



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



COMENTARIOS A ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BÁSICA

El caso de la estandarización de la calprotectina fecal, o cómo evitar que el entusiasmo nos lleve a la confusión

The case of fecal calprotectin standardization, or how to avoid enthusiasm leading to confusion

Kristensen V, Klepp P, Cvanarova M, Røseth A, Skar V, Moum B. Prediction of endoscopic disease activity in ulcerative colitis by two different assays for fecal calprotectin. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:164-9.

Lasson A, Stotzer P-O, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:26-32.

El tratamiento por objetivos en la colitis ulcerosa (CU), la importancia de la remisión profunda y el valor de la cicatrización mucosa son conceptos cada vez más presentes en la mente y en la práctica clínica de los gastroenterólogos que manejan este tipo de pacientes¹. La calprotectina fecal se ha presentado como un buen marcador de la inflamación intestinal incluso en fases subclínicas, por lo que se ha propuesto como una manera excelente de monitorizar la actividad inflamatoria en pacientes con CU, más allá del mero control sintomático. Al tratarse de un procedimiento no invasivo y que solo implica la recogida de una muestra de heces, los gastroenterólogos la hemos adoptado de una manera entusiasta y su uso se ha extendido notablemente en nuestro medio en los últimos años.

En el primer trabajo que da pie a este comentario, un grupo noruego presenta el resultado de comparar dos marcas comerciales distintas del test para la determinación de calprotectina fecal. Teniendo en cuenta que la determinación de la calprotectina fecal no pretende sino estimar la situación de la mucosa, los autores buscan en cada uno de estos test el punto de corte con una correlación más fiable con la curación mucosa, ya sea empleando un criterio más estricto (subscore endoscópico de Mayo 0), o un criterio más general (subscore endoscópico de Mayo ≤ 1). A pesar

de que ambos test son procedimientos de ELISA y de que no hubo diferencias en el rendimiento diagnóstico entre ambos (es decir, los dos resultaron igual de fiables), lo cierto es que se encontraron diferencias muy acusadas en los puntos de corte para uno y otro test y utilizando cualquiera de los dos criterios para curación mucosa, siendo estas diferencias en los puntos de corte estadísticamente significativas a pesar de que el tamaño muestral parece *a priori* muy corto (poco más de 60 pacientes). En otras palabras, los autores ponen de manifiesto que los puntos de corte de calprotectina varían según la marca comercial del test que se emplee, y que por tanto las estrategias basadas en niveles de calprotectina que se pueden encontrar en la literatura habrían de tomarse con precaución a la hora de trasladarlos a la práctica clínica diaria ya que dichos niveles están sujetos a la influencia de diversas variables, incluida la marca comercial del test que se emplee; más aún, los autores concluyen que cada marca de test de ELISA para la determinación de calprotectina fecal necesita de una validación específica de sus puntos de corte².

Existen numerosos trabajos en la literatura que avalan la calprotectina fecal como un marcador biológico de utilidad en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con CU, y son capaces de correlacionar estos niveles de calprotectina fecal con la actividad endoscópica e incluso con el grado de inflamación histológica, así como su decremento con la respuesta a los tratamientos^{3,4}. Además, se ha demostrado útil en el seguimiento de los pacientes al atribuírsele la propiedad de predecir la aparición de síntomas de la enfermedad de tal forma que podría ser útil en la monitorización de pacientes en remisión⁵, tras rebajar la carga terapéutica⁶ e incluso se ha sugerido que una intervención farmacológica (ajustar la dosis de aminosalicilatos) basada en los niveles de calprotectina fecal podría ser útil en pacientes que se encuentran en remisión clínica^{7,8}. Más aún, se han propuesto diferentes métodos por los que el paciente podría monitorizar por sí mismo la actividad de su enfermedad y solo acudir al hospital si su propia determinación de calprotectina fuera patológica⁹. En los últimos tiempos hemos asistido a una explosión de literatura que pondera las utilidades de la calprotectina en diferentes escenarios clínicos de la enfermedad inflamatoria intestinal, y como consecuencia cada vez más gastroenterólogos de nuestro medio hemos incluido la calprotectina a nuestra práctica clínica con la esperanza de que se convirtiera en una herramienta de enorme utilidad en la práctica diaria. Sin embargo, la realidad una vez más

nos demuestra que aún tenemos mucho que aprender sobre la calprotectina fecal ya que quizá no sea tan sencillo trasladar los resultados de los estudios a la práctica clínica. Lo cierto es que cada vez hay más datos de que la cantidad de calprotectina que se puede encontrar en una muestra fecal de cualquiera de nuestros pacientes puede verse influida por otras variables ajenas a la enfermedad.

Este trabajo hace alusión al fabricante del test, lo cual no es un asunto menor ya que muchas veces los clínicos tienen poco que decir a la hora de que cada institución compre una marca u otra; generalmente ni siquiera sabemos qué marca tenemos en nuestro hospital o si en un momento dado se cambia por otra.

Lo cierto es que las heces son un material heterogéneo y dado que analizamos una sola muestra, encontrar cierto grado de variabilidad parece más que esperable. Sin embargo, sí parece de especial relevancia detectar diferencias sistemáticas que dependen más del método que de la muestra. En este sentido, ya se comprobó que uno de los dos test que se estudiaban en este trabajo arrojaban valores casi cuatro veces superiores a los de otros test del mercado, lo que justifica este tipo de estudios de correlación con la actividad endoscópica¹⁰.

Otro factor relativo al método de determinación de calprotectina fecal que conviene tener en cuenta es que, si bien se sabe que se trata de una proteína que goza de una gran estabilidad en las heces y que por tanto la muestra puede ser recogida en el propio domicilio del paciente y llevada al hospital donde se puede almacenar hasta que se acumulen suficientes muestras como para que su determinación no implique desaprovechar los kits y de esa forma reducir su coste, lo cierto es que existen datos que confirman que los valores de calprotectina que se pueden encontrar disminuyen de manera significativa cuando pasan más de 3 días almacenados a temperatura ambiente¹¹.

Además existen datos sobre otros factores que pueden tener una influencia decisiva en la cantidad de calprotectina que se puede encontrar en una muestra de heces de un paciente con CU, como puede ser algo tan sencillo como el momento del día en que se recoge la muestra. En este sentido, un grupo sueco recogió durante dos días dos muestras para la determinación de calprotectina fecal en cada deposición de 18 pacientes de CU con actividad de su enfermedad, recogiendo un total de 287 muestras y demostrando una importante variabilidad intraindividual que superaba el 50% y hasta en un tercio de los pacientes con enfermedad activa los valores caían por debajo del umbral fijado como marcador de actividad. Finalmente, los autores concluyen que la determinación más apropiada parece ser la de la primera hora de la mañana¹¹.

Otra limitación de la determinación de calprotectina fecal a la hora de trasladar los resultados de la literatura a la práctica clínica es que los estudios correlacionan las cifras de calprotectina fecal con los hallazgos endoscópicos, y de momento no disponemos de índices endoscópicos validados e incluso de una definición universal y homogénea de curación mucosa¹. Así por ejemplo, D'Haens et al. definieron remisión endoscópica como un subscore de Mayo 0, encontrando que el punto de corte óptimo en sensibilidad y especificidad para curación mucosa era de 250 $\mu\text{g/g}^3$. Tomando como curación mucosa un subscore de Mayo de 0 o 1, Lobatón et al. también encontraron que el punto

de corte óptimo era 250 $\mu\text{g/g}$; sin embargo, este punto de corte descendía hasta 160 $\mu\text{g/g}$ cuando se tomaba un criterio más estricto como subscore endoscópico de Mayo 0¹². Por su parte, Shoepfer et al. tomaron como referencia de curación mucosa 3 puntos o menos en el índice endoscópico de Rachmilewitz, encontrando que el punto de corte de calprotectina fecal que mejor se correlacionaba con este criterio de curación mucosa fue 50 $\mu\text{g/g}^{13}$; los mismos autores confirmaron estos datos usando como referencia el índice modificado de Baron y asumiendo 0-1 puntos como curación mucosa¹⁴. En otras palabras, es difícil ponderar adecuadamente el valor de la calprotectina fecal como marcador de la curación mucosa si cada estudio emplea una definición diferente de curación mucosa, lo cual se correlaciona además con un amplio rango de valores de calprotectina fecal. En cualquier caso, los puntos de corte de calprotectina fecal suponen un dato difícil de interpretar cuando se trata de concederles la capacidad de ser un marcador fiable de la ausencia de actividad endoscópica¹⁵.

La utilidad de la calprotectina fecal como marcador biológico en la enfermedad inflamatoria intestinal es indiscutible, aunque lo que también parece indudable es que es necesario hacer un esfuerzo en la estandarización de procedimiento para que los resultados sean fiables y los clínicos podamos emplearlos para tomar decisiones en la práctica clínica habitual¹⁶. Para empezar, cada uno debería saber qué test se utiliza en su medio y si se dispone de algún tipo de validación específica para sus puntos de corte; además, habría que implementar en cada institución algunas normas para la recogida de muestras, que implicaran la recogida de la primera muestra de la mañana y que asegurara que ninguna muestra se almacena más de 3 días a temperatura ambiente. Finalmente, cada clínico debería tener claro en qué escenario y con qué fin se realiza la determinación de calprotectina fecal, teniendo en cuenta que para la monitorización de la actividad de la enfermedad en pacientes en remisión seguramente sea necesario realizar esta determinación de forma seriada y con una periodicidad importante, tal vez incluso menor de 3 meses⁶. Todo ello será más factible cuando se disponga de un método para determinar la calprotectina fecal que sea más práctico y sencillo para el paciente, a la vez que asumible económicamente¹⁶.

La calprotectina fecal debe ser una herramienta de uso diario y debe llegar a tener una gran importancia en diferentes escenarios, pero para que esto sea real en la práctica clínica se debe evitar que una falta de estandarización de la técnica proporcione resultados de difícil interpretación. De esta forma, los gastroenterólogos podremos obtener en la práctica clínica lo que se encuentra en la literatura y nuestros pacientes se beneficiarán de la monitorización de su enfermedad gracias a una técnica útil, fiable y no invasiva.

Bibliografía

1. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24:367-78.

2. Kristensen V, Klepp P, Cvancarova M, Roseth A, Skar V, Moum B. Prediction of endoscopic disease activity in ulcerative colitis by two different assays for faecal calprotectin. *J Crohns Colitis*. 2015;9:164–9.
3. D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2218–24.
4. De Vos M, Dewit O, D’Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:557–62.
5. 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.
6. Molander P, Farkkila M, Ristimaki A, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping tnfalpa-blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis*. 2015;9:33–40.
7. Lasson A, Ohman L, Stotzer PO, Isaksson S, Uberbacher O, Ung KA, et al. Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: A prospective, randomized, controlled study. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:72–9.
8. Osterman MT, Aberra FN, Cross R, Liakos S, McCabe R, Shafran I, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1887–93, e3.
9. Pedersen N, Thielsen P, Martinsen L, Bennedsen M, Haaber A, Langholz E, et al. eHealth: individualization of mesalazine treatment through a self-managed web-based solution in mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2276–85.
10. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Ann Clin Biochem*. 2013;50:53–61.
11. Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:26–32.
12. Lobaton T, Rodriguez-Moranta F, Lopez A, Sanchez E, Rodriguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1034–42.
13. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel 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.
14. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:332–41.
15. Falvey JD, Garry RB, Day AS. Fecal calprotectin does not predict endoscopic remission in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:E80–1.
16. Louis E. Fecal calprotectin: towards a standardized use for inflammatory bowel disease management in routine practice. *J Crohns Colitis*. 2015;9:1–3.

Y. González-Lama

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España
Correo electrónico: YGONZALEZLAMA@telefonica.net
Disponible en Internet el 8 de mayo de 2015