónico del tracto gastrointestinal que comprende 2 entidades mayores: la CU y la EC, cuyo curso evolutivo alterna brotes de actividad inflamatoria con periodos de remisión y que puede llegar a dar complicaciones graves, requiriendo en algunas ocasiones ingresos hospitalarios. La CU se caracteriza por una inflamación continua de la mucosa del colon, mientras que la EC presenta una

afectación discontinua y de carácter transmural que puede implicar cualquier tramo del tracto digestivo, aunque con localización más frecuente en el íleon terminal y en el colon. En cuanto a su etiología, no hay nuevos datos relevantes sobre la de la EII⁷, pero se propone un origen multifactorial, resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y propios del sistema inmunitario de los pacientes.

La sospecha clínica de una EII motiva, generalmente, la práctica de un análisis de sangre, un análisis de materias fecales, una endoscopia (sigmoideoscopia o colonoscopia), una biopsia y estudios de imagen, que ayudan a excluir otras causas y a confirmar el diagnóstico.

La endoscopia sigue siendo el gold standard, ya que permite visualizar directamente la mucosa intestinal y obtener biopsias. Pero es un examen que tiene algunos riesgos y limitaciones, debido a que es un procedimiento invasivo, dependiente del operador, que resulta molesto, que requiere preparación y anestesia en pacientes pediátricos y que tiene un coste relativamente alto. Se estima que el resultado de más del 60% de las colonoscopias realizadas en pacientes jóvenes son normales y, por lo tanto, potencialmente evitables⁸.

Teniendo en cuenta la elevada demanda de consultas de gastroenterología e investigaciones endoscópicas, una prueba que permita a los médicos descartar con confianza una EII beneficiará a los pacientes y a los servicios de gastroenterología, ya que se evita la realización de pruebas invasivas prescindibles. El biomarcador ideal debería hacer mucho más eficiente el uso de la colonoscopia gracias a una elevada sensibilidad para no producir retrasos en el diagnóstico, y especificidad para evitar exploraciones innecesarias⁹. Varios marcadores no invasivos se han recomendado a este

propósito, entre otros los típicos parámetros bioquímicos de inflamación, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, pero no son lo suficientemente sensibles ni específicos para estas afecciones¹⁰.

La determinación de calprotectina en heces se está afianzando en los últimos años como un nuevo marcador útil de EII. Varios estudios demuestran, además, que existe una asociación entre los niveles de calprotectina y el grado de inflamación; en consecuencia, puede usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir el riesgo de recidivas^{11,12}.

La calprotectina es una proteína abundante y ampliamente distribuida¹³ que se encuentra principalmente en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, monocitos y macrófagos reactivos¹⁴, que representa un 60% del contenido total de proteínas de su citoplasma¹⁵. Su función biológica no se conoce con exactitud, pero destaca su actividad protectora en procesos inflamatorios, infecciosos y proliferativos, en los que sus niveles plasmáticos se incrementan de 8 a 40 veces¹⁶. La concentración fecal es mayor, unas 6 veces la plasmática. Su resistencia al calor y a la degradación metabólica por enzimas bacterianas y por las propias proteasas intestinales hace posible que se elimine de forma intacta por las heces¹⁷. Su elevación se debe a un incremento en la permeabilidad de la mucosa que induce la migración de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y monocitos hacia la luz intestinal, donde tras realizar su actividad mueren liberando al medio gran cantidad de calprotectina.

Los estudios han demostrado que los niveles elevados no se ven afectados por la inflamación extraintestinal y solo se encuentra elevada en diferentes enfermedades de carácter inflamatorio con afectación intestinal² (por ejemplo, fibrosis quística, artritis reumatoide, EC, CU e infecciones bacterianas) y neoplásicas (por ejemplo, cáncer colorrectal).

La calprotectina fecal (CPF) permite gestionar y controlar a los pacientes adecuadamente y evita la realización de pruebas innecesarias a los que presentan un trastorno funcional.

El objetivo fundamental de este estudio fue valorar la utilidad de la CPF para discriminar entre enfermedades intestinales de carácter orgánico y funcional, y entre la EII y el SII, estimando mediante el análisis de la curva ROC el rendimiento diagnóstico de esta prueba, valorando su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para diferentes puntos de corte.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo de abril a agosto de 2015 de pacientes remitidos a la unidad de Digestivo y Digestivo infantil del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) a los que se les solicitó CPF por presentar síntomas y signos indicativos de enfermedad orgánica (dolor abdominal intenso e invalidante, diarrea crónica, cambios importantes en los hábitos intestinales, hematoquecia y estancamiento ponderal en niños). Se descartó a los pacientes con historia de cáncer o pólipos intestinales.

Se realizó un examen físico general y se obtuvo una historia clínica completa interrogando a todos los pacientes

o familiares a cargo acerca de sus síntomas intestinales y extraintestinales, duración de estos, otras enfermedades del paciente, antecedentes de viajes, toma de medicamentos (antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos), antecedentes familiares de enfermedades intestinales (EII, enfermedad celiaca o cáncer colorrectal) y hábitos tóxicos. Se sometió a todos los pacientes a las pruebas necesarias hasta obtener un diagnóstico definitivo, que incluyeron: análisis de sangre, exámenes coprológicos y coprocultivos (buscando infección, leucocitos, sangre oculta en heces y CPF) y la realización de estudios endoscópicos (colonoscopia y cápsula endoscópica) si procedía. Los pacientes tributarios de estudios endoscópicos fueron aquellos sin EII conocida y con: hematoquecia, dolor abdominal bajo intenso e invalidante de más de 2 meses de duración, cambios en los hábitos intestinales (predominantemente estreñimiento) de al menos 2 meses de duración, diarrea no complicada (excluyendo un origen infeccioso o malabsorción), así como pacientes en seguimiento por CU o EC con necesidad de una nueva evaluación endoscópica. Se excluyeron aquellos pacientes con colonoscopia incompleta o limpieza inadecuada. Los procedimientos utilizados en los pacientes fueron realizados tras la obtención del consentimiento informado.

Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos según su diagnóstico:

- Enfermedad orgánica, que incluye: EII (EC y CU), alergias, enfermedad celiaca, fibrosis quística, diarrea aguda infecciosa, gastritis por *H. pylori*.
- Enfermedad funcional: SII, intolerancias alimentarias, enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo, dispepsia funcional, sobrecrecimiento bacteriano, dolor abdominal funcional y dolor abdominal funcional secundario al consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

Las muestras de heces se recogieron en frascos estériles y se remitieron al laboratorio en menos de 48 h, donde se congelaron a -20°C hasta su análisis, que se llevó a cabo en menos de un mes. La CPF es estable en heces a temperatura ambiente al menos durante 72 h y hasta 4 meses congelada a una temperatura inferior a -20°C . Se determinó la concentración de CPF mediante el kit de ELISA de la casa comercial Bühlmann (Basilea, Suiza) utilizando anticuerpo monoclonal contra la calprotectina. Las muestras se prepararon y analizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS® v. 11. El test de Kolmogorov-Smirnov mostró que los valores de concentración de CPF no seguían una distribución normal. En consecuencia, los resultados se expresan en mediana y rango intercuartil.

No se encontraron diferencias en la distribución por la edad ni por el sexo ($p=0,103$ y $p=0,239$, respectivamente), por lo que los datos se tratan de forma conjunta.

Los valores entre los distintos grupos se compararon con la prueba estadística de Kruskal-Wallis. Asumimos una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$. Se evaluó el rendimiento diagnóstico, la S, la E, el VPP y el VPN.

Tabla 1 Clasificación de los pacientes según el diagnóstico final y el grupo de edad

	Diagnóstico	Niños, n (%)	Adultos, n (%)
Enfermedad orgánica: 132 (50%)	Enfermedad de Crohn	7 (5,1)	22 (17,32)
	Colitis ulcerosa	7 (5,1)	14 (11,02)
	EII no clasificada	8 (5,86)	10 (7,87)
	Alergias	4 (2,92)	0 (0)
	Enfermedad celiaca	9 (6,56)	2 (1,57)
	Fibrosis quística	2 (1,46)	2 (1,57)
	Diarrea aguda infecciosa	24 (17,5)	5 (3,93)
	Gastritis por <i>H. pylori</i>	0 (0)	2 (1,57)
	Otras de causa orgánica	7 (5,1)	7 (5,51)
	SII	0 (0)	28 (22,04)
Enfermedad funcional: 112 (42,4%)	Intolerancias	9 (6,56)	7 (5,51)
	ERGE no erosivo	10 (7,29)	0 (1,57)
	Dispepsia funcional	0 (0)	3 (2,36)
	Sobrecrecimiento bacteriano	0 (0)	3 (2,36)
	Dolor abdominal funcional	32 (23,35)	3 (2,36)
	DAF secundario al consumo de AINE	0 (0)	1 (0,78)
	Otras de causa funcional	4 (2,92)	11 (7,87)

DAF: dolor abdominal funcional; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; SII: síndrome del intestino irritable.

Resultados

En el estudio llevado a cabo de abril a agosto de 2015 se incluyeron consecutivamente 127 adultos (80 mujeres y 47 hombres) con una edad media de 42,7 años, con edades comprendidas entre los 17 y los 82 años, y 137 niños (63 niñas y 74 niños) con una edad media de 6,7 años, con edades comprendidas entre los 2 y los 16 años, que consultaron en la Unidad de Aparato Digestivo por presentar algún síntoma de enfermedad gastrointestinal indicativo de organicidad. Quedaron excluidos del estudio 28 pacientes porque no entregaron la muestra de heces para la determinación de CPF o por tener una colonoscopia incompleta o una limpieza colónica inadecuada en el momento de la colonoscopia. El diagnóstico por grupos de edad se muestra en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias en los valores de CPF entre niños y adultos ni por enfermedades ni en conjunto ($p > 0,05$).

De todos los pacientes estudiados, 132 (50%) fueron catalogados en enfermedad intestinal orgánica y 112 (42,4%) en enfermedad funcional gastrointestinal. El resto (20) corresponden a pacientes sin un diagnóstico definitivo por el momento. De los que tenían enfermedad orgánica hubo 68 con EII, de los cuales 29 presentaban EC, 21 CU y en los 18 restantes no se diferenció el tipo de EII. Del grupo con enfermedad de carácter funcional, 28 fueron catalogados como SII. El resto de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

En la [figura 1](#) está representada la distribución de los valores de CPF en los grupos de enfermedad orgánica, funcional, SII y EII.

El grupo de pacientes con enfermedad orgánica presentó valores de CPF (mediana; porcentaje del intervalo de confianza, rango intercuartil: 254 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 105-588,5) mayores que el grupo con enfermedad funcional (95 $\mu\text{g/g}$; IC95%, 47,25-243,92; $p < 0,0001$), así como el grupo de pacientes con EII obtuvo valores de CPF significativamente más elevados (270,85 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 96,85-674,00) que el

grupo de pacientes con SII (79,70 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 36,50-117,25); $p < 0,0001$) ([tabla 2](#)).

Las concentraciones fueron significativamente más altas en el grupo de pacientes con otro tipo de enfermedad orgánica no EII (153 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 82,5-340,5) respecto al grupo con enfermedad funcional (95 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 47,25-243,92; $p < 0,0001$).

Las concentraciones también fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con enfermedad orgánica no EII (153 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 82,5-340,5; $p = 0,034$) con respecto a los pacientes con otro tipo de enfermedad funcional no SII (101 $\mu\text{g/g}$; IC 95%, 49-249,95).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de CPF en pacientes con EC respecto a los pacientes con CU ($p = 0,443$). Tampoco hubo diferencias en el grupo de pacientes con otro tipo de enfermedad funcional no SII respecto al grupo con SII ($p = 0,123$).

Ningún paciente diagnosticado de EII tuvo valores de CPF menores de 50 $\mu\text{g/g}$; el valor más bajo fue de 60 en un adulto y de 73 en un niño. De los pacientes con SII, 16 (57%) obtuvieron un valor $> 50 \mu\text{g/g}$. De ellos, en 9 (33%) casos el valor se situó entre 50 y 100 $\mu\text{g/g}$ y en 7 (25%) casos fue mayor de 100 $\mu\text{g/g}$, siendo el valor más alto de 396 $\mu\text{g/g}$.

Los valores de CPF en los pacientes con intolerancias alimentarias, alergias alimentarias, enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo, diarrea aguda infecciosa y celíaca se muestran en la [tabla 3](#).

El análisis de la curva ROC que se representa en la [figura 2](#) mostró un buen rendimiento diagnóstico de la CPF en la diferenciación de EII frente al SII, con un AUC = 0,872 (IC 95% = 0,795-0,949, S = 100%, E = 38,4%, VPP = 77,7%, VPN = 100%), bueno para EII frente al resto de las enfermedades funcionales (AUC = 0,776), y moderado en la diferenciación de enfermedad orgánica frente a funcional (AUC = 0,718).

Los valores de S, E, VPP y VPN con diferentes cut-off están recogidos en la [tabla 4](#).

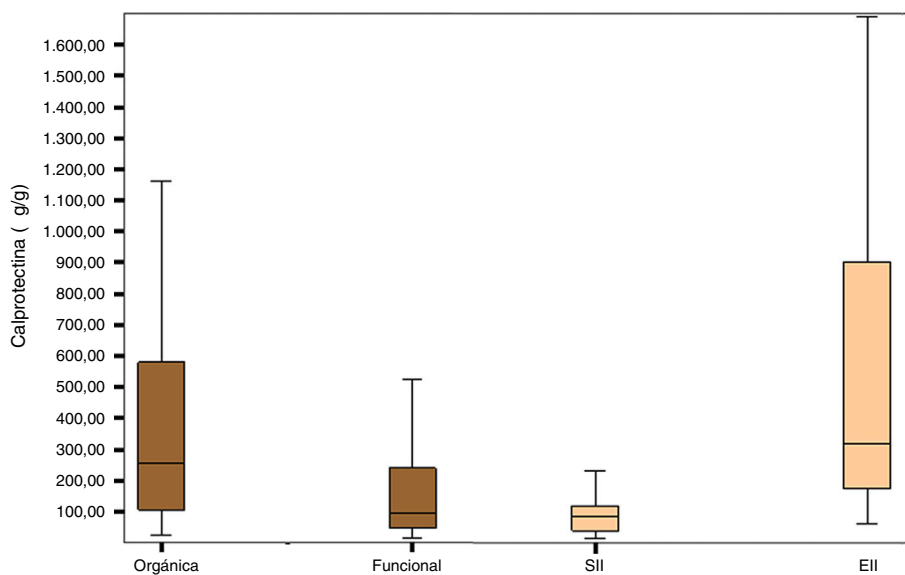


Figura 1 Niveles de calprotectina fecal según el diagnóstico final.EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII: síndrome del intestino irritable.

Tabla 2 Valores de mediana y rango intercuartil de calprotectina fecal ($\mu\text{g/g}$) en pacientes con enfermedad gastrointestinal orgánica y funcional

	Orgánica	Funcional	SII	EII
n	132	112	28	68
Mediana	254,3	95,00	79,70	270,85
Rango intercuartil	105-588,5	47,25-243,92	36,50-117,25	96,85-674,00
p	p < 0,0001		p < 0,0001	

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII: síndrome del intestino irritable.

No se encontró correlación de forma significativa entre los valores de CPF con el recuento de leucocitos ($p = 0,650$), neutrófilos ($p = 0,067$) y linfocitos ($p = 0,679$) mediante un análisis univariado. Se observó una correlación, aunque débil, entre el valor de CPF y la sangre oculta en heces ($p = 0,392$ $p < 0,05$). Así mismo, se halló una correlación con los niveles plasmáticos de albúmina ($p = -0,413$; $p < 0,05$).

Discusión

El diagnóstico de las EII se ha basado, clásicamente, en la valoración de la sintomatología digestiva. Los síntomas digestivos son muy frecuentes e inespecíficos, por ello, cuando se utilizan como único filtro para la indicación de

una colonoscopia, los resultados son poco eficientes¹⁷. Por esta razón existe la necesidad en la práctica médica de una prueba simple que ayude a seleccionar aquellos pacientes con síntomas indicativos de enfermedad inflamatoria que precisen pruebas diagnósticas más complejas.

A pesar de que el estudio se ha realizado con un reducido número de pacientes, este trabajo está en la línea de estudios previos en población pediátrica y adulta, que muestran cómo una única determinación de CPF puede ayudar a los gastroenterólogos en el diagnóstico diferencial entre enfermedades gastrointestinales de carácter orgánico y funcional¹⁸. Hay que destacar que la población adulta estudiada es joven (la mediana de edad se sitúa en 42 años), y es en su mayoría del sexo femenino, siendo 80 (63%) las mujeres frente a 47 hombres (37%). Resaltamos, así mismo, que la

Tabla 3 Valores de mediana y rango intercuartil de calprotectina fecal ($\mu\text{g/g}$) en pacientes con enfermedades funcionales diferentes al síndrome del intestino irritable y orgánicas distintas de la enfermedad inflamatoria intestinal

	Intolerancias alimentarias	Alergias alimentarias	ERGE no erosivo	Diarrea aguda infecciosa	Celiaquía
n	16	4	12	29	11
Mediana	90	153	115,25	212,5	94
Rango intercuartil	38-299	145-226	66,5-247,7	96,15-386	43-653

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Tabla 4 Precisión diagnóstica para la calprotectina fecal con diferentes cut-off de acuerdo con el diagnóstico final

	AUC	Cut-off	S	E	VPP	VPN
EII vs. SII	0,872	50	100	38,4	77,7	100
		100	87,5	61,5	83,0	69,0
		150	78,5	77	88	62,5
		200	71,4	77	88	55,5
Enfermedad orgánica vs. funcional	0,718	50	92,9	28,5	56,7	80
		100	76,1	52,6	61,8	68,6
		150	64,6	67,8	66,9	65,5
		200	56,6	72,3	67,3	62,3
SII vs. enfermedad orgánica	0,782	50	92	38,5	86,7	55,5
		100	76,1	61,5	89,5	37,2
		150	64,6	76,9	92,4	33,3
		200	56,5	76,9	91,4	29,0
EII vs. enfermedad funcional	0,813	50	100	28,6	41,1	100
		100	87,5	52,6	48	89,3
		150	78,5	67,8	55	86,4
		200	72,4	73,4	60,5	77

AUC: área bajo la curva; E: especificidad; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; S: sensibilidad; SII: síndrome del intestino irritable; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo,.

prevalencia de diferentes enfermedades digestivas coincide con la literatura. De hecho, todos los pacientes diagnosticados de SII fueron adultos, de los cuales 22 (78,6%) fueron mujeres con una edad media de 37,6 años frente a 6 (11,4%) hombres, lo cual coincide con los datos epidemiológicos disponibles que anuncian que el SII afecta con más frecuencia a las mujeres, especialmente adultos menores de 45 años¹⁹.

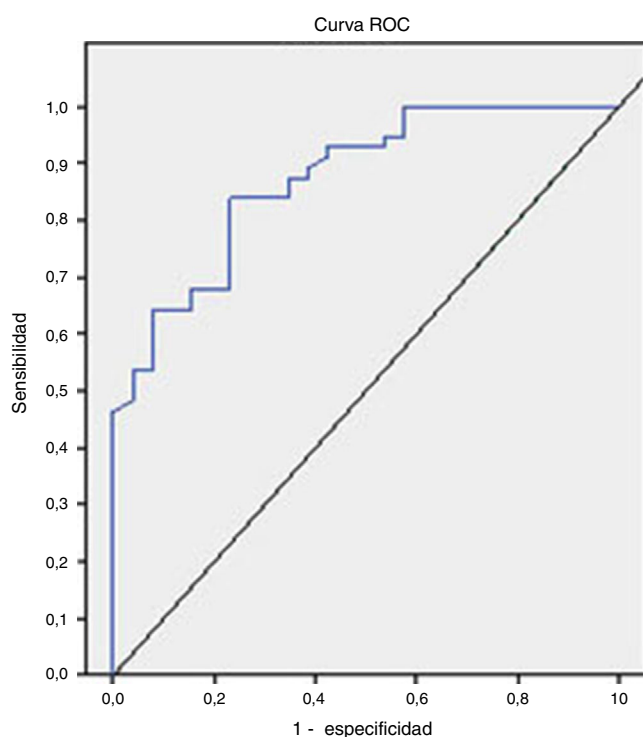


Figura 2 Curva ROC de calprotectina fecal (enfermedad inflamatoria intestinal/síndrome del intestino irritable). AUC = 0,872.

Destacamos también el elevado número de niños (24) con diarrea aguda infecciosa a los que se solicitó el test de CPF.

Se debe tener en cuenta que además de la EII, dolencias de muy distinta etiología, tales como infecciones, alergias a alimentos, fibrosis quística, gastritis, rectorragia, celiaquía mal controlada o terapia con antiinflamatorios no esteroideos, pueden dar resultados de calprotectina elevados²⁰. En nuestros pacientes, las concentraciones de CPF fueron significativamente más altas en el grupo con EII en comparación al grupo con otro tipo de enfermedad orgánica. No obstante, nuestros resultados tampoco permiten establecer valores de CPF que discriminen entre ambos grupos de enfermedad.

El valor cut-off en niños entre 1-17 años y en adultos sanos se ha establecido por debajo de 50 $\mu\text{g/g}$, de acuerdo con el límite indicado en el ensayo²¹. En niños menores de un año se han propuesto distintos valores de referencia, ya que en recién nacidos la permeabilidad intestinal está incrementada²². Por lo tanto, un resultado de la prueba con valores dentro del rango de normalidad (CPF < 50 $\mu\text{g/g}$ heces) apoyaría el diagnóstico de enfermedad funcional como causa no inflamatoria de los síntomas²³. Por lo general, se aconseja la derivación a un gastroenterólogo ante un valor de CPF mayor de 50, pero también cuando exista alta sospecha de EII, incluso con CPF dentro de la normalidad, por ejemplo, si hay un fuerte historial familiar. Tomando ese valor de referencia, nuestros datos confieren una S del 100% y una E del 38,4% para discriminar entre EII y SII. Según nuestros resultados, para optimizar la eficacia diagnóstica de la prueba sería aconsejable establecer como límite superior de referencia concentraciones de CPF mayores de 150 $\mu\text{g/g}$ heces, con el cual obtendríamos una aceptable S (78,5%) y aumentaríamos notablemente la E (77%). Establecemos como zona gris los valores de CPF comprendidos entre 50 y 150 $\mu\text{g/g}$ heces, caso en el que recomendamos repetir la determinación a las 4-6 semanas o ante un nuevo brote de los síntomas.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el análisis de la curva ROC, la CPF muestra un alto valor en el

diagnóstico diferencial de la EI frente al SI y moderado para la diferenciación de enfermedad orgánica frente a funcional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:1048–54.
2. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41:56–66.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE clinical guidelines, No. 61. London: Royal College of Nursing (UK); 2008.
4. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: Clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1407–30.
5. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:712–21.
6. Mínguez M, Benages A. Diagnóstico del síndrome del intestino irritable. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2003;4:37–40.
7. García-López S. Epidemiología, seguimiento, monitorización y otros aspectos de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38 Supl 1:32–L 38.
8. Tavabie OD, Hughes SA, Loganayagam A. The role of faecal calprotectin in the differentiation of organic from functional bowel disorders. *Br J Gen Pract*. 2014;64:595–6.
9. Rodríguez-Moranta F. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:60–8.
10. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426–31.
11. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:524–34.
12. Dhas DBB, Bhat BV, Gane DB. Role of calprotectin in infection and inflammation. *Curr Pediatr Res*. 2012;16:83–94.
13. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: Calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:483–95.
14. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: From occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut*. 2009;58:859–68.
15. Smith LA, Gaya DR. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18:6782–9.
16. Sutherland AD, Gearry RB, Frizelle FA. Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1283–91.
17. Rodríguez-Alonso L, Rodríguez-Moranta F, Berrozpe A, Ruiz-Cerulla A, Ariza X, Lobatón T, et al. El test de sangre oculta en heces cuantitativo como herramienta de priorización de la colonoscopia es superior a la valoración de los síntomas. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:138–9.
18. Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21:245–53.
19. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:775–85.
20. Bonnin Tomàs A, Vila Vidal M, Rosell Camps A. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:689–93.
21. Fagerberg UL, Loof L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:468–72.
22. Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, Derrieux S, Aubert-Jacquin C, Barbot L, et al. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F353–5.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE diagnostics guidance. London: NICE; 2013.