



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias

Francisco Rodríguez-Moranta*, Triana Lobatón, Lorena Rodríguez-Alonso y Jordi Guardiola

Servicio de Gastroenterología, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 28 de octubre de 2012; aceptado el 29 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 19 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Calprotectina fecal;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn;
Síndrome de intestino irritable;
Biomarcadores

KEYWORDS

Fecal calprotectin;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease;
Irritable bowel syndrome;
Biomarkers

Resumen El diagnóstico de las enfermedades inflamatorias intestinales se ha basado, clásicamente, en la valoración de síntomas digestivos. Su aparición suele resultar en una colonoscopia, cuyo rendimiento es bajo. Asimismo, existe una tendencia creciente en fundamentar el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en datos objetivos, ya que la desaparición de los signos de actividad en la colonoscopia (denominada «curación mucosa») se ha relacionado con una remisión clínica sostenida y una reducción en la tasa de hospitalización y cirugía.

En consecuencia, es necesario identificar biomarcadores que permitan seleccionar aquellos pacientes que van a beneficiarse más de una exploración endoscópica.

La calprotectina fecal ha sido propuesta como biomarcador de inflamación intestinal. Permite diferenciar la enfermedad inflamatoria intestinal del síndrome de intestino irritable, presenta una mejor correlación con el grado de inflamación que los índices clínicos y marcadores serológicos. Además, podría ser útil para predecir la curación mucosa y el riesgo de recidiva.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel diseases

Abstract The diagnosis of inflammatory bowel diseases has classically been based on assessment of digestive symptoms. The development of these symptoms usually results in colonoscopy, which has a low diagnostic yield. Likewise, there is an increasing tendency to base treatment of inflammatory bowel disease on objective data, since the disappearance of signs of activity on colonoscopy (called «mucosal cure») has been associated with sustained clinical remission and reduced rates of hospitalization and surgery. Consequently, there is a need for biomarkers that would aid the selection of those patients who would derive most benefit from an endoscopic examination. One substance that has been proposed as a biomarker of bowel inflammation is fecal calprotectin. This substance allows inflammatory bowel disease to be distinguished from irritable bowel syndrome and shows a better correlation with the degree of inflammation than

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frmoranta@bellvitgehospital.cat (F. Rodríguez-Moranta).

clinical indicators and serological markers. In addition, it could also be useful to predict mucosal cure and the risk of recurrence.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico de las enfermedades del intestino resulta un desafío para los clínicos. La sospecha clínica de una enfermedad orgánica intestinal motiva, generalmente, la práctica de una colonoscopia diagnóstica. Sin embargo, la colonoscopia dirigida por signos y síntomas implica un elevado porcentaje de falsos positivos (colonoscopias normales)^{1,2}.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) no presenta signos o síntomas patognomónicos, por lo que para su diagnóstico y manejo se utilizan una combinación de datos clínicos, analíticos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Los índices clínicos, utilizados habitualmente en la práctica clínica, son subjetivos y poco específicos. Así, hasta un 30% de los pacientes con EII presentarán sintomatología atribuible a un síndrome de intestino irritable (SII). Por ello, los índices clínicos no presentan una buena correlación con la actividad inflamatoria³.

Por otro lado, la desaparición de los signos de actividad en la colonoscopia, a menudo denominada «curación mucosa», se ha relacionado con una remisión clínica sostenida, una reducción en la tasa de hospitalización y en la necesidad de cirugía, tanto en la colitis ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn (EC)^{4,5}. Por ello, en la actualidad, existe una tendencia creciente a manejar la EII basándose en datos objetivos de actividad inflamatoria endoscópica (más que por los índices clínicos). Sin embargo, ello implica un mayor uso de la colonoscopia, exploración costosa, invasiva, molesta y no exenta de complicaciones.

Por lo tanto, la obtención de biomarcadores capaces de identificar el comportamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino, ha suscitado un interés creciente. 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 innecesarias.

Se han evaluado un gran número de biomarcadores. Entre estos, los marcadores fecales cuentan con la potencial ventaja de una mayor especificidad para inflamación intestinal respecto a los marcadores serológicos que pueden elevarse en procesos inflamatorios de cualquier origen. Durante el proceso inflamatorio se produce un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal por lo que podremos detectar en las heces leucocitos y proteínas leucocitarias. Una de las proteínas leucocitarias mejor evaluadas es la calprotectina fecal (CF).

Calprotectina fecal

La calprotectina fecal es una proteína con propiedades antimicrobianas⁶ que constituye el 60% del total de las proteínas citosólicas de los granulocitos⁷. Su presencia en las heces es directamente proporcional a la actividad de los

neutrófilos en la luz intestinal, marcador de actividad en la EII⁸. Los niveles de CF presentan una buena correlación con la excreción de leucocitos marcados con indio 111⁹ y con la permeabilidad de la mucosa intestinal⁸. Es resistente a la degradación bacteriana¹⁰ y muy estable en heces a temperatura ambiente durante una semana¹¹, lo que facilita mucho su uso en la práctica clínica.

Los niveles de CF varían con la edad. Los neonatos tienen niveles muy elevados de CF y descienden durante las primeras semanas hasta los 5 años, cuando los niveles ya son comparables a los de los adultos¹². No hay diferencias entre sexos¹³. No obstante, los niveles de CF pueden mostrar variaciones notables en muestras realizadas en días consecutivos en pacientes sin enfermedad intestinal¹⁴.

La CF se cuantifica mediante un enzoinmunoanálisis (ELISA) y, recientemente, por técnicas de inmunocromatografía (también llamados «tests rápidos»). Requiere una única muestra de menos de 5 g para su determinación. Las técnicas ELISA han sido las más empleadas hasta el momento. Se han utilizado anticuerpos monoclonales y policlonales, siendo las primeras las que tienen una mayor sensibilidad y especificidad¹⁵. Recientemente, se han desarrollado técnicas inmunocromatográficas con resultados prometedores¹⁶. Las ventajas respecto a las técnicas ELISA son su mayor rapidez en la determinación, la posibilidad de realizar el análisis individual y una mayor facilidad de manejo e interpretación de sus resultados para el clínico. Se han comparado las 2 técnicas demostrando una precisión similar entre ambas¹⁶⁻¹⁸. Lobaton et al.¹³ realizaron un test de CF mediante 2 técnicas (ELISA e inmunocromatográfica) previamente a realizar 146 colonoscopias a pacientes con CU. Ambas técnicas demostraron una excelente precisión diagnóstica para discriminar la actividad inflamatoria mucosa evaluada por endoscopia, así como una muy buena correlación entre ambas (índice de correlación interclase de 0,904; $p < 0,001$).

Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias intestinales

Enfermedad orgánica vs. funcional

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 eficientes¹.

Varios estudios han evaluado la utilidad de la CF como pretest para identificar enfermedad orgánica intestinal. Tibble et al.³ determinaron la CF a 602 pacientes con síntomas digestivos previamente a la realización de una colonoscopia o un estudio radiológico. Aquellos con una enfermedad orgánica (EII, colitis microscópica, neoplasia colorrectal, diverticulitis, etc.) tenían niveles de CF superiores con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 79%.

Un estudio multicéntrico¹⁹ incluyó prospectivamente 870 pacientes enviados a colonoscopia diagnóstica. La CF tuvo una sensibilidad del 89% y una especificidad del 62% en la identificación de cualquier enfermedad orgánica.

Un estudio evaluó la precisión de la CF en pacientes con diarrea crónica²⁰. La sensibilidad y la especificidad para detectar una enfermedad orgánica fue del 64 y 80%, respectivamente. La falta de sensibilidad se debió, fundamentalmente, a la falta de detección de celiaquias. El consumo de antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos se relacionó con la presencia de falsos positivos.

Manz et al. evaluaron la precisión diagnóstica de la CF en la detección de lesiones significativas del tracto gastrointestinal alto y bajo. El área bajo la curva ROC fue de 0,730 y 0,910 respectivamente ($p < 0,001$)²¹.

Un metaanálisis⁹ que incluyó 2.475 pacientes determinó la sensibilidad y especificidad de diferenciar la enfermedad orgánica de la funcional, obteniendo un 83 y 84%, respectivamente.

Con todo ello, si bien la CF es capaz de discriminar entre enfermedad orgánica y funcional, no lo hace con suficiente precisión como para generalizar su uso en la práctica clínica, teniendo en cuenta que la mayoría de las colonoscopias se solicitan para descartar una neoplasia colorrectal.

Una situación que merece especial consideración es la evaluación de síntomas digestivos en niños, en los que evitar una colonoscopia es particularmente deseable. En pacientes pediátricos con dolor abdominal recurrente y cambios en el hábito deposicional, una CF elevada está estrechamente asociada con la EII y, por lo tanto, su empleo sistemático en la evaluación inicial de estos niños podría mejorar la derivación a las unidades de endoscopia²².

Enfermedad inflamatoria intestinal vs. síndrome de intestino irritable

Un problema muy frecuente para los clínicos es diferenciar un SII de una EII. Ello adquiere una magnitud considerable en el ámbito de atención primaria ya que hasta un 10-20% de la población puede tener un SII y los síntomas pueden ser indistinguibles (dolor abdominal, diarrea) de una EII. Por otro lado, diferenciarlos puede ser muy costoso e invasivo y con un elevado porcentaje de exploraciones normales².

La CF puede resultar útil para discriminar ambas entidades ya que los pacientes con EII presentan niveles superiores de CF que aquellos con SII^{3,9,20,22-44}. Tibble et al.²⁴ pudieron identificar a pacientes con EC con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% con un punto de corte de CF de 30 $\mu\text{g/g}$. Se han obtenido resultados similares en población pediátrica con EII activa^{31,45}. Otro estudio evaluó los niveles de CF en 54 pacientes con SII, 42 con CU y 43 con EC. Todos ellos fueron evaluados posteriormente con una ileocolonoscopia⁴¹. La CF demostró una elevada precisión para discriminar EII de SII (sensibilidad del 81,7% y especificidad del 83,5%). Los niveles de CF en la EC fueron superiores y con una mayor precisión diagnóstica que en la CU (81,4 vs. 78,6%, respectivamente)^{3,23}.

Un metaanálisis⁴⁶ analizó los datos de 30 estudios que incluían 5.983 pacientes de los cuales 1.210 tenían una EII. Los diseños, el tipo de test, así como los puntos de corte de CF seleccionados eran diferentes. Asumiendo estas

limitaciones, la CF con un umbral del 100 $\mu\text{g/g}$ demostró una sensibilidad y especificidad para identificar EII de 95 y 91%, respectivamente. Otro metaanálisis⁴⁷ incluyó solo 13 estudios con 1.041 pacientes (670 adultos y 371 niños) en función de su calidad metodológica. La sensibilidad y especificidad para la identificación de una EII en adultos fue del 93 y 96%, respectivamente. En niños, la sensibilidad fue parecida (del 92%) pero con una especificidad menor (del 76%). La razón de verosimilitud positiva y negativa fue de 20 y 0,05 para adultos y de 5 y 0,1 para población pediátrica. Ello sugiere que la CF es una excelente prueba diagnóstica, al menos en la población adulta.

En resumen, la CF parece ser una excelente prueba diagnóstica para seleccionar aquellos pacientes con sospecha de EII que deben ser investigados. A pesar de ello, la determinación de CF no forma parte de las guías de práctica clínica. Para que la CF pueda trasladarse a la vida real son necesarios estudios multicéntricos con un gran volumen de pacientes, en el ámbito de atención primaria, para conocer su precisión diagnóstica y el punto de corte más adecuado que seleccione a los pacientes que deben ser derivados a un ámbito de atención especializada para descartar una EII.

Calprotectina fecal en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Valoración de la actividad inflamatoria intestinal

La EII tiene un curso crónico con etapas de actividad clínica alternadas con fases de remisión. La valoración de la actividad inflamatoria intestinal se ha basado, clásicamente, en la evaluación de los signos y síntomas o en su combinación mediante índices clínicos (como el índice CDAI, el índice de Harvey-Bradshaw, Truolove, etc.), que son difíciles de completar y su uso en la práctica clínica es bajo. Además, como se ha comentado, los síntomas son poco específicos. Por otro lado, un elevado porcentaje de pacientes asintomáticos tiene actividad inflamatoria endoscópica e histológica. Los marcadores serológicos (plaquetas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, etc.) tienen una baja sensibilidad y especificidad^{41,48}. Por otro lado, la endoscopia es costosa, invasiva y tiene potenciales complicaciones.

La CF ha sido estudiada en los últimos años como un biomarcador capaz de correlacionarse con la actividad inflamatoria endoscópica e histológica^{24,26,30,31,41,45,49-64}. No se ha demostrado que la extensión de la enfermedad inflamatoria influya en la magnitud de la CF^{30,61,63}. La CF parece reflejar mejor la actividad de la enfermedad en la CU que en la enfermedad de Crohn⁷⁸ ya que es posible que la CF se correlacione mejor con la actividad inflamatoria del colon que del íleon. Se ha señalado que la estratificación basada en el fenotipo de la enfermedad (inflamatorio, estenosante, fistulizante) podría mejorar la capacidad predictiva de la CF en la EC⁶⁵, si bien estos resultados no han sido confirmados.

La sensibilidad de la CF para detectar actividad mucosa varía en rangos del 70 al 100% con una especificidad del 44 al 100% en función del punto de corte^{50,54,56,62-64}. Lobaton et al.¹³ evaluaron la capacidad de la CF, los síntomas e índices clínicos (Mayo clínico) y las pruebas serológicas para predecir la actividad mucosa evaluada por endoscopia en 146 exploraciones de 123 pacientes con CU. La CF

se correlacionaba más estrechamente con el índice de Mayo endoscópico ($r = 0,727$; $p < 0,001$) que la actividad clínica ($r = 0,636$; $p < 0,001$), plaquetas ($r = 0,381$, $p < 0,001$), leucocitos ($r = 0,300$; $p < 0,001$) y PCR ($r = 0,291$, $p = 0,002$). El punto de corte de CF óptimo para discriminar remisión endoscópica (subpuntuación endoscópica Mayo ≤ 1), era de $280 \mu\text{g/g}$ para las técnicas de inmunocromatografía y $250 \mu\text{g/g}$ para la técnica ELISA, con un área bajo la curva ROC de $0,906$ y $0,924$, respectivamente¹³. Resultados similares obtuvieron en la EC⁶⁶. Sipponen et al. compararon la actividad endoscópica (según el índice CDEIS) de 77 pacientes con EC con la actividad clínica (según el índice CDAI). Los niveles de CF se correlacionaban bien con CDEIS ($r = 0,729$) con una sensibilidad del 70% y una especificidad de 92% en la predicción de actividad endoscópica (CDEIS ≥ 3). En este caso, la sensibilidad de CDAI ≥ 150 era solo del 27%, con una especificidad del 94%⁶³.

Monitorización del tratamiento

La monitorización del tratamiento se ha basado en la evaluación de los síntomas, índices clínicos y marcadores serológicos, presentando los mismos problemas que en los anteriores escenarios. Uno de los campos más interesantes de la CF es su evaluación longitudinal en respuesta al tratamiento médico^{56,62,67-70}. Un estudio analizó la respuesta al tratamiento de 38 pacientes con EII activa (27 CU y 11 EC)⁶⁸. Los pacientes fueron tratados con aminosalicilatos, prednisona y azatioprina. Tras 8 semanas de tratamiento, se realizó una colonoscopia, observando que un 82% de los pacientes habían normalizado la mucosa. La normalización de los niveles de CF predijo el 100% de los pacientes respondedores. Este valor predictivo de la CF también pudo observarse en pacientes tratados con biológicos⁶². Un estudio analizó a 15 pacientes con EC a los que se indicó anti-TNF α (14 infliximab, 1 adalimumab) y fueron monitorizados con CF. A las 12 semanas de iniciado el tratamiento se realizó una colonoscopia. La CF presentó una buena correlación con el índice de actividad endoscópica CDEIS ($r: 0,831$). La predicción de la actividad endoscópica con un umbral de CF en $200 \mu\text{g/g}$ obtuvo una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100% en la predicción de la actividad endoscópica (CDEIS ≥ 3).

Estos resultados no han sido confirmados en la población pediátrica. Dos estudios que utilizaron el índice clínico de actividad para CU Pediátrica (PUCAI) predijeron la respuesta al tratamiento con mayor precisión que la CF^{71,72}. Hay que destacar, sin embargo, que en ambos estudios, las decisiones clínicas se basaban en la valoración clínica (por lo tanto, por el propio índice PUCAI), por lo que la CF estaría en desventaja.

Hu et al. analizaron el valor pronóstico de la CF en 90 pacientes con CU grave. Los niveles de CF fueron significativamente superiores en los pacientes que necesitaron una colectomía ($p = 0,04$), pero no podían discriminar a los pacientes resistentes a corticoides o a infliximab⁷⁰.

Identificación de la curación mucosa

Se ha demostrado que los pacientes con CU y EC que alcanzan la curación mucosa como respuesta al tratamiento médico tienen un curso de la enfermedad más leve^{5,73}. Por

todo ello, se ha evaluado el valor de la CF para determinar la presencia de curación mucosa en el seguimiento de los pacientes en tratamiento médico.

Roseth et al. demostraron que los pacientes con EC o CU que habían alcanzado la remisión tras un tratamiento médico tenían una marcada reducción en los niveles de CF (superiores a $50 \mu\text{g/g}$)⁵⁶. Estos resultados han sido confirmados en varios estudios posteriores. Sipponen et al.⁷⁴ evaluaron este aspecto en respuesta al tratamiento con anti-TNF α . Incluyeron 19 pacientes candidatos a tratamiento con infliximab. Se realizó una colonoscopia (índice SES-CD) basal y a los 6 meses de tratamiento y se determinó la CF en el momento 0, a los 2-3 meses y a los 4-6 meses de iniciado el tratamiento. Los pacientes respondedores presentaron un descenso muy significativo de la CF (de $1.282 \mu\text{g/g} \pm 156-2.277 \mu\text{g/g}$ a $73 \mu\text{g/g} \pm 7-2.222$; $p = 0,005$). Los pacientes con falta de respuesta a infliximab no mostraron cambios significativos⁶². No obstante, las conclusiones que pueden obtenerse son limitadas por ser estudios con un pequeño tamaño muestral.

Predicción de la recidiva

Los pacientes con EII típicamente experimentan periodos de remisión con recidivas intermitentes caracterizadas por el aumento de la inflamación intestinal. El momento de la recidiva es impredecible y la monitorización de la enfermedad en remisión tradicionalmente se ha realizado con la exploración de los síntomas. No obstante, los síntomas podrían no aparecer hasta tiempo después de la aparición de la inflamación mucosa, retrasando una posible intervención terapéutica⁷. De hecho, es conocido que un elevado porcentaje de pacientes con EII asintomáticos tienen algún grado de inflamación mucosa residual⁷⁵. Por otro lado, se han detectado niveles elevados de CF en pacientes con enfermedad quiescente⁷⁴, así que la CF podría ser más sensible que los síntomas para identificar pacientes en riesgo de recidiva clínica.

Varios estudios han observado que pacientes con enfermedad quiescente que presentan un aumento en las concentraciones de CF puede predecir la recidiva clínica en los siguientes 12 meses de seguimiento. Ello podría ser más marcado en pacientes con CU que en la EC^{65,74,76-79}.

Tibble et al.⁷⁷ demostraron que niveles de superiores a $50 \mu\text{g/g}$ se relacionaban con un mayor riesgo de recidiva de la EII con una sensibilidad y especificidad del 90 y 83%, respectivamente^{76,77}.

Un estudio en 163 pacientes con EII (74 CU y 89 EC) en remisión clínica obtuvo que los niveles basales de CF $> 150 \mu\text{g/g}$ tenían un 30% de riesgo de recidiva clínica en los siguientes 12 meses y del 7% si los niveles de CF eran $< 150 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,001$)⁶⁵. Con este punto de corte, la CF predecía la recidiva clínica en los siguientes 12 meses con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 69%.

Costa et al. demostraron este incremento de riesgo en la CU pero no en la EC. En este caso, niveles elevados de CF tenían un VPP del 81% y un VPN del 90% para la recidiva de la CU, mientras que en pacientes con EC el VPP fue de 87% y el VPN del 43%⁷⁶. Los pacientes con una CF $> 150 \mu\text{g/g}$ tenían un riesgo 14 veces superior de recaída en los siguientes 12 meses que si era inferior. En cambio, estos resultados

no se produjeron en la EC. D'Inca et al.⁷⁸ demostraron diferencias significativas en la EC pero solo en el subgrupo de pacientes con afectación colónica (177 µg/g vs. 75 µg/g, $p = 0,04$). También en EC de colon, Kallel et al.⁸⁰ evaluaron 53 pacientes en remisión clínica. Durante los 12 meses de seguimiento, un 18% presentó una recidiva clínica. Los valores de CF fueron superiores en el grupo que presentó una recidiva con respecto a los que mantuvieron la remisión (381 µg/g vs. 155 µg/g, respectivamente, $p < 0,001$). El punto de corte de CF en 340 µg/g proporcionaba una sensibilidad de 80% y una especificidad del 91% en la predicción de recidiva clínica, lo que correspondía a un OR de 18.

Recientemente, Louis et al.⁸¹ analizaron el riesgo de recidiva al interrumpir el tratamiento con infliximab a pacientes en tratamiento prolongado (más de 12 meses) y en remisión libre de esteroides durante al menos 6 meses. Se incluyeron 115 pacientes, manteniendo el tratamiento inmunosupresor. La tasa de recidiva al año fue del 44%. El sexo masculino, la ausencia de resección quirúrgica, leucocitos $> 6,0 \times 10^9/l$, hemoglobina ≤ 145 g/l, proteína C reactiva $\geq 5,0$ mg/l y CF ≥ 300 µg/g. El cumplimiento de 2 o menos criterios tenía un riesgo del 15% de recidiva al año. En este caso, la combinación de estos factores permitía identificar un grupo de bajo riesgo de recidiva tras la retirada de infliximab.

La CF podría no discriminar el riesgo de recidiva en pacientes en remisión clínica prolongada. En este sentido, Sipponen et al.⁷⁶ obtuvieron una elevada tasa de recidivas de pacientes con niveles basales de CF bajos. Esto podría significar que, en realidad, la CF, más que identificar el riesgo de recidiva, es capaz de detectar aquellos pacientes que no están verdaderamente en remisión («remisión profunda»).

Recurrencia post-operatoria en la enfermedad de Crohn

El seguimiento del neoleon después de una resección quirúrgica puede predecir la evolución a corto plazo de la EC operada⁸², motivo que justifica el control endoscópico de estos pacientes. Existen datos limitados respecto al uso de biomarcadores para determinar la recurrencia en la EC tras una resección ileocolónica. Los resultados obtenidos demuestran una baja sensibilidad y especificidad⁸³⁻⁸⁵. Ello puede ser debido a que la recurrencia inicial, asintomática de la EC, afecta a un segmento muy limitado de la mucosa, por lo que no debe ser suficiente para elevar los niveles de CF a niveles detectables en heces.

Conclusión

La CF es un marcador fiable de inflamación mucosa y permite discriminar aquellos pacientes en riesgo de presentar una EI y que deberían ser valorados por un especialista. Por otro lado, es capaz de discriminar la actividad inflamatoria endoscópica y resulta de utilidad para monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir el riesgo de recidiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Lasson A, Kilander A, Stotzer PO. Diagnostic yield of colonoscopy based on symptoms. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:356-62.
- Tibble JA, Sigthorsson 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.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1194-201.
- Baert F, Moortgat L, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:10-1.
- 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.
- 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.
- Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-31.
- 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.
- Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J, Davies K, Sayers A, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:48-54.
- Sutherland AD, Gearry RB, Frizelle FA. Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1283-91.
- Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr*. 2002;91:45-50.
- Leach ST, Day AS. S100 proteins in the pathogenesis and diagnosis of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2006;2:471-80.
- Husebye E, Ton H, John B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2683-7.
- Malickova K, Janatkova I, Bortlik M, Komarek V, Lukas M. Calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease comparison of two commercial tests. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2008;57:147-53.
- Lobatón T, Rodríguez-Moranta F, López-García A, Sánchez E, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013. En prensa.
- Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:985-92.
- Otten CM, Kok L, Witteman BJ, Baumgarten R, Kampman E, Moons KG, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1275-80.

19. Meucci G, d'Inca R, Maieron R, Orzes N, Vecchi M, Visentini D, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: a multicenter prospective study. *Dig Liver Dis.* 2010;42:191-5.
20. 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 Pt 1:861-7.
21. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:5.
22. Diamanti A, Panetta F, Basso MS, Forgione A, Colistro F, Bracci F, et al. Diagnostic work-up of inflammatory bowel disease in children: the role of calprotectin assay. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1926-30.
23. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:9-15.
24. Tibble J, Teahan K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut.* 2000;47:506-13.
25. 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.
26. 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.
27. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne AB. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:615-21.
28. 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.
29. 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.
30. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion.* 1997;58:176-80.
31. 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.
32. 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.
33. Thjodleifsson B, Sigthorsson 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.
34. Wassell J, Dolwani S, Metzner M, Losty H, Hawthorne A. Faecal calprotectin: a new marker for Crohn's disease? *Ann Clin Biochem.* 2004;41 Pt 3:230-2.
35. 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.
36. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:720-5.
37. Chung-Faye G, Hayee B, Maestranzi S, Donaldson N, Forgacs I, Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1374-8.
38. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:1706-13.
39. Schroder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1035-42.
40. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, Criblez DH, Seibold F. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1697-706.
41. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:162-9.
42. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:32-9.
43. Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:359-66.
44. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, Ashorn M, Valineva T, Wei B, et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:199-205.
45. 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.
46. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:803-13.
47. van Rhee PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Bmj.* 2010;341:c3369.
48. 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.
49. Garcia Sanchez Mdel V, Gonzalez R, Iglesias Flores E, Gomez Camacho F, Casais Juanena L, Cerezo Ruiz A, et al. Diagnostic value of fecal calprotectin in predicting an abnormal colonoscopy. *Med Clin (Barc).* 2006;127:41-6.
50. D'Inca R, dal Pont E, di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:429-37.
51. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaiche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1100-5.
52. Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:53-7.
53. Jones J, Loftus Jr EV, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and

- serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1218–24.
54. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:162–9.
 55. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme O, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:1081–91.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Solem CA, Loftus Jr EV, 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.
 59. 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.
 60. Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:414–20.
 61. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1221–9.
 62. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1392–8.
 63. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:40–6.
 64. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1851–8.
 65. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1190–8.
 66. Lobaton T, Rodríguez-Moranta F, Guardiola J, Sanchez-Pastor E, Rodríguez Alonso L, Ruiz-Cerulla S, et al. P180 A new rapid test for fecal calprotectin predicts mucosa healing in Crohn's disease JCC. 2012;6 (Suppl 1):S81.
 67. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:823–5.
 68. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5584–9.
 69. Sipponen T, Björkstén CG, Farkkila M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2009;45:325–31.
 70. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:673–8.
 71. Turner D, Leach ST, Mack D, Uusoue K, McLernon R, Hyams J, et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut*. 2010;59:1207–12.
 72. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138:2282–91.
 73. Frosliø KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412–22.
 74. Sipponen T, Björkstén CG, Farkkila M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:325–31.
 75. Saverymuttu SH. Clinical remission in Crohn's disease—assessment using faecal 111In granulocyte excretion. *Digestion*. 1986;33:74–9.
 76. 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.
 77. Tibble JA, Sighthorsson 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.
 78. D'Inca R, Dal Pont E, di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2007–14.
 79. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:669–73.
 80. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Feki M, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:340–5.
 81. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142:63–70.
 82. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956–63.
 83. Scarpa M, d'Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, Bertin E, et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:861–9.
 84. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg*. 2009;96:663–74.
 85. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, Scala L, Scimeca D, Rispo A, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10:17–22.