



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA
TOXICOLOGÍA.

TESIS DOCTORAL:

**PAPEL DE LA CALPROTECTINA FECAL COMO
PREDICTOR DE ENFERMEDAD ORGÁNICA.
APLICABILIDAD EN LA DIARREA CRÓNICA Y LA
RECURENCIA ENDOSCÓPICA DE LA ENFERMEDAD DE
CROHN.**

Presentada por María Teresa Herranz Bachiller para optar al
grado de doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Luis Fernández Salazar





Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. LUIS FERNÁNDEZ SALAZAR, con D.N.I. nº 09322609 L
profesor del departamento de MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

Centro FACULTAD DE MEDICINA
Correo electrónico luisferralsal@gmail.com,

como Director de la Tesis Doctoral titulada: PAPEL DE LA CALPROTECTINA FECAL COMO PREDICTOR DE ENFERMEDAD ORGÁNICA. APLICABILIDAD EN LA DIARREA CRÓNICA Y LA RECURENCIA ENDOSCÓPICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

presentada por D^a MARIA TERESA HERRANZ BACHILLER
alumna del Programa de Doctorado en Medicina Interna
impartido por el departamento de MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

autoriza la presentación de la misma, considerando que el trabajo realizado por la doctoranda es un trabajo de investigación original, bien diseñado y estructurado metodológicamente, con conclusiones relevantes en la práctica clínica.

Valladolid, 8 de septiembre de 2015

El Director de la Tesis,

Fdo.: DR D LUIS FERNÁNDEZ SALAZAR

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi agradecimiento:

Al Dr. Luis Fernández Salazar, por la confianza depositada en mí y en el proyecto, por las horas dedicadas a éste y la paciencia que ha demostrado en todo momento ante mis dudas e inseguridades.

Al Dr. Jesús Barrio Andrés, por animarme a completar un proyecto iniciado hace años y tener la seguridad de que podría finalizarlo.

Al Dr. Carlos Hierro Delgado por estar siempre dispuesto a resolver mis dudas técnicas.

A mis compañeros del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila y del Hospital Río Hortega de Valladolid, por el apoyo que he recibido de ellos.

A Alberto por su paciencia infinita en mis momentos de desánimo y a mi familia sin cuyo apoyo y ayuda no podría haber finalizado este proyecto.



ABREVIATURAS:

AINES	Antinflamatorios no esteroideos.
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.
ASCA	Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae.
AUC	Área bajo la curva.
CC	Colitis colágena.
CCR	Cáncer de colon y recto.
CDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn.
CE	Colitis eosinofílica.
CF	Calprotectina fecal.
CL	Colitis linfocítica.
CM	Colitis microscópica.
CU	Colitis ulcerosa.
EC	Enfermedad de Crohn.
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal.
ELiA	Inmunoensayo enzimático fluorescente.
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.
IBP	Inhibidores de la bomba de protones.
IC	Intervalo de confianza.
OR	Odds ratio.
PC	Punto de corte.
PCR	Proteína C reactiva.
ROC	Característica operativa del receptor.
SII	Síndrome de intestino irritable.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
VIP	Péptido vasoactivo intestinal.
VPN	Valor predictivo negativo.
VPP	Valor predictivo positivo.
VSG	Velocidad de sedimentación globular.



ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. LA DIARREA CRÓNICA.....	12
1.2. LA COLONOSCOPIA Y LA DIARREA CRÓNICA.....	14
1.3. LA CALPROTECTINA FECAL.....	15
1.4. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA CALPROTECTINA FECAL.....	17
2. ANTECEDENTES.....	20
2.1. LA CALPROTECTINA FECAL PARA DIFERENCIAR EII Y SII.....	22
2.2. LA CALPROTECTINA FECAL EN LA EII.....	23
2.3. LA CALPROTECTINA FECAL EN EL CÁNCER DE COLON.....	26
2.4. LA CALPROTECTINA FECAL EN LA COLITIS MICROSCÓPICA.....	28
2.5. LA CALPROTECTINA FECAL EN OTRAS ETIOLOGÍAS DE DIARREA.....	29
2.5.1. <i>Enfermedad diverticular.....</i>	<i>29</i>
2.5.2. <i>Enteropatía por AINEs.....</i>	<i>29</i>
2.5.3. <i>Enfermedad celiaca.....</i>	<i>30</i>
2.5.4. <i>Sobrecrecimiento bacteriano.....</i>	<i>30</i>
2.6. OTROS CAMPOS DE ESTUDIO DE LA CALPROTECTINA FECAL.....	31
3. JUSTIFICACIÓN.....	34
4. OBJETIVOS.....	38
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	40
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	40
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
5.1. PARTE 1: PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA.....	44
5.1.1. <i>Diseño del estudio.....</i>	<i>44</i>
5.1.2. <i>Pacientes.....</i>	<i>44</i>
5.1.3. <i>Datos demográficos, clínicos y pruebas de laboratorio.....</i>	<i>45</i>
5.1.4. <i>Calprotectina fecal.....</i>	<i>46</i>
5.1.5. <i>Colonoscopia e histopatología.....</i>	<i>47</i>
5.1.6. <i>Diagnósticos endoscópicos.....</i>	<i>48</i>
5.1.7. <i>Diagnósticos definitivos.....</i>	<i>48</i>
5.1.8. <i>Grupos de pacientes comparados.....</i>	<i>49</i>
5.1.9. <i>Análisis estadístico.....</i>	<i>50</i>
5.2. PARTE 2: PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y SOMETIDOS A UNA RESECCIÓN ILEOCECAL.....	51



5.2.1.	<i>Diseño del estudio.</i>	51
5.2.2.	<i>Pacientes.</i>	51
5.2.3.	<i>Actividad clínica.</i>	52
5.2.4.	<i>Actividad endoscópica.</i>	52
5.2.5.	<i>Test fecales y marcadores serológicos.</i>	53
5.2.6.	<i>Análisis estadístico.</i>	53
6.	RESULTADOS.	56
6.1.	PARTE 1: PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA.	58
6.1.1.	<i>Descripción de los pacientes.</i>	58
6.1.2.	<i>Calprotectina fecal como variable continua: Valor de la calprotectina fecal en los distintos diagnósticos y puntos de corte.</i>	64
6.1.3.	<i>Calprotectina Fecal como variable continua predictora.</i>	70
6.1.4.	<i>Calprotectina Fecal como variable cualitativa: Valor diagnóstico y capacidad predictora.</i>	88
6.1.5.	<i>Otros Factores que elevan la calprotectina.</i>	94
6.2.	PARTE 2: PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y RESECCIÓN ILEOCÓLICA.	99
6.2.1.	<i>Descripción de los pacientes.</i>	99
6.2.2.	<i>Valor de la calprotectina fecal en función del índice de Rutgeerts.</i>	100
6.2.3.	<i>Factores predictores de recurrencia endoscópica.</i>	101
6.2.4.	<i>Curvas ROC de valoración diagnóstica para calprotectina fecal y el resto de variables.</i>	102
7.	DISCUSIÓN.	106
7.1.	LA CALPROTECTINA FECAL COMO INDICADOR DE ORGANICIDAD INTESTINAL.	108
7.2.	LA CALPROTECTINA FECAL EN LOS DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES.	112
7.3.	PUNTOS DE CORTE.	115
7.3.1.	<i>Controversias en los puntos de corte según el tipo de calprotectina fecal.</i>	117
7.4.	OTROS FACTORES QUE ELEVAN LA CALPROTECTINA.	119
7.4.1.	<i>Otros hallazgos endoscópicos que pueden elevar la calprotectina.</i>	119
7.4.2.	<i>Causas de elevación de la calprotectina en pacientes con colonoscopia normal y biopsias normales.</i>	120
7.5.	UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL EN LA RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN.	121
8.	CONCLUSIONES.	126
9.	BIBLIOGRAFIA.	130
10.	ANEXOS.	140

1. INTRODUCCIÓN.



1.1. La diarrea crónica.

La diarrea se define como un aumento de la frecuencia de ritmo defecatorio, volumen o peso fecal (1). No hay consenso sobre la duración de los síntomas para definir la diarrea como crónica, aunque la mayoría de los grupos aceptan que los síntomas persistentes por más de 4 semanas sugieren una etiología no infecciosa y merecen una investigación más profunda (2). La prevalencia de la diarrea crónica varía según las series, pero se estima que puede padecerla entre un 3-5% de la población (3).

Mientras la diarrea aguda puede entenderse como una respuesta protectora frente a una variedad de agresiones intestinales (agentes infecciosos, toxinas, etc.), la diarrea crónica es siempre inadecuada y perjudicial. En general, la diarrea implica la existencia de una alteración en el transporte de agua en el intestino. Normalmente, el intestino delgado y el colon absorben el 99% del líquido procedente, no solo de la ingesta, sino de las secreciones endógenas salivares, gástricas, hepatobiliares y pancreáticas. Todo ello supone unos 10 litros de fluido al día. La reducción de la absorción de agua en tan solo un 1% de este volumen total, puede ser causa de diarrea (4).

La etiología de la diarrea en los países desarrollados es variada y extensa, siendo las causas más comunes: los trastornos funcionales, la EII y los trastornos malabsortivos. También, menos frecuente aunque de gran importancia, una de las causas de diarrea crónica de tipo secretor, es el cáncer de colon (4).

En la mayoría de los tratados clásicos de gastroenterología, el enfoque diagnóstico se realiza de acuerdo con la clasificación fisiopatológica de la diarrea crónica (inflamatoria, secretora, osmótica y por alteración de la motilidad). Desde un punto de vista práctico, tiene mucho más interés el enfoque diagnóstico basado en la presencia de una serie de características que permitan distinguir entre pacientes con una diarrea de probable origen funcional



o de probable origen orgánico. Tal distinción es primordial para la selección de las pruebas diagnósticas pertinentes en cada circunstancia.

Entre los trastornos funcionales, el más destacado por su alta prevalencia (10-15%) (5), es el Síndrome de Intestino Irritable. Muchos de los síntomas de este síndrome se solapan con las enfermedades orgánicas, lo que supone dificultades diagnósticas. La ausencia de síntomas denominados de alarma, el cumplimiento de los criterios de Manning o Roma, junto con una exploración física normal son sugestivos de enfermedad funcional y por tanto de un SII. Sin embargo, estos datos clínicos, solo tienen una especificidad del 52-74%, por lo que desafortunadamente no excluyen con seguridad enfermedades orgánicas (2).

Las guías clínicas sobre diarrea(2, 3, 6), todas ellas anteriores a 2006, recomiendan la realización de una buena historia clínica, que incluya: los antecedentes familiares, antecedentes de cirugía abdominal, enfermedades pancreáticas, enfermedades sistémicas, ingesta de alcohol, toma de medicamentos y viajes recientes. Posteriormente, para una aproximación inicial, se debe realizar un hemograma y técnicas de laboratorio que incluyan: PCR, VSG, estudio del hierro, vitamina B12 y folato, iones, proteínas totales, así como estudio de hormonas tiroideas y serología de enfermedad celiaca. Entre los test fecales recomiendan la realización del GAP osmótico, el pH, sangre oculta, leucocitos y cuantificación de grasa. Otras determinaciones más específicas y menos frecuentes son la gastrina, secretina, VIP, 5 hidroxindolacético y test de la D xilosa. En pacientes mayores de 45 años recomiendan la realización de colonoscopia con ileoscopia así como la toma de biopsias. En pacientes menores de 45 años sin signos de alarma recomiendan la realización de rectosigmoidoscopia. No obstante la prevalencia creciente de la CM, en la que la mucosa es macroscópicamente normal, sumada a la baja rentabilidad diagnóstica de las biopsias de rectosigma, conlleva en un porcentaje muy elevado de estos pacientes a una colonoscopia completa.

Otros estudios recomendados son la gastroscopia, test del aliento para malabsorción de hidratos de carbono, determinación de alfa 1 antitripsina en heces, pruebas de imagen pancreáticas, pruebas para determinar sobrecrecimiento bacteriano o malabsorción de sales biliares.

Pruebas que pueden ser necesarias para diagnóstico de la diarrea crónica.	
De utilización frecuente:	De utilización menos frecuente:
Reactantes de fase aguda: PCR, VSG	Gastrina
Estudio del hierro, B12 y folato	Secretina
Iones	VIP
Proteínas totales	5 hidroxindolacético
Hormonas tiroideas	Cromogranina
Serología de enfermedad celiaca	Test de la D xilosa.
Sangre oculta en heces	Alfa 1 antitripsina en heces
Leucocitos en heces	Pruebas de imagen pancreáticas
Cuantificación de grasa en heces	Malabsorción de sales biliares
Ileocolonoscopia con biopsias	(75SeHCAT)
Gastroscofia con biopsias	Manometría rectal
Coprocultivo y parásitos en heces	

Tabla 1. - Pruebas que pueden ser necesarias para el diagnóstico de la diarrea crónica. Adaptado de Miquel M et al “Diarrea crónica y malabsorción intestinal” (4).

1.2. La colonoscopia y la diarrea crónica.

La diarrea es una indicación común de colonoscopia. Ésta nos permite la inspección de la mucosa, determinar la localización de las lesiones y en caso de existir, la extensión y la severidad de las mismas. En muchas ocasiones esta exploración es normal, pero esto no excluye la indicación de tomar biopsias para descartar una CM (7, 8).

La endoscopia sigue siendo el mejor patrón oro para la detección y cuantificación de la inflamación intestinal (9). No obstante, muchos pacientes en los que se sospecha una enfermedad orgánica realmente tienen un trastorno funcional, con endoscopias sin hallazgos.

En la última década la demanda de colonoscopias ha aumentado de forma muy significativa. Tanto en EEUU como en Europa se ha incrementado de tres a cuatro veces el número de colonoscopias en los últimos 10 años (10, 11).

Además, con la implementación del programa de detección precoz de CCR en diferentes comunidades autónomas de España, este aumento se ha hecho aún más significativo. Se ha estimado que asumiendo un porcentaje de

participación del 60% se multiplicaría por dos el trabajo anual de una unidad de endoscopias (12).

Este aumento en el número de colonoscopias supone un aumento de gastos muy importante, no solo costes médicos en los que está incluida la cada vez más frecuente toma de biopsias, sino también costes indirectos en relación a la ausencia en el puesto de trabajo, tanto del paciente como del acompañante, así como costes intangibles en relación a las molestias sufridas, la preocupación etc. (13). Tampoco debemos olvidarnos de los riesgos y complicaciones que puede tener la colonoscopia.

Por todo ello sería adecuado encontrar alternativas que ayudasen a filtrar y/o priorizar las indicaciones de colonoscopia.

Los biomarcadores o marcadores biológicos son indicadores no invasivos, objetivos, rápidos y de coste asumible. El marcador biológico ideal es aquel que es fácil de realizar, no invasivo, barato, rápido y reproducible (14). Desafortunadamente no existe todavía un marcador biológico que satisfaga todas estas características aunque sí hay muchos en estudio. De entre los disponibles, VSG, PCR, ANCA y ASCA han sido descartados como buenos predictores de inflamación intestinal, por su baja sensibilidad y especificidad y porque se correlacionan de forma pobre con la sintomatología.

Por otro lado, los marcadores biológicos fecales presentan la ventaja de tener mayor especificidad para el diagnóstico de enfermedades gastrointestinales como la EII puesto que sus niveles no se elevan en caso de enfermedades extradigestivas. De entre estos marcadores fecales uno de los más estudiados y prometedores es la CF.

1.3. La calprotectina fecal.

La calprotectina fue aislada en granulocitos humanos por primera vez en 1980, por Fagerol et al (15). Es un complejo proteínico fijador de calcio y zinc.

Se trata de una proteína fagocítica del tipo S100, que se libera por activación o daño celular, bajo condiciones de estrés celular (16).

La calprotectina es uno de los componentes principales de los neutrófilos, constituyendo hasta el 60% de las proteínas citosólicas. También se expresa en macrófagos activados y monocitos. Durante la activación de los neutrófilos presentes en la mucosa intestinal, la calprotectina se libera en heces. La calprotectina también se detecta en otros fluidos corporales como en líquido sinovial, saliva y orina (17).

La calprotectina parece tener muchas funciones reguladoras de los procesos inflamatorios así como actividad antimicrobiana y antiproliferativa (18). Es resistente a la degradación enzimática, se ha dicho que es estable en heces hasta 7 días a temperatura ambiente (19, 20). Pero en un artículo reciente de Lasson et al (21) se confirmó un descenso de los niveles de CF de hasta un 28% cuando las muestras se almacenaban a temperatura ambiente 7 días.

La excreción de CF refleja un aumento de migración de neutrófilos y macrófagos a la luz intestinal a través de la mucosa inflamada. Tanto la excreción diaria de CF, como la presente en una única muestra, se correlacionan de forma estrecha con la excreción fecal de leucocitos marcados con Indio-111, (17) que se considera patrón oro para detección de inflamación intestinal. Esta técnica no es aplicable en la práctica clínica por su complejidad técnica (22).

La CF está ya presente en el meconio y su concentración en niños de hasta 1 año es hasta 10 veces mayor que en edades posteriores. A partir de los 17 años la concentración se llega a equiparar a la de los adultos (23).

Se han descrito variaciones diarias en muestras de un mismo individuo, tanto en pacientes con EII como en pacientes sanos (17). Lasson et al (21) observaron mayor concentración de CF cuanto mayor era el intervalo entre las deposiciones, y aducen que puede ser debido a que la CF se libera de forma continua, siendo mayor su concentración en los casos de menor número de deposiciones.

Está establecido que un volumen de sangrado de por lo menos 100 ml causa elevación de CF, por lo que se ha sugerido, que en pacientes con sangrados nasales o con la menstruación no se realicen mediciones (9).

No se han identificado sustancias de la dieta que puedan interferir con el valor de la CF, aunque sí se ha objetivado un aumento en los tomadores crónicos de AINEs (22) así como por la toma habitual de IBP (24).

La sensibilidad de la CF es mayor que la de otros parámetros ya que puede detectar actividad inflamatoria intestinal que no es suficiente para elevar la VSG o la PCR. Además sus niveles en heces se mantienen estables en procesos inflamatorios sistémicos, en las que la PCR y la VSG se elevarían.

La CF es específica para detectar inflamación pero no es específica para el diagnóstico de una enfermedad concreta. Cualquier patología gastrointestinal en la que haya neutrófilos induce un aumento de su excreción en heces (17). Por lo tanto, una elevación de CF es altamente indicativa de la presencia de patología orgánica frente a enfermedad funcional, pero no tiene ningún rol en el diagnóstico diferencial del tipo de enfermedad (22).

1.4. Métodos de medición de la calprotectina fecal.

Existen múltiples procedimientos para medir la concentración de CF en las muestras fecales: test de laboratorio cuantitativos, test rápidos cuantitativos y semicuantitativos.

La CF se correlaciona con el nivel de inflamación intestinal, por lo que los resultados del test deben de ser interpretados en el contexto de un punto de corte. El punto de corte recomendado normalmente por los fabricantes es 50 mcg/g (25). Diferentes puntos de corte pueden ser elegidos para distintos propósitos. Se ha sugerido mayor precisión para distinguir EII de SII con un punto de corte de 100 mcg/g (26). Los puntos de corte pueden incluir valores intermedios entre los cuales los resultados pueden ser considerados

indeterminados, por debajo de los cuales se considerarán negativos y por encima positivos.

Hay disponibles pocos estudios en la literatura que realicen comparaciones entre los distintos tipos de test de medición; todos ellos demuestran una gran sensibilidad de los test para la detección de inflamación mucosa, pero se observa una diferencia significativa en la especificidad y su valor absoluto, demostrando variabilidad entre cada tipo de test (27-29). En la Tabla 2 se presenta un resumen de los distintos tipos de test disponibles en el mercado y sus características:

FABRICANTE	TEST	CARACTERISTICAS
Bühlmann	EK-CAL calprotectin ELISA test	ELISA: cuantitativo Rango : 1-600 mcg/g
Bühlmann	EK-CAL calprotectin ELISA test	ELISA: cuantitativo Rango : 1-1800 mcg/g
Bühlmann	LF-CAL25 Quantum Blue calprotectin test	Test rápido: cuantitativo Rango : 30-300 mcg/g
Bühlmann	LF-CHR 25 Quantum Blue calprotectin test	Test rápido: cuantitativo Rango:100-1800 mcg/g
Calpro	CALPROTECTIN ELISA TEST (ALP) – the Phical test CAL0100	ELISA : cuantitativo Rango : hasta 1250
Calpro	CALPROLAB CALPROTECTIN ELISA (ALP) – the Phical test CALP0170	ELISA : cuantitativo Rango : hasta 2500
Eurospital	Calprest	ELISA : cuantitativo
Eurospital	CalFast	Test rápido: cuantitativo
Immundiagnostik	ELISA (K6927)	ELISA : cuantitativo
Phadia AB, part of Thermo Fisher Scientific	ELiA Calprotectin	ELiA: cuantitativo Enzymoinmuoensayo fluorescente cuantitativo
Preventis	KST11005 CalDetect Calprotectin Rapid test (version 1 – Caldetect	POCT: test rápido inmuncromatografico Test semicuantitativo Negativo:<15 mcg/g Nivel 2:16-60 mcg/g Nivel 3: >60 mcg/g
Preventis	CalDetect: Calprotectin Rapid test (version 3 – CalScreen)	POCT: test rápido inmuncromatografico Test semicuantitativo No inflamación: <50 mcg/g . Si inflamación: >50 mcg/g.

Tabla 2 Adaptado de NICE, “Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel, in NICE Diagnostics Guidance 11, pp.1– 58,2013 (25).

2. ANTECEDENTES.



2.1. La calprotectina fecal para diferenciar EII y SII.

Inicialmente, los estudios sobre CF se centraron en su capacidad para diferenciar pacientes con EII de aquellos con trastornos intestinales funcionales. En el estudio de Tibble et al se investigaron 602 pacientes con síntomas sugestivos de SII o enfermedad orgánica, a los que se sometió a pruebas de imagen (enema de bario, enteroclisia o colonoscopia). Se encontraron mayores valores de CF en los pacientes con enfermedades orgánicas (EII, CM, diarrea infecciosa o cáncer), que en aquellos con patología funcional. Con un punto de corte de 50 mcg/g la CF mostró una sensibilidad del 89% y especificidad del 79% para el diagnóstico de enfermedad orgánica (30).

En el estudio sistemático de Waugh et al (31) se concluye que para distinguir entre EII y SII, la CF con un punto de corte de 50 mcg/g, tendría una sensibilidad del 93% y una especificidad del 94%.

En el metanálisis de Gisbert y McNicholl combinaron los datos de 2475 pacientes, encontrando que con un punto de corte de 50 mcg/g, la sensibilidad y especificidad para diferenciar la patología orgánica de la funcional fueron 83% y 84% respectivamente (9).

En el metanálisis de Menees et al (32) concluyeron que una CF inferior a 40 mcg/g sumada a una PCR inferior a 0,5 ml/dl, confieren muy baja probabilidad de padecer una EII en un paciente con sintomatología de SII.

Los estudios centrados únicamente en diarrea crónica son más escasos. En el de Licata et al (33) se realiza una comparación entre la CF y la hemoglobina fecal en pacientes con diarrea crónica que van a ser sometidos a colonoscopia. Se encontraron niveles elevados de CF de forma significativa, pero no de Hb fecal, en pacientes con inflamación intestinal. Con un punto de corte de 100 mcg/g la sensibilidad y especificidad para la inflamación colónica fueron del 83%. En otro estudio más reciente en pacientes con diarrea crónica, el valor de la CF se correlacionaba de forma estrecha con los hallazgos endoscópicos e histológicos (34).

Todos estos trabajos llevan a considerar la conveniencia de la utilización de la CF en pacientes con diarrea crónica para evitar la realización de colonoscopias a pacientes con un bajo riesgo de enfermedad orgánica.

El beneficio de esta aplicación de la CF no está lo suficientemente demostrado, dado que, como se ha citado anteriormente, la CF no es un marcador de enfermedad orgánica sino de inflamación neutrofílica intestinal. Algunos autores (9) ponen de manifiesto que varias enfermedades intestinales comunes como la enfermedad celiaca, la enfermedad diverticular, o el CCR no se caracterizan de forma uniforme por infiltrados de neutrófilos significativos, y la detección de esas patologías mediante la CF es inconsistente. No recomiendan por tanto el uso de la CF como “test no específico” para todas las enfermedades intestinales, ya que puede conllevar una disminución de la sensibilidad de la prueba y comprometer su utilidad como test de screening. Las guías NICE (25), sin embargo, sí que recomiendan la CF como test de screening de pacientes menores de 60 años con diarrea crónica sin sangrado rectal de cara a decidir si referir el paciente al gastroenterólogo.

2.2. La calprotectina fecal en la EII.

En la EC y en la CU, los neutrófilos migran a la pared del intestino, al activarse liberan diferentes sustancias inmunogénicas que son excretadas en las heces, por eso la presencia de proteínas derivadas de leucocitos en heces se ha sugerido como potencial marcador biológico de inflamación intestinal. Los estudios sobre la CF en cada una de los posibles escenarios de la EII son muy numerosos. Ya hemos hablado previamente de su papel en diferenciar EII de SII, pero también se ha estudiado la utilidad de la CF como marcador de actividad, para medir la respuesta al tratamiento, predecir la recaída y la recurrencia postoperatoria.

- **Actividad de la enfermedad:** La CF se ha mostrado como un buen marcador de actividad de la enfermedad de EII. Se ha comprobado una

correlación de la CF con la actividad endoscópica en la EC superior a la de la PCR, leucocitos e índices clínicos de actividad, con un índice de correlación de Spearman de 0,75 y una sensibilidad y especificidad de 89% y 72% respectivamente para detectar actividad endoscópica, con un punto de corte de 70 mcg/g (35).

Los resultados son similares en CU. La CF tiene muy buena correlación con los índices de actividad endoscópica y es superior a las escalas de actividad clínica, PCR y leucocitos (36).

- **Respuesta al tratamiento:** En la EII la respuesta al tratamiento se ha valorado tradicionalmente con índices clínicos y marcadores serológicos de inflamación. En los últimos años se ha reconocido que los objetivos de mejoría clínica en EII no son suficientes, sugiriéndose la curación mucosa como un predictor de buena evolución de la enfermedad. La curación mucosa, sin embargo tiene sus limitaciones por la falta de uniformidad de las definiciones y la necesidad de endoscopias. Así la CF se ha sugerido como un marcador de remisión para confirmarla, pero el anteriormente citado problema de la ausencia de una definición exacta de curación mucosa, y la falta de puntos de corte que indiquen remisión endoscópica restringe, de momento, el uso de la CF en este campo (8).
- **Predictor de recaída:** Hay múltiples estudios sobre la CF como predictor de recaída. Un metanálisis en el que se incluían un total de 672 pacientes de los cuales 318 tenían CU y 354 EC, confirmó que la CF tenía una sensibilidad del 78% y una especificidad del 73% como predictor de recaída, mostrándose comparables los resultados en ambos grupos de pacientes (37). En otro estudio se evaluaba la CF cada cuatro semanas en pacientes con CU en tratamiento con infliximab. Observaron que niveles de CF mayores de 300 mcg/g en dos ocasiones consecutivas eran un buen predictor de recaída. Además los pacientes en remisión profunda mantenían niveles bajos de CF (38).

- **Recurrencia postquirúrgica:** Hasta el 80% de los pacientes con EC requieren una intervención quirúrgica a lo largo de su vida, siendo la más común la resección ileocólica (39). La cirugía no es curativa y tras ésta se suelen desarrollar nuevas lesiones en segmentos intestinales previamente normales, fenómeno denominado recurrencia postquirúrgica (40).

La recurrencia postquirúrgica se puede definir de diferentes maneras:

- 1.-Recurrencia endoscópica: desarrollo de lesiones mucosas visualizadas mediante ileocolonoscopia.
- 2.-Recurrencia clínica: síntomas clínicos relacionados con el desarrollo de lesiones intestinales.
- 3.-Recurrencia quirúrgica: necesidad de una segunda intervención derivada de la recurrencia postquirúrgica (40).

La recurrencia endoscópica ocurre generalmente antes que la clínica (39). De hecho, varios estudios, han demostrado la presencia de lesiones macroscópicas tan solo 12 semanas después de la cirugía (41-45). La recurrencia endoscópica se produce hasta en el 80% de los casos durante el primer año tras la cirugía (46). Un tercio de los pacientes presenta recurrencia clínica durante los 3 a 5 primeros años tras la intervención (47). A los 10 años de la cirugía hasta un 70% de los pacientes precisará una nueva resección quirúrgica (48). Por ello, estos pacientes requieren una estrecha monitorización, incluso estando en remisión clínica (41).

La correlación entre los índices de actividad clínica, como el CDAI y el HBI, con la actividad endoscópica no es buena, ni tampoco los parámetros inflamatorios como PCR y VSG han demostrado ser sensibles (49-51). También se han estudiado los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-10 y TNF) en sangre y biopsias de íleon y colon sin objetivarse una clara correlación (52).

La ileocolonoscopia, por tanto, es el patrón oro para valorar la recurrencia postquirúrgica, y está recomendada su realización en el primer año tras la cirugía (53). Pero como ya se ha comentado

previamente, es invasiva, molesta para el paciente y no está exenta de riesgos(41, 54, 55).

Un marcador biológico no invasivo que permita monitorizar la actividad inflamatoria y que evite colonoscopias innecesarias sería muy útil y se ha propuesto la CF.

Inicialmente Lason et al (56) no encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de CF en pacientes con actividad y en remisión. Los mismos resultados fueron reportados por Lamb et al (57). Sin embargo, esos resultados entraban en conflicto con los de Sorrentino et al (58) y Yamamoto et al (59), quienes encontraban una gran correlación entre los niveles de CF y el índice de Rutgeerts.

Recientemente se ha publicado un metanálisis en el que se observa una elevada sensibilidad y VPN de la CF para la detección de recurrencia endoscópica en pacientes con EC operados. Los autores sugieren que la CF de rutina debería mejorar la detección de recurrencia postoperatoria y disminuiría el número de endoscopias. Para confirmar dichos beneficios son necesarios más estudios (60).

2.3. La calprotectina fecal en el cáncer de colon.

El CCR es el tercer tumor maligno del mundo en frecuencia y es causa de un 10% de las muertes por cáncer (61, 62). La sangre oculta en heces es el método de screening más aceptado, pero no presenta una sensibilidad óptima. No obstante, el uso de este test se asocia a una reducción de la mortalidad por este tumor de hasta el 33% (63).

El CCR fue una de las primeras áreas de aplicación de mayor interés de la CF. El CCR está asociado a una inflamación local aguda de intensidad variable. Se piensa que el reclutamiento de neutrófilos en el lugar del tumor está mediado por una liberación local de factores quimiotácticos. La CF entraría

en la luz intestinal por migración por sangrado o por pérdida de células tumorales (64).

En un estudio piloto en 1993 se encontró que los niveles de CF se encontraban elevados en 50 de 53 pacientes con CCR y en 32 de 40 pacientes con pólipos (65).

Se ha investigado la expresión tisular de CF en el CCR, en el tejido adyacente y en los pólipos adenomatosos. Los niveles tisulares de CF en el CCR y pólipos adenomatosos son superiores a los de la mucosa sana y mucosa adyacente al tumor (66).

En 2002 Tibble et al, demostraron que los niveles de CF en pacientes con CCR y pólipos adenomatosos, diferían significativamente de los niveles de los pacientes control, de forma que el 90% de los pacientes con CCR presentaban CF positiva y solo un 58% sangre oculta en heces. La CF presentó una sensibilidad del 79% y especificidad del 72% para la detección de pólipos adenomatosos y CCR, mientras que la sangre oculta en heces presentaba una sensibilidad 43% y especificidad del 92% (67).

Posteriormente, el registro noruego de prevención de CCR, que incluía pacientes considerados población de riesgo, comparaba un test de sangre oculta en heces inmunoquímico con la CF. En un total de 2321 muestras de heces, se observó una sensibilidad y especificidad más pobre de la CF comparada con el test de sangre oculta en heces (68).

En el metanálisis de Von Roon et al, se comprobó que la CF tenía un valor superior en pacientes con CCR, pero concluían que la CF no se podía recomendar como screening de CCR en la población general por su baja sensibilidad y especificidad (36% y 71% respectivamente) (26).

Se ha demostrado cierta correlación entre la CF y el tamaño o estadio tumoral siendo la CF significativamente superior en los pacientes con tumores estadio T3 y T4. También se objetivaba una caída significativa de la misma tras la cirugía (64). Se ha sugerido que la CF sería un marcador menos sensible en tumores de pequeño tamaño dado que el infiltrado neutrofílico es variable y puede estar relacionado con el tamaño del tumor (69).

2.4. La calprotectina fecal en la colitis microscópica.

La CM, es la causa de entre el 10-20% de las diarreas crónicas (70). Su etiología no está bien aclarada pero se cree que es una respuesta inflamatoria a un agente luminal de posible origen microbiano (71). La mucosa colónica es macroscópicamente normal y para su diagnóstico es necesaria la toma de biopsias (72).

Histológicamente, la CM se subdivide en colitis linfocítica, en la que se objetiva un aumento difuso de los linfocitos intraepiteliales; y colitis colágena, que se caracteriza por un aumento del grosor de la banda de colágeno subepitelial, junto con linfocitosis intraepitelial. En ambas formas hay un infiltrado inflamatorio de la lámina propia de células linfocíticas y células plasmáticas. También están presentes eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y macrófagos.

Otra forma de colitis, solo reconocida como tal en las biopsias, es la colitis eosinofílica, sin un origen claro y en probable relación con parásitos, reacciones de alergia alimentaria o fármacos (73).

En la CM la concentración de CF se presupone baja, debido al predominio de inflamación mononuclear.

Los estudios iniciales tenían resultados contradictorios (30, 33) sin llegar a aclarar si la CF podría ser un marcador útil en la CM. En el único estudio sistemático en CM llevado a cabo por Wildt et al (71), en el que se incluyeron 24 pacientes, los niveles de CF eran mayores en pacientes con enfermedad activa que aquellos en remisión y sujetos sanos, pero los autores también referían que el aumento de CF no era uniforme y que más de un tercio de los pacientes tenían niveles normales.

Se ha comprobado que el tratamiento con budesonida reduce de forma significativa los niveles de CF en la CC. También se ha sugerido que la proteína

catiónica eosinofílica en heces puede ser un marcador más sensible de la CC que la CF (74).

2.5. La calprotectina fecal en otras etiologías de diarrea.

2.5.1. Enfermedad diverticular.

La diverticulosis es un hallazgo habitual en la colonoscopia en pacientes mayores de 40 años , con un aumento de prevalencia en los últimos años (75).

Se ha sugerido que la enfermedad diverticular puede ser considerada como una enfermedad inflamatoria crónica. Se ha demostrado un infiltrado inflamatorio mayor en pacientes con enfermedad diverticular sintomática que en aquellos asintomáticos (76). Además, pacientes con enfermedad diverticular no complicada y con síntomas recurrentes mejoran al ser tratados con mesalazina.

Hay un único estudio que se centra en la enfermedad diverticular y la CF. En él, se comprueba una elevación significativa de la CF en los grupos de pacientes con enfermedad diverticular sintomática no complicada y diverticulitis aguda, comparado con los pacientes sanos y con SII. Además se observa un descenso de la CF tras el tratamiento con rifaximina o mesalazina, tanto en la diverticulitis aguda como en pacientes con enfermedad diverticular no complicada (77). También se sugiere que valores de CF por encima de 60 mcg/g se asocian con enfermedad diverticular sintomática y tras un adecuado tratamiento la CF se normaliza en el 90% de los pacientes (78).

2.5.2. Enteropatía por AINEs.

La toxicidad gastrointestinal por AINEs afecta hasta un 70% de los pacientes que reciben este tratamiento de forma habitual, pero está infraestimada en la práctica clínica, ya que gran parte de ellos se encuentran asintomáticos (79). Estudios con cápsula endoscópica y detección de CF, demuestran que el tratamiento con AINEs durante 14 días supone en más de 2/3

de los casos algún grado de enteropatía (80). Los AINEs y los inhibidores de la COX 2 parecen causar un daño comparable en intestino delgado, sin embargo no se demostró elevación de la CF en pacientes tomadores de aspirina como antiagregante, en comparación con los pacientes control (81).

2.5.3. Enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca es una enfermedad inmunomediada que afecta al intestino delgado y se caracteriza histológicamente por infiltración de la lámina propia y del epitelio por linfocitos y células plasmáticas, hiperplasia de criptas y atrofia de las vellosidades (18).

Hay tres estudios que relacionan la enfermedad celiaca y la CF en niños y en adultos. En adultos no se observaron diferencias significativas entre personas sanas y pacientes celíacos (82). En niños se comprobaron mayores niveles de CF en celíacos que en controles sanos; y mayor concentración de CF en aquellos con atrofia total que en los que presentaban una atrofia parcial (83). También se ha objetivado en niños una reducción de las concentraciones de CF en pacientes en tratamiento con dieta sin gluten (84).

2.5.4. Sobrecrecimiento bacteriano.

Los estudios realizados buscando una relación entre la CF y el sobrecrecimiento bacteriano no han encontrado diferencias de concentración de CF con respecto a la población sana. De forma que se concluye que el sobrecrecimiento bacteriano no se asocia a una inflamación intestinal relevante que implique principalmente a neutrófilos (85, 86).

2.6. Otros campos de estudio de la calprotectina fecal.

Enfermedad péptica y cáncer gástrico.

Se han observado niveles progresivamente superiores según la severidad de la enfermedad, siendo los más bajos en personas sin hallazgos endoscópicos, elevándose progresivamente en las gastritis erosivas y en las úlceras pépticas. Los niveles más elevados los presentaban los pacientes con cáncer gástrico (87, 88).

Enfermedad injerto contra huésped.

La CF es predictora de la refractariedad a los corticoides como tratamiento de este síndrome y la mortalidad es mayor en aquellos pacientes con una CF mayor a 100mcg/gr (89).

Espondilitis anquilosante.

La espondilitis anquilosante y la EII comparten factores clinicopatológicos. En ambos procesos hay inflamación crónica y hallazgos similares macroscópicos y microscópicos de inflamación intestinal. Además, entre un 5-10% de los pacientes con espondilitis presenta de forma concomitante una EII. En los estudios realizados se han encontrados niveles de CF más elevados en este grupo de pacientes que en el grupo control. No obstante hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes son tomadores de AINEs (90, 91).

Alergia alimentaria.

La alergia alimentaria es una reacción adversa inmunomediada a la ingesta de un alérgeno. La CF se podría usar como marcador de inflamación mucoso. Los estudios han sido realizados en niños y comprueban niveles significativamente mayores de CF en pacientes con colitis alérgicas. También se comprobó que los niveles de CF se normalizan tras la exclusión del alérgeno de la dieta (92, 93).

Cirrosis hepática.

En la cirrosis hepática hay numerosas alteraciones de la flora intestinal, la barrera mucosa y de los mecanismos de defensa inmunológicos. La flora gastrointestinal y la translocación bacteriana juegan un papel importante en la encefalopatía hepática. Se ha evaluado el papel de la CF como marcador de las complicaciones de la cirrosis hepática, con una media de CF superior en pacientes con cirrosis hepática que en pacientes control y, además, una elevación directamente proporcional a la severidad de la enfermedad (94).



3. JUSTIFICACIÓN.



La diarrea crónica es un motivo frecuente de derivación a la consulta de Aparato Digestivo. La causa más común de diarrea son los trastornos funcionales (95). En muchos de los casos es difícil realizar un diagnóstico diferencial entre la patología orgánica y la funcional. Normalmente con la historia clínica, la exploración física e incluso con la ayuda de pruebas complementarias no se puede excluir la organicidad con seguridad (96). Esto nos obliga a valorar la realización de otras pruebas como la colonoscopia, que incluso cuando es normal, si la indicación es la diarrea crónica, supone la toma de biopsias.

En los últimos años se ha incrementado la solicitud de colonoscopias (10, 11), hecho agravado con la implementación del programa de detección precoz de CCR. Esto ha llevado a la sobrecarga de los servicios de endoscopias y el aumento de las listas de espera. Todo esto produce una demora significativa del diagnóstico.

El contexto sanitario actual se enmarca en la búsqueda de la calidad asistencial. Son pilares fundamentales de la misma el control del gasto sanitario, el uso racional y eficiente de los recursos disponibles y la mejora de la seguridad de los pacientes. Así, una adecuada estratificación de los pacientes permite la selección de aquellos con mayor riesgo de presentar patología orgánica, en los que las intervenciones obtendrían mayor rentabilidad, y discriminar a los pacientes con otras patologías subsidiarios de un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente (97). Por esto, es necesario encontrar marcadores biológicos sensibles y específicos que nos permitan clasificar a los pacientes de forma segura y evitar colonoscopias innecesarias (95).

La CF es un marcador biológico de inflamación intestinal, que ha demostrado ser muy útil en la EII (26, 31, 98, 99), por lo que está siendo muy utilizado en las consultas dedicadas a la EC y a la CU. Sin embargo su utilización en la consulta de gastroenterología general es más restringida y en Atención Primaria es prácticamente desconocida. Su utilidad como marcador de organicidad en la diarrea crónica no ha sido muy estudiado y la CF no aparece

en ninguna de las guías clínicas sobre esta patología (2, 3, 6), sin embargo intuitivamente cada vez más facultativos la solicitan en el curso del estudio de una diarrea crónica.

El punto de corte establecido por las casas comerciales habitualmente es 50 mcg/g. Sin embargo en muchos estudios se opta por puntos de corte diferentes, habitualmente más elevados y con mejor sensibilidad y especificidad. Son muchos los factores que intervienen en esta variabilidad. El más relevante probablemente sea qué es lo que queremos determinar con la CF (¿aproximarnos a un diagnóstico concreto, establecer una probabilidad de gravedad, indicar un seguimiento en un paciente con un diagnóstico ya establecido, o una exploración con técnicas más complejas?). En el presente trabajo pretendemos demostrar que la CF nos indica cuándo hacer una colonoscopia a nuestros pacientes con diarrea crónica por la elevada probabilidad de que exista una enfermedad orgánica en el colon, y a nuestros pacientes con EC con resección ileocecal por la existencia de una recurrencia postquirúrgica.

Otro factor es que la CF es un marcador específico de inflamación pero no de la enfermedad causante de esa inflamación (17). Cada enfermedad tiene un punto de corte diferente, con el mejor valor diagnóstico, pero la importancia de esto es relativa en nuestro estudio, ya que, ante un paciente con diarrea sin un diagnóstico establecido no podemos usar uno u otro punto de corte, aunque obviamente pensemos que un paciente joven puede padecer una EII y parece muy improbable un CCR, y ante un paciente de más de 60 años la posibilidad del CCR parece más razonable. Otros aspectos que condicionan la variabilidad de los puntos de corte en los diferentes estudios dependen de factores que pueden considerarse de confusión como las enfermedades no colónicas más proximales, el tratamiento médico, y desde luego los relativos a la viabilidad de las muestras y su conservación (100), a su procesamiento y a las características propias de cada kit comercial (27-29).

4. OBJETIVOS.



4.1. Objetivo principal.

1. Confirmar la CF como indicador de organicidad intestinal y para establecer así la necesidad de una colonoscopia.

4.2. Objetivos secundarios.

En pacientes con diarrea crónica:

1. Establecer un punto de corte que permita con la suficiente sensibilidad excluir la enfermedad orgánica del colon.
2. Establecer un punto de corte de cada una de las patologías diagnosticadas.
3. Comparar la CF con el resto de indicadores clínicos y de laboratorio.
4. Analizar los factores relacionados con valores de CF elevados en ausencia de enfermedad colónica que lo justifique.

En pacientes con EC con resección ileocecal:

5. Determinar el valor y utilidad de la CF en la detección de la recurrencia postquirúrgica en pacientes con EC.



5. MATERIAL Y MÉTODOS.



En el presente trabajo de tesis doctoral la utilidad de la CF se ha estudiado en dos grupos de pacientes diferentes:

1. Pacientes con diarrea crónica atendidos en las consultas generales de gastroenterología del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila.
2. Pacientes con enfermedad de Crohn y sometidos a una resección ileocecal atendidos en una consulta monográfica de EII en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

5.1. PARTE 1: Pacientes con diarrea crónica.

5.1.1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el que se han recogido, a partir de las historias clínicas, los datos de los pacientes atendidos en la consulta de gastroenterología general del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles y que fueron valorados por diarrea crónica entre los años 2012 y 2014 por 3 facultativos del servicio.

5.1.2. Pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Acudir a la consulta de Aparato digestivo por diarrea crónica, definida como un aumento de la frecuencia y/o volumen de las



deposiciones o disminución de su consistencia, de al menos 4 semanas de evolución.

- Tener solicitada una CF y una colonoscopia, con toma de biopsias de la mucosa colónica, en el transcurso de dicho estudio.
- Que el tiempo entre la determinación de la CF y la colonoscopia no supere los 3 meses.

Criterios de exclusión:

- Colonoscopia incompleta o con una mala limpieza intestinal.
- Colonoscopia sin biopsias.
- Intervalo entre la determinación de la CF y la colonoscopia inferior a tres días.

Se recogieron un total de 299 pacientes de los cuales se excluyeron 25 pacientes por colonoscopia incompleta, 32 pacientes por falta de toma de biopsias y 14 pacientes por rechazo a la realización de la colonoscopia. El número final de pacientes fue 228.

5.1.3. Datos demográficos, clínicos y pruebas de laboratorio.

Se recogieron los siguientes datos de cada paciente:

1. Datos demográficos:
 - a. Edad.
 - b. Sexo.
2. Síntomas y otros datos clínicos:
 - a. Número de deposiciones.
 - b. Dolor abdominal.
 - c. Pérdida de peso.
 - d. Presencia de sangre en heces.
 - e. Toma de IBP.
 - f. Toma de AINEs.

g. Antecedentes de tabaquismo.

3. Pruebas de laboratorio:

- a. Hemoglobina: cuyos valores de referencia son 13-18 g/dl considerándose anemia cifras por debajo de 13 g/dl de hemoglobina.
- b. VSG: cuyos valores de referencia son inferior a 14mm.
- c. PCR: cuyos valores de referencia 0-0,50 mg/dl.
- d. Ferritina: cuyos valores de referencia son 14-300 ng/dl.
- e. Hormonas tiroideas: cuyos valores de referencia TSH 0,35-4,94 mcg/ml y T4 0,7-1,7 ng/dl.
- f. Anticuerpos Ig A antitrasglutaminasa tisular: considerándose positivo un valor por encima de 10 U/ml.

5.1.4. Calprotectina fecal.

Durante el periodo de tiempo estudiado, se utilizaron dos tipos de CF:

Periodo enero 2012 a octubre de 2013: Ciento nueve pacientes fueron estudiados con CF tipo Calprest (Eurospital reference laboratory); es un test fecal tipo ELISA en microplaca que utiliza anticuerpos policlonales contra la CF. La CF que está presente en una muestra ya procesada y diluida se une a los anticuerpos. Posteriormente se añade un substrato cromatogénico que conlleva la formación de una mezcla coloreada. La intensidad del color es proporcional a la cantidad de CF que hay en la muestra. El límite normal que aporta el laboratorio es menor a 50 mcg/g y no realiza diluciones por encima de 500 mcg/g.

Periodo octubre 2013 a diciembre de 2014: Ciento diecinueve pacientes fueron estudiados con CF tipo ELiA (PHADIA): la prueba ELiA es un inmunoensayo enzimático fluorescente y está diseñado como inmunoensayo tipo sándwich. La muestra ya tratada y diluida se añade a un pocillo con anticuerpos anticalprotectina. Posteriormente se añaden anticuerpos conjugados

a un enzima, que a su vez se unen al anticuerpo diana ligado al antígeno, que es la CF. El enzima transforma un substrato presente en el kit en un producto fluorescente. Mediante la comparación de la fluorescencia de la muestra con la de los calibradores de concentraciones conocidas, se puede determinar la concentración de anticuerpos presentes. La fluorescencia emitida es directamente proporcional a la concentración de CF presente en la muestra. El limite normal que aporte al laboratorio es <50 mcg/g y realiza diluciones hasta 3000 mcg/g.



5.1.5. Colonoscopia e histopatología.

Todos los pacientes incluidos tenían realizada una colonoscopia completa. La unidad de endoscopias utilizaba colonoscopios Olympus y la preparación de colonoscopia podía ser con Citrafleet o Casenglicol.

La toma de biopsias se realizaba en todos los paciente con lesiones visibles que justificasen su clínica. En aquellos sin hallazgos endoscópicos patológicos se tomaban de forma sistemática al menos dos muestras de colon derecho, colon trasverso y colon izquierdo, en botes separados, para descartar CM. Todas las muestras fueron interpretadas en el servicio de Anatomía patología del centro.

5.1.6. Diagnósticos endoscópicos.

Los diagnósticos aportados por los endoscopistas fueron:

1. Endoscopia sin hallazgos patológicos.
2. Divertículos sin signos inflamatorios como único hallazgo endoscópico.
3. Pólipos del colon.
4. Lesiones de aspecto inflamatorio a cualquier nivel de colon/íleon: colitis /ileitis.
5. Lesiones de aspecto neofornativo maligno.

5.1.7. Diagnósticos definitivos.

Se revisaron todas las historias de los pacientes, recogiendo el diagnóstico final que aporta el facultativo sumando la información aportada por la colonoscopia, las biopsias y otras pruebas complementarias si estas fueron necesarias. De esta forma agrupamos a los pacientes en distintos grupos:

1. Cáncer de colon.
2. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
3. Colitis microscópica: englobando colitis colágena, linfocítica y eosinofílica.
4. Colitis microscópica estricta : englobando únicamente colitis colágena y linfocítica.
5. Diarrea secundaria a medicación.
6. Síndrome de intestino irritable y diarrea funcional.
7. Miscelánea: engloba pacientes con diagnósticos menos frecuentes como colitis isquémica, intolerancia a la lactosa, infecciones parasitarias, diarrea en el contexto de síndrome diverticular y enfermedad celíaca.

Además, se crearon dos grupos diagnósticos de cara a valorar la utilidad de la CF en distintos escenarios:



1. “Colonoscopia grave”: endoscopias con hallazgos de gravedad, es decir, los siguientes hallazgos: CCR , EII y pólipos mayores de 1 cm.
2. “Colonoscopia útil o necesaria”: las que permitiesen el diagnóstico de EII, CCR, pólipos mayores de 1 cm y CM.

5.1.8. Grupos de pacientes comparados

Con el objetivo de demostrar la utilidad de la CF como variable cualitativa (mayor o menor de 50 ug/g) hemos estudiado la totalidad de los pacientes haciendo las siguientes comparaciones:

- 1.- Pacientes con colonoscopia grave frente a pacientes sin colonoscopia grave.
- 2.- Pacientes con CCR frente a pacientes sin CCR.
- 3.- Pacientes con EII frente a pacientes sin EII.
- 4.- Pacientes con colonoscopia normal y CM y CM estricta frente a pacientes con colonoscopia normal sin CM.
- 5.- Pacientes con colonoscopia necesaria frente a pacientes sin colonoscopia necesaria.

Con el objetivo de valorar la CF como variable continua estas comparaciones se han hecho en cada uno de los grupos de pacientes (los pacientes estudiados con CF ELISA 2012-2013 y los estudiados con CF ELiA 2013-2014).

Además hemos comparado el valor de la CF ante la presencia de divertículos como único hallazgo endoscópico frente a la colonoscopia normal y la presencia de pólipos frente a la colonoscopia normal.

Y dentro de pacientes con colonoscopia y biopsias normales hemos estudiado la influencia de la edad, el sexo, el tratamiento médico y el tabaquismo como posibles factores de confusión.

5.1.9. Análisis estadístico.

La descripción de los pacientes y los valores de CF se han expresado con frecuencias absolutas, relativas, medianas y amplitud de rango.

Las variables continuas se han comparado con pruebas paramétricas (T de Student) o no paramétricas (U Man Whitney y Kruskal Wallis) en función de si la distribución de la variable era normal según el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables discontinuas se han comparado con el test de Chi cuadrado con corrección de Fisher.

Los puntos de corte óptimos para la CF en cada uno de los grupos de pacientes y de cada diagnóstico se obtuvieron a partir de las áreas bajo la curva ROC. Para verificar la utilidad de la CF y compararla con el resto de las variables se realizó en cada grupo de pacientes y para cada diagnóstico, un análisis de regresión logística binario univariante de las variables clínicas y de laboratorio y un análisis multivariante que incluyese las variables predictoras con $p < 0,1$, incluyendo en este último o no la CF, y comparando el área bajo la curva ROC de uno y otro modelo predictor. Se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Considerando la CF como variable cualitativa o discontinua (mayor o menor de 50 mcg/g) analizamos el total de pacientes y estudiamos la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de las distintas variables cualitativas clínicas y de laboratorio para cada diagnóstico.

Además, a partir de un análisis de regresión logística binario, para las variables dependientes “colonoscopia grave” y “colonoscopia necesaria” identificamos las variables predictoras con el fin de diseñar un score o puntuación. Las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante, fueron ponderadas en función del coeficiente de regresión b . Cada uno de los pacientes obtuvo una puntuación en relación con el número y ponderación de los predictores clínicos que tenía y que denotaba el riesgo de presentar hallazgos de gravedad en la colonoscopia o que esta fuese necesaria

para llegar a un diagnóstico. Por último, se comparó el área bajo la curva ROC del score, incluyendo o no la CF, para cada uno de los dos diagnósticos.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático IBM SPSS Statistics, versión 20. Los gráficos se realizaron con el programa GraphPad versión 5.01, GraphPad Software, Inc.

5.2. PARTE 2: Pacientes con enfermedad de Crohn y sometidos a una resección ileocecal.

5.2.1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional transversal en un solo centro, con unidad de EII, que cuenta con dos facultativos a su cargo. Se recogieron de forma retrospectiva y consecutiva todos los pacientes con EC y resección ileocólica sometidos a ileocolonoscopia entre los años 2007-2015 con una determinación de CF previa a la colonoscopia.

5.2.2. Pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes sometidos a resección ileocólica por EC activa.
- Colonoscopia y determinación de CF separados por más de tres días y menos de 1 mes.

Criterios de exclusión:

- Colonoscopia incompleta o con limpieza intestinal insuficiente.
- Pacientes con actividad colónica.
- Descripción endoscópica imprecisa.
- Embarazo.

5.2.3. Actividad clínica.

La actividad clínica se determinó mediante el HBI (101), en el cual se recogen variables como: el bienestar general, dolor abdominal, número de deposiciones blandas o líquidas al día, masa abdominal y complicaciones como las artralgias, eritema nodoso, uveítis, etc. Considerándose que el paciente se encontraba en remisión cuando presentaba un índice menor de 6 (Tabla 3).

INDICE DE HARVEY-BRADSHAW

Item	Puntos
Estado general	0 = bien; 1 = ligeramente por bajo de lo normal; 2 = malo, 3 = muy malo, 4 = terrible
Dolor abdominal	0 = ausente; 1 = ligero, 2 = moderado, 3 = intenso
Número de heces líquidas o blandas	número de heces líquidas/blandas en 24 horas
Masa abdominal	ninguna = 0; dudosa = 1; definida = 2; definida y blanda = 3
Número de complicaciones <i>anotar un 1 por cada ítem</i>	artralgia uveítis eritema nodoso ulcera aftosa pioderma gangrenoso estomatitis fisura anal absceso nuevas fistulas

Tabla 3.- Adaptado de Harvey RF, Bradshaw JM (101).

5.2.4. Actividad endoscópica.

Endoscopistas entrenados de la unidad realizaron el total de las exploraciones endoscópicas, utilizando como índice de actividad el índice de Rutgeerts, donde se considera, la recurrencia endoscópica a partir de i2, aunque se plantean dudas sobre dicho punto de corte. En el propio estudio de Rutgeerts (42), nos indica que el curso clínico es claramente peor en los pacientes i3 e i4, mientras que el curso clínico de los pacientes i2 es incierto. Algunos autores



relacionan las lesiones confinadas a la anastomosis (i2) con las grapas y la isquemia (102). El grupo de Domenech (103) ha sugerido que estas lesiones tienen baja probabilidad de progresar hacia lesiones más severas o a recurrencia clínica, por lo que propusieron la clasificación de estas lesiones en i2a (Tabla 4).

INDICE DE RUTGEERTS (Modificado)	
0	Sin lesiones
1	Menos de 5 aftas
2a	Lesiones confinadas a la anastomosis
2b	Más de 5 aftas
3	Ileitis difusa aftosa con mucosa inflamada difusa
4	Úlceras, nódulos y estenosis

Tabla 4. Índice de Rutgeerts modificado.

Basándonos en todo esto utilizamos una clasificación de recurrencia endoscópica en la que consideramos:

- Ausencia de recurrencia: i0, i1 y i2a.
- Recurrencia: i2b, i3 e i4.

5.2.5. Test fecales y marcadores serológicos.

El tipo de test utilizado fue el Calprest. El limite normal que aporta el laboratorio 50 mcg/g y no realiza diluciones por encima de 500 mcg/g.

Los marcadores serológicos recogidos fueron PCR con valores de normalidad es de 1-10 mg/L y VGS cuyo rango de normalidad es de 1-20 mm.

5.2.6. Análisis estadístico.

La descripción de los pacientes y los valores de CF se han expresado con frecuencias absolutas, relativas, medianas y amplitud de rango.

Las comparaciones entre variables continuas se han realizado con pruebas paramétricas (T de Student) o no paramétricas (U Man Whitney y Kruskal Wallis), en función de si la distribución de la variable era o no normal según el test de Kolmogorov Smirnov. La comparación de variables cualitativas se realizó con el test de Chi cuadrado y corrección de Fisher.

Mediante un análisis de regresión logística binario se hallaron las variables clínicas y de laboratorio predictoras de la recurrencia endoscópica. Las variables predictoras con $p < 0,1$ se incluyeron en un análisis multivariante. El punto de corte de la CF como variable continua y como variable discontinua se calculó a partir de curvas ROC. Se comparó la curva ROC de la CF con las curvas de las otras variables predictoras de recurrencia.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático IBM SPSS Statistics, versión 20. Los gráficos se realizaron con el programa GraphPad versión 5.01, GraphPad Software, Inc.



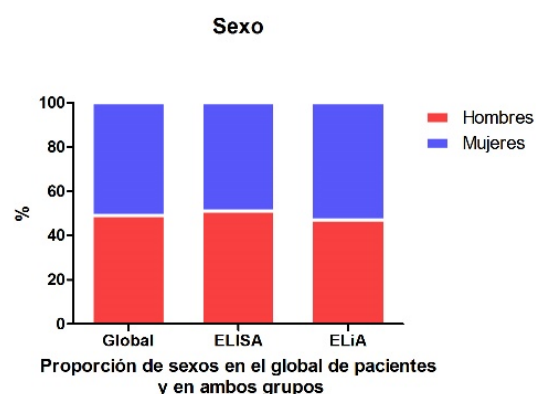
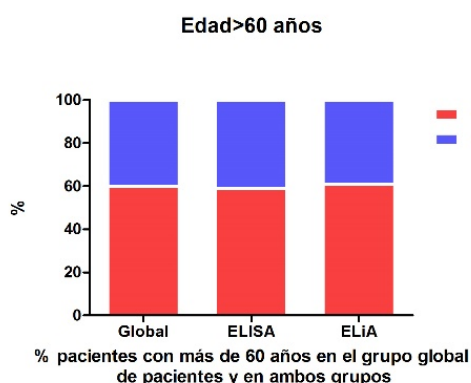
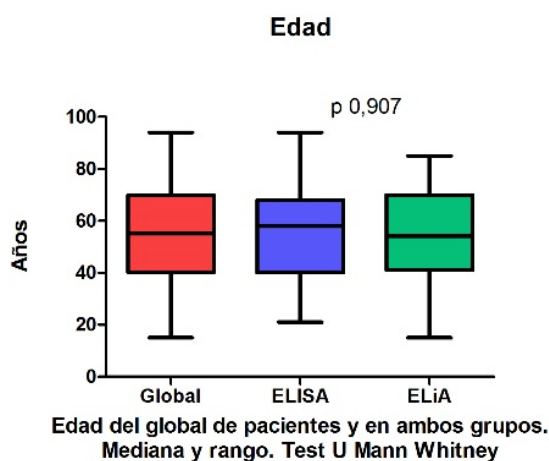
6. RESULTADOS.



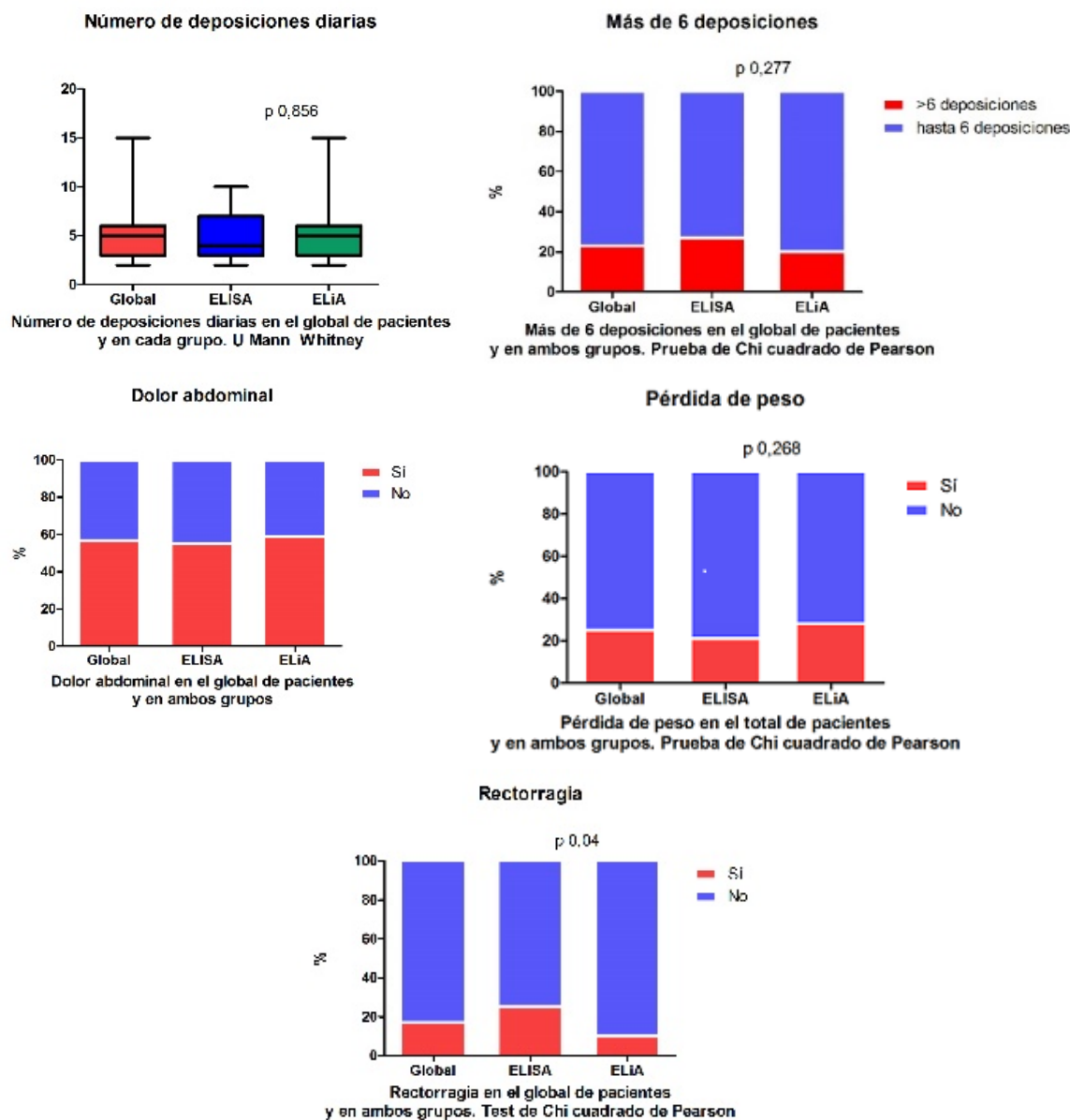
6.1. PARTE 1: Pacientes con diarrea crónica.

6.1.1. Descripción de los pacientes.

El grupo global del estudio incluyó a 228 pacientes de los cuales un 48,7% eran varones y el 51,3% mujeres. La mediana de edad de los pacientes era 55(30) años y el 42% de los pacientes tenía más de 60 años. La proporción por sexos y la edad tanto en uno como otro grupo era la misma; 49% de mujeres en el grupo ELISA y 52% en ELiA, edades de 58(28) años en ELISA y 54(29) años ELiA y 41,5% de pacientes mayores de 60 años en ELISA y 39,5% en ELiA.

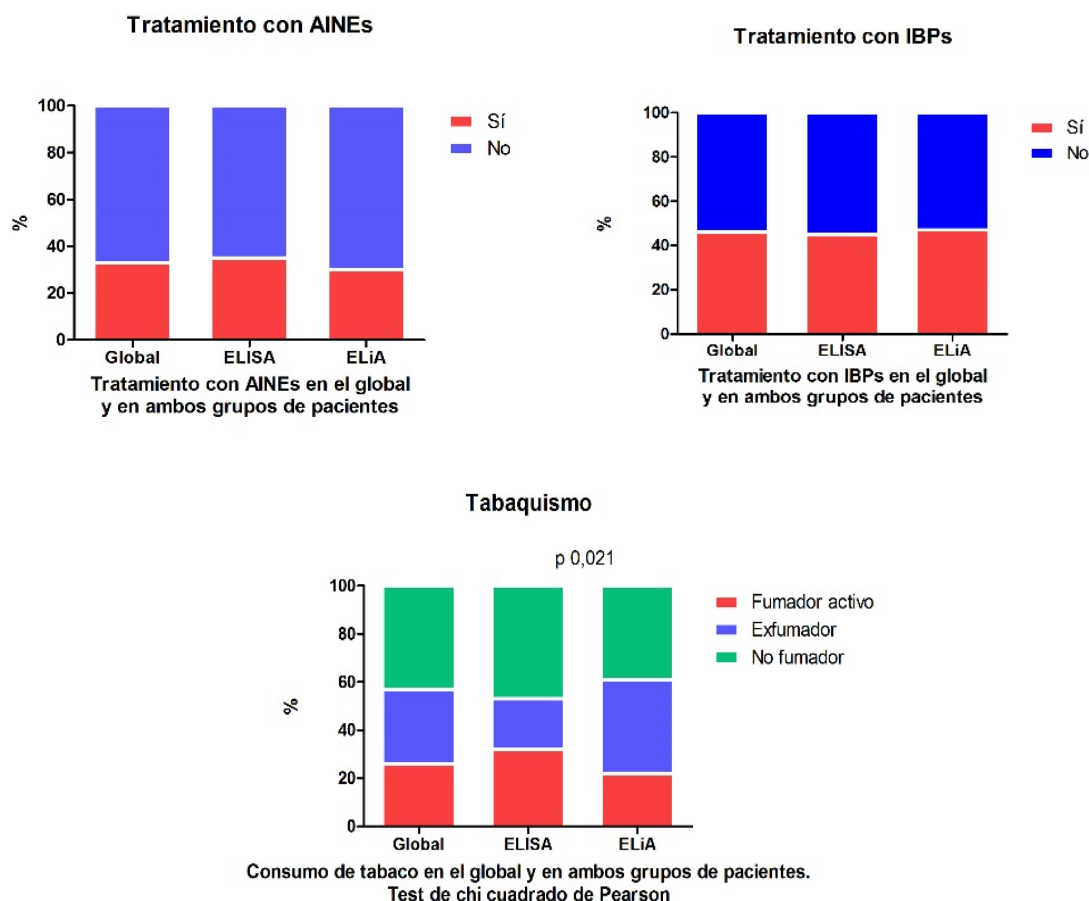


La diarrea en el grupo global de pacientes supuso un número de deposiciones diarias de 5(3), donde el 25% tuvieron más de 6 deposiciones diarias. Estas variables fueron también similares en ambos grupos de pacientes. En cuanto a los síntomas asociados a la diarrea; el dolor abdominal, la pérdida de peso y la rectorragia se presentaron en el 57%, 24% y 17,2% respectivamente. Únicamente, la rectorragia se presentó con una frecuencia superior (25% vs 10%) en el grupo de pacientes estudiado con CF ELISA.



En relación a los tratamientos médicos y el tabaquismo, el 32,7% de los pacientes consumían AINEs y el 45,9% IBPs. No hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto al consumo de AINES: 35,2% en el grupo ELISA

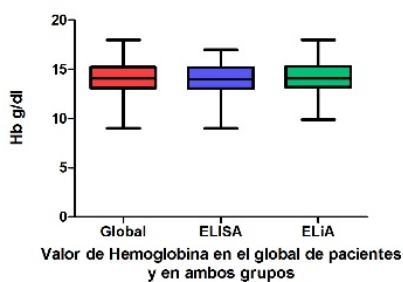
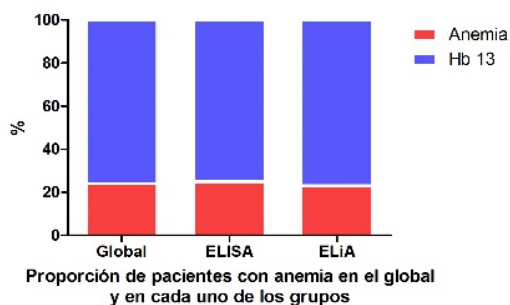
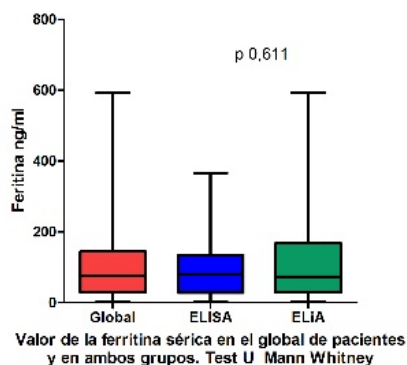
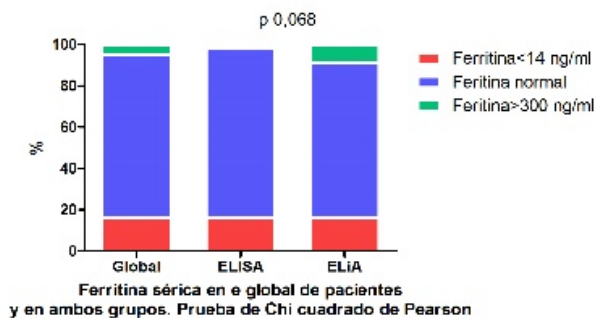
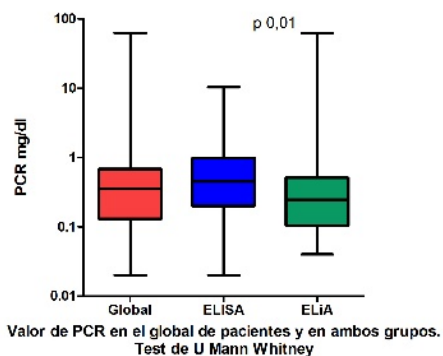
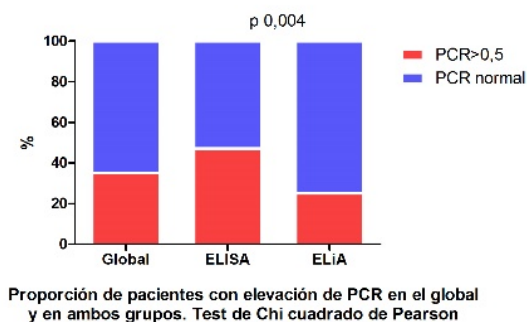
y 30,4% en ELiA; ni en cuanto a la toma de IBPs: 45,3% en el grupo ELISA y 46,6% en ELiA. En relación al tabaquismo, el 25,9% de los pacientes eran fumadores activos y el 31,30% había fumado en el pasado. Aquí los dos grupos de pacientes también difieren siendo mayor el grupo de exfumadores en el grupo de pacientes estudiados con ELiA (39% vs 21%).

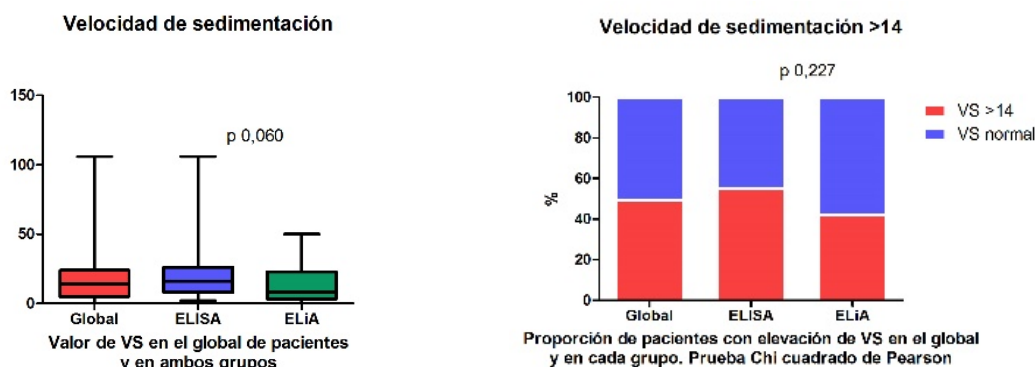


En cuanto a los valores de laboratorio, los pacientes tenían una Hb de 14(2,1) g/dl, sin diferencias entre los dos grupos de pacientes. La ferritina fue 78(120), el porcentaje de pacientes con ferritina inferior a 14 fue 9,4% y el porcentaje de pacientes con ferritina superior a 300 fue del 3%. Este último porcentaje fue algo superior en el grupo de pacientes estudiado con ELiA.

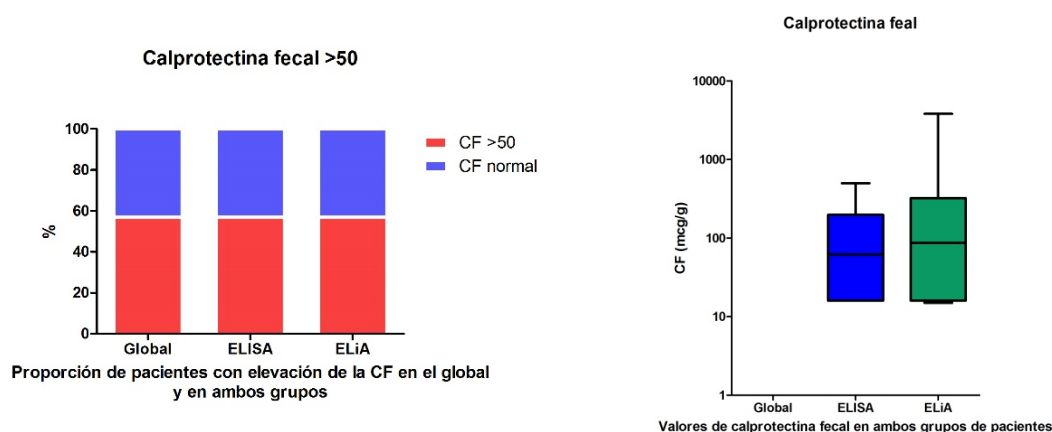
El valor de la PCR es 0,35 mg/dl (0,77), en el grupo de pacientes estudiado con ELISA fue algo superior (0,45 mg/dl frente a 0,2 mg/dl). El 35% de pacientes tenía un valor de PCR superior a 0,5 mg/dl, y este porcentaje fue algo superior en el grupo de pacientes estudiado con ELISA (46,8% frente a

25%). El 49,4% de los pacientes tiene una VSG por encima de lo normal, siendo los valores similares en el global de pacientes, en el grupo ELISA y en el ELiA (14, 16 y 8 respectivamente).

Valor de Hemoglobina**Anemia****Ferritina sérica****Ferritina sérica****PCR****PCR > 0,5 mg/dl**



La frecuencia con la que la CF fue superior al valor considerado normal (50mcg/g) fue de 57% en el global de pacientes, en el grupo ELiA 57,1% y en el ELISA 56.9%. La mediana de CF en el grupo estudiado con ELISA fue 62(182) y en el grupo estudiado con ELiA 87 (307).

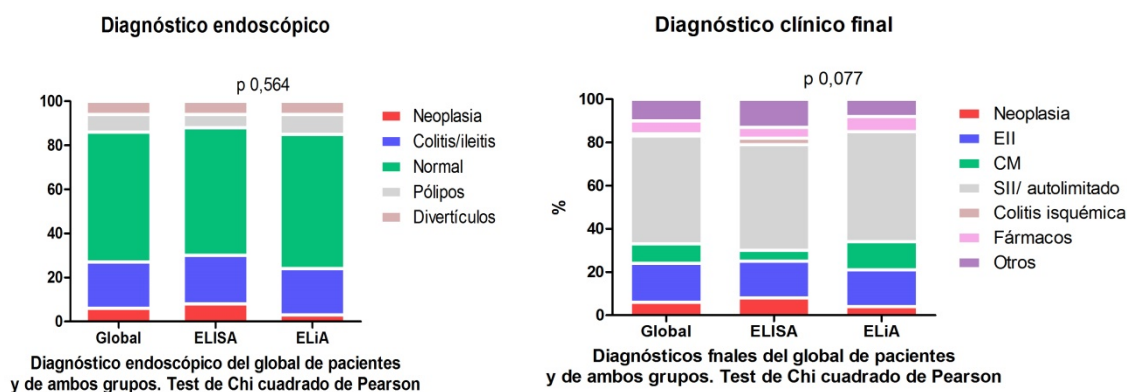


En cuanto a los diagnósticos endoscópicos, la colonoscopia llevó a un diagnóstico de CCR en el 5,7% (13), de colitis o ileitis en el 21,5% (49), de pólipos colónicos en el 7,9% (18) y de divertículos no complicados en el 5,7% (13). En el 59,2% de los pacientes la colonoscopia se consideró normal. Los diagnósticos endoscópicos en los dos grupos de pacientes (ELISA y ELiA) tuvieron una frecuencia similar (CCR en 8,3% y 3,4%, de colitis o ileitis en el 22% y 21%, de pólipos colónicos en el 6,4% y 9,2%, y de divertículos no complicados en el 5,5% y 5,9%); la colonoscopia fue normal en el 57% y 60% (Tabla 5).

	Global pacientes % (n)	ELISA % (n)	ELiA % (n)
Colonoscopia normal	59.2% (135)	57% (63)	60% (72)
Divertículos	5.7% (13)	5.5% (6)	5.9% (7)
Pólipos	7.9% (18)	6.4% (7)	9.2% (11)
Colitis	21.5% (49)	22% (24)	21% (25)
CCR	5.7% (13)	8.3% (9)	3.4% (4)

Tabla 5.- Diagnósticos endoscópicos. Global de pacientes, ELISA, ELiA.

En cuanto a los diagnósticos clínicos definitivos que explicasen la diarrea; el SII o diarrea funcional fue el diagnóstico más frecuente 50%(115), seguido de EII 18%(40), CM 9%(20), CCR 6%(13) (Tabla 6). Un 6% (13) de los pacientes presentaron diarrea por fármacos, un 38% secundaria a AINES y un 62% por ARA2. Un 10% (24) de los pacientes presentaba otros diagnósticos (grupo miscelánea), de los cuales, 45% fueron diagnosticados de diarrea secundaria a síndrome diverticular, un 4% de enfermedad celiaca, un 12% de intolerancia a la lactosa, un 8% de una diarrea infecciosa, un 12% colitis isquémicas y a un 18% se les etiquetó de diarrea de etiología incierta.



Los diagnósticos finales para cada tipo de CF, ELISA y ELiA, fueron: SII/ diarrea funcional (49% y 51%), EII (17,4% y 17%), CM (4,6% y 12,6%), CCR (8,3% y 3,4%), diarrea por fármacos (4,6% y 6,70%) y otros diagnósticos (12,4% y 8,4%), ambos grupos de pacientes no tuvieron diferencias estadísticamente significativas aunque fue más frecuente el diagnóstico de CCR y menos el de CM en el grupo de pacientes estudiado con ELISA (Tabla 6).

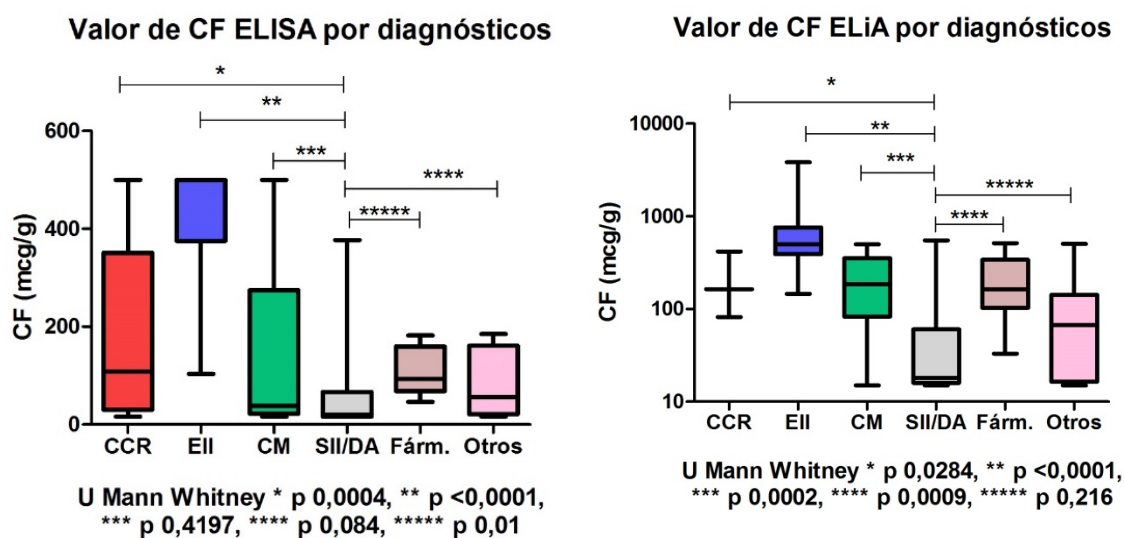
	Global pacientes % (n)	ELISA % (n)	ELiA % (n)
SII/Diarrea funcional	50% (115)	49% (54)	51% (61)
CM	9% (20)	4,6% (5)	12,6% (15)
EII	18% (40)	17,4% (19)	17% (21)
CCR	6% (13)	8,3% (9)	3,4% (4)
Otros	10% (24)	12,4% (14)	8,4% (10)
Fármacos	6% (13)	4,6% (5)	6,7% (8)

Tabla 6.- Diagnósticos definitivos. Global de pacientes, ELISA, ELiA.

6.1.2. Calprotectina fecal como variable continua: Valor de la calprotectina fecal en los distintos diagnósticos y puntos de corte.

En ambos grupos de pacientes el valor de CF difiere en función del diagnóstico del paciente de forma similar pero hay algunas diferencias entre los dos grupos.

Se comprueba como en los pacientes con CF de tipo ELISA el valor de CF para CCR 108(321), EII 500(125) y diarreas por fármacos 93(92) fue superior a la CF de pacientes con SII/ diarrea funcional 19,5(51) con diferencias estadísticamente significativas. La diferencia de la CF del grupo con otros diagnósticos 56(140) no alcanza la significación estadística y no hubo diferencias con el grupo de pacientes con CM 38(253).



En los pacientes estudiados con la CF tipo ELiA se comprueba una CF mayor en los grupos de pacientes con un diagnóstico final de CCR 180(260), EII 500(370), colitis microscópica 185(270), y diarreas por fármacos 162(236) respecto a los pacientes con diagnóstico final de SII/DF 18(537), con diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias con el grupo de “otros diagnósticos” 67(126).

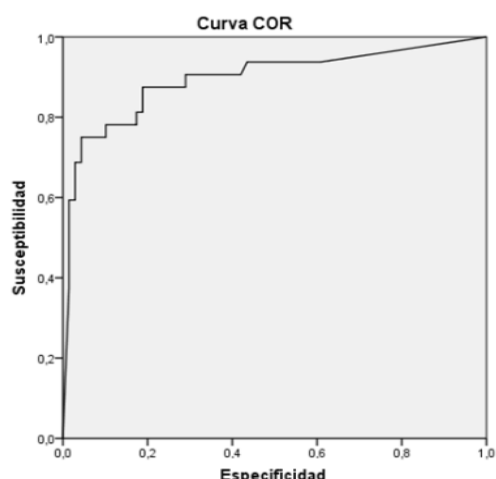
6.1.2.1. Puntos de corte de calprotectina fecal tipo ELISA y ELiA.

Colonoscopia Grave.

La colonoscopia grave se define como aquella que lleva al diagnóstico de CCR, EII, y pólipos mayores de 1 cm. En nuestra muestra, 9 pacientes en el grupo ELISA y 4 en el grupo ELiA presentaron CCR, 22 pacientes en el grupo ELISA y 19 en el grupo ELiA fueron diagnosticados de EII y un paciente en el grupo ELISA y 3 en el ELiA presentaron pólipos >1 cm.

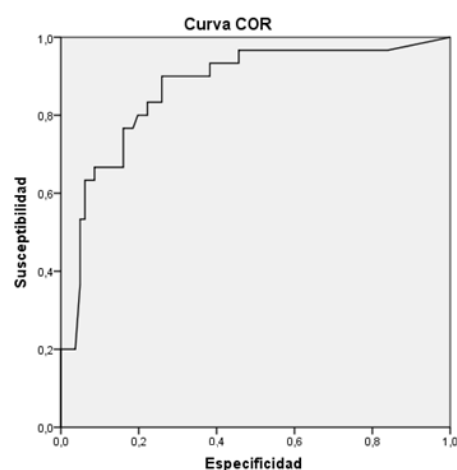
El área bajo la curva de la CF tipo ELISA para el diagnóstico de hallazgos graves en la colonoscopia fue 0,876. Con un punto de corte de 98 tiene una sensibilidad del 89,3% y una especificidad del 75,3%.

El área bajo la curva de la CF tipo ELiA en la colonoscopia grave fue 0,87. Con un punto de corte de 74 tiene una sensibilidad de 96% y especificidad de 62%.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

CF tipo ELISA para colonoscopia grave.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

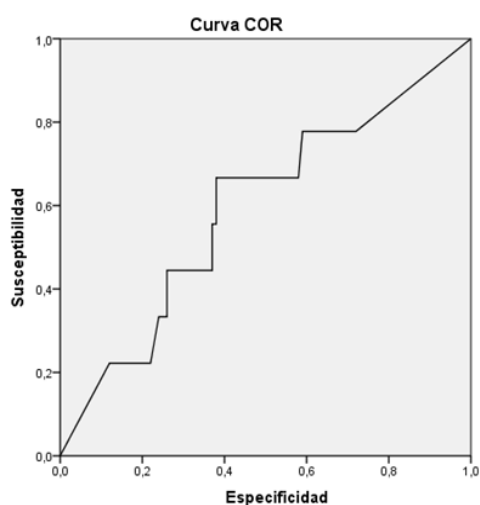
CF tipo ELiA para colonoscopia grave.

Calprotectina	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
ELISA	0,876	0,000	0,818	0,973
ELiA	0,87	0,000	0,850	0,963

Cáncer de colon.

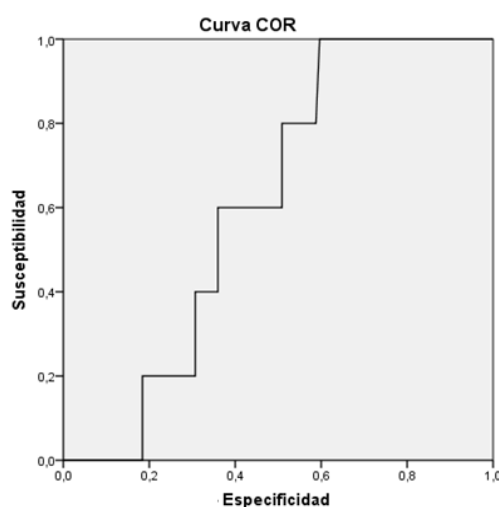
El área bajo la curva de la CF tipo ELISA para el diagnóstico de CCR fue 0,59. Con un punto de corte de 16 tiene una sensibilidad de 77% y una especificidad de 41%.

El área bajo la curva de la CF tipo ELiA fue 0,61. Con un punto de corte de 38, tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 41%.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

CF tipo ELISA para CCR.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

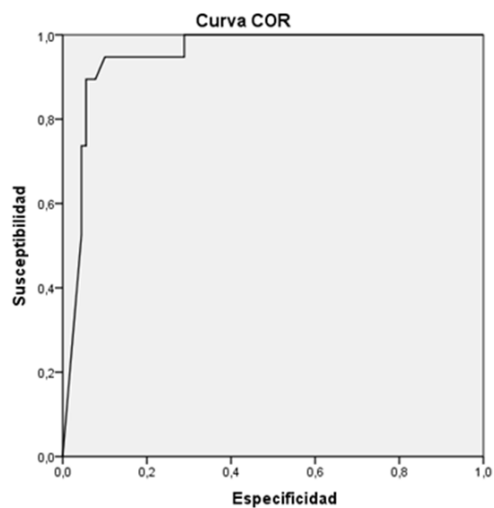
CF tipo ELiA para CCR.

Calprotectina	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
ELISA	0,593	0,358	0,395	0,791
ELiA	0,610	0,408	0,462	0,757

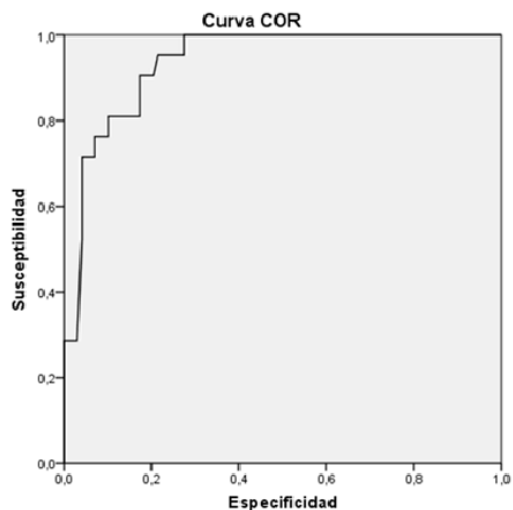
Enfermedad inflamatoria intestinal.

El área bajo la curva de la CF tipo ELISA en el diagnóstico de la EII fue 0,95. Con un punto de corte de 98 tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 72%.

El área bajo la curva de la CF tipo ELiA en la EII fue 0,93. Con un punto de corte de 145, tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 73%.



CF tipo ELISA para EII.



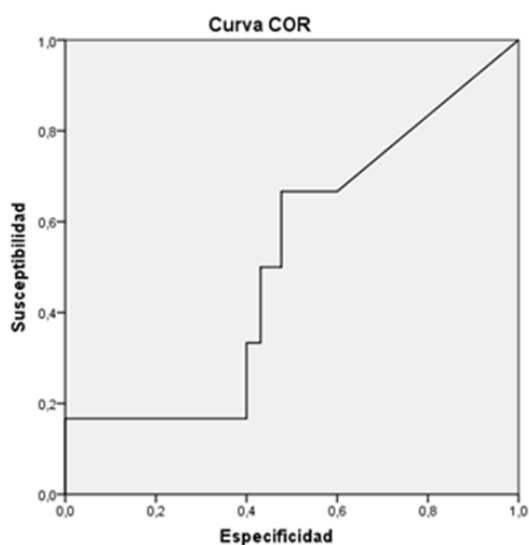
CF tipo ELiA para EII.

Calprotectina	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
ELISA	0,950	0,000	0,908	0,993
ELiA	0,936	0,000	0,891	0,981

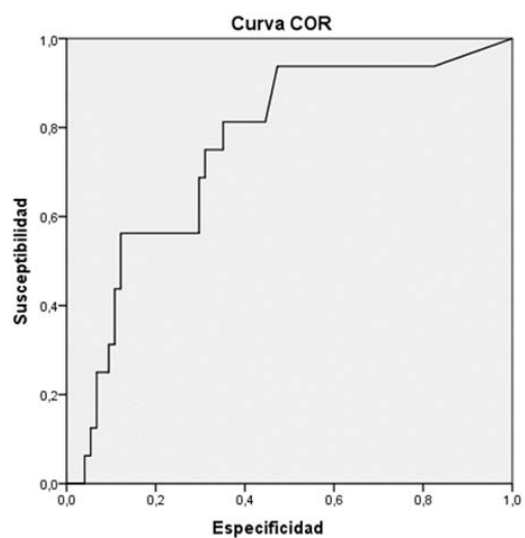
Colitis microscópica.

El área bajo la curva de la CF tipo ELISA en pacientes con colonoscopia normal para el diagnóstico de la colitis colágena, linfocítica o eosinofílica fue 0,515.

El área bajo la curva para diagnosticar estas colitis con la CF tipo ELiA fue de 0,758 con una sensibilidad de 93% y especificidad de 53% con un punto de corte de 30,5.



CF tipo ELISA para CM.



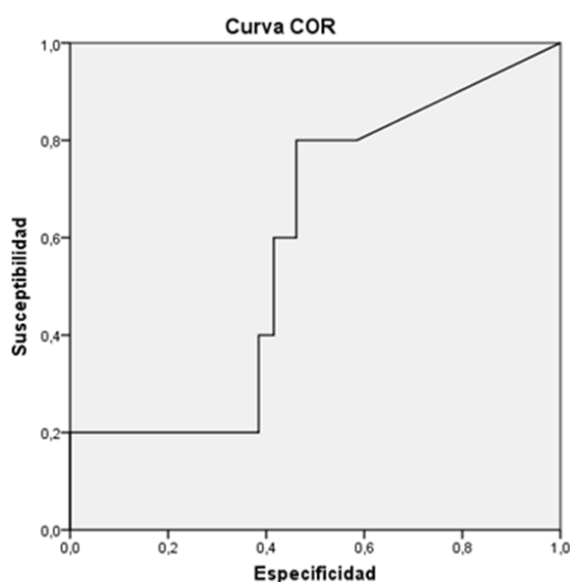
CF tipo ELiA para CM.

Calprotectina	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
ELISA	0,515	0,901	0,277	0,753
ELiA	0,758	0,001	0,632	0,884

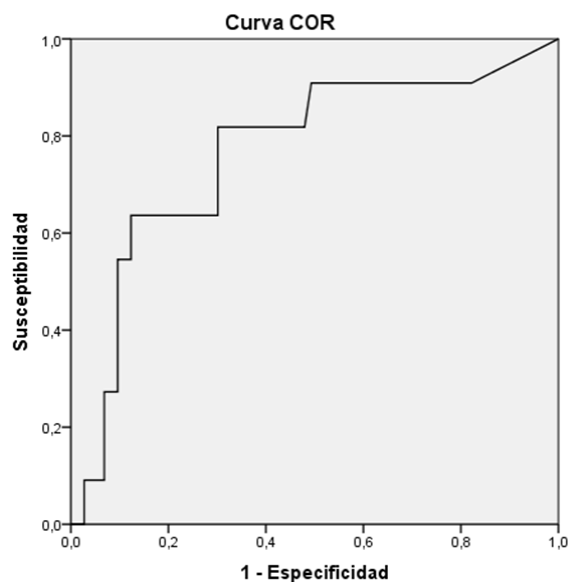
Colitis microscópica estricta (linfocítica y colágena).

El área bajo la curva de la CF tipo ELISA en pacientes con colonoscopia normal para diagnosticar la colitis colágena o linfocítica fue 0,589. Con un punto de corte de 27 la sensibilidad es del 80% y la especificidad del 54%.

El área bajo la curva de la CF tipo ELiA en la colitis microscópica estricta fue de 0,76 con una sensibilidad de 90% y especificidad de 51% para un punto de corte de 30,5.



CF tipo ELISA para CM estricta.



CF tipo ELiA para CM estricta.

Calprotectina	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
ELISA	0,589	0,508	0,348	0,83
ELiA	0,766	0,005	0,606	0,926

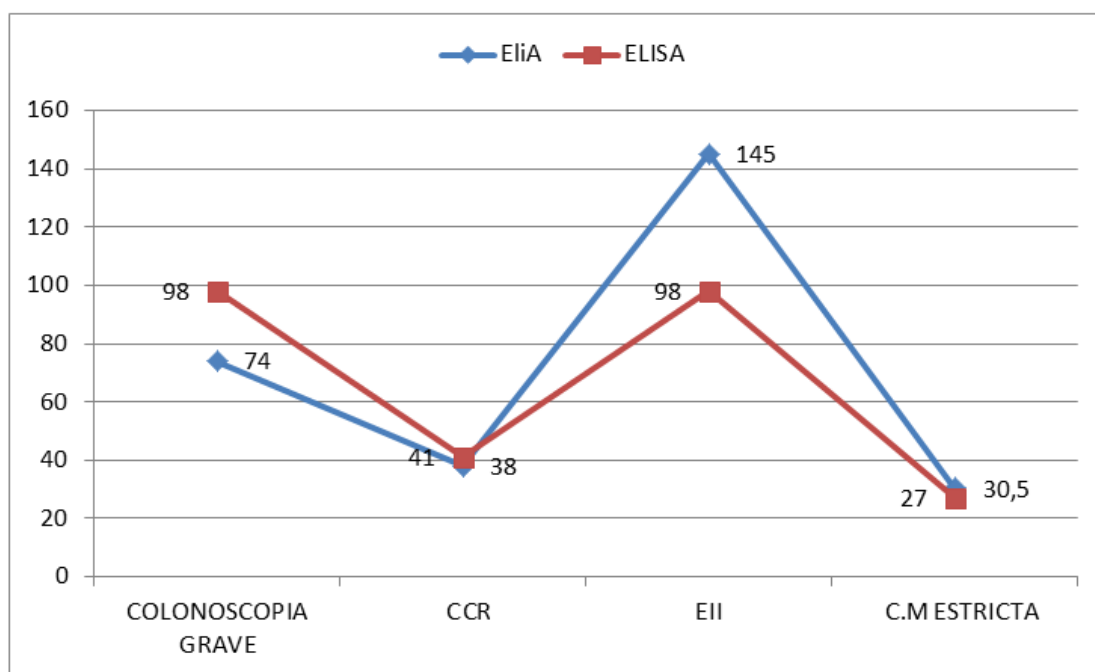
ELISA	AUC	P.C.	S	E	VPP	VPN
COLONOSCOPIA GRAVE	0,87	98	89,3%	75,3%	55,6%	95,3%
CA COLON	0,59	16	77%	41%	10,6%	95,3%
EII	0,95	98	100%	72%	42,2%	100%
CM ESTRICTA	0,59	27	80%	54%	11,8%	97,2%

Tabla 7.- Resumen de los valores de CF tipo ELISA con mejores S, E, VPP, VPN; para cada diagnóstico.

ELiA	AUC	P.C.	S	E	VPP	VPN
COLONOSCOPIA GRAVE	0,87	74	96%	62%	43,5%	98,2%
CA COLON	0,61	38	100%	41%	6,8%	100%
EII	0,93	145	100%	73%	43,8%	100%
CM	0,75	30,5	93%	53%	30%	97%
C.M. ESTRICTA	0,76	30,5	90%	51%	21,7%	97,4%

Tabla 8.- Resumen de los valores de CF tipo ELISA con mejores S, E, VPP, VPN; para cada diagnóstico.

La siguiente gráfica muestra cada los dos puntos de corte para cada uno de los tipos de CF.



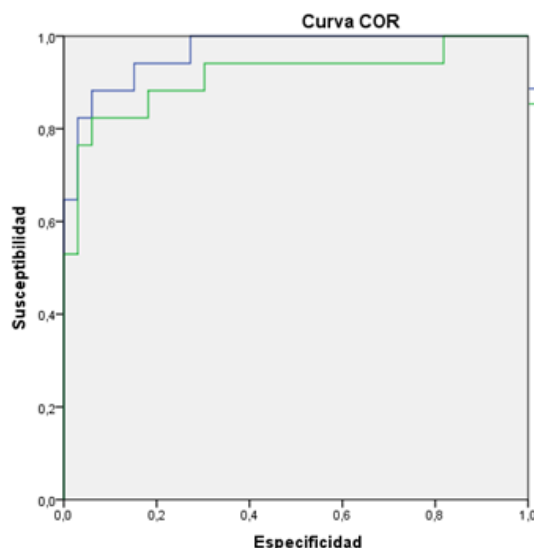
6.1.3. Calprotectina Fecal como variable continua predictora.



1) Colonoscopia grave.

a) Calprotectina ELISA.

Al analizar las variables predictoras de hallazgos de gravedad en la colonoscopia con el análisis de regresión binario univariante encontramos que las siguientes variables predijeron estos hallazgos: rectorragia (OR 3,383 p 0,010 IC 1,344-8,519), tratamiento con AINEs (OR 0,276 p 0,012 IC 0,102-0,751), hemoglobina (OR 0,439 p <0,001 IC 0,301-0,639), PCR (OR 5,47 p0,008 , IC 1,571-19,098), VSG (OR 1,095 p 0,003 IC 1,031-1,163), y CF (OR 1,013 p <0,001 IC 1,031-1,163) (Tabla 9).

Con estas variables se crearon dos modelos predictores a partir de dos análisis multivariantes. La CF fue una de las variables predictoras independientes (OR 1,015 p 0,018 IC 1,003-1,027). Uno de los modelos incluye todas las variables predictoras y el otro incluye todas ellas salvo la CF. El área bajo la curva del modelo predictor que incluía el valor de la CF fue mayor que la del modelo que no la incluía (Tabla 9).

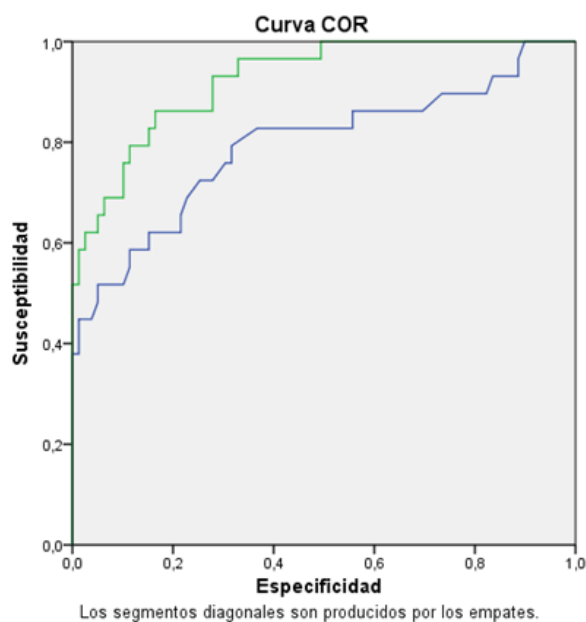


Curva:	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal 	0,966	<0,001	0,923	1,000
Sin Calprotectina fecal 	0,913	<0,001	0,812	1,000

b) Calprotectina ELiA.

Al analizar las variables predictoras de hallazgos de gravedad en la colonoscopia con el análisis de regresión binario univariante encontramos que las variables predictoras fueron: sexo masculino (OR 2,909 p 0,017 IC 1,208-7,007), rectorragia (OR 19,250 p <0,001 IC 3,903-94,954), hemoglobina (OR 0,748 p 0,045 IC 0,563-0,994) y CF (OR 1,008 p <0,001 IC 1,005-1,010) (Tabla 10).

Con estas variables se crearon dos modelos predictores a partir de dos análisis multivariantes. La CF fue una de las variables predictoras independientes (OR 1,008 p <0,001 IC 1,004-1,012) (Tabla 10). El área bajo la curva del modelo predictor que incluía el valor de la CF fue mayor que la del modelo que no la incluía.



Curva:	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal	0,925	<0,001	0,873	0,977
Sin Calprotectina fecal	0,793	0,056	0,000	0,684

Tabla 9.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo ELISA para la Colonoscopia grave.

Análisis Univariante calprotectina tipo ELISA					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	0,31	1,3	0,44	0,608	3,099
EDAD	0,18	1,018	0,129	0,995	1,04
HB	-0,82	0,439	<0,001	0,301	0,639
PCR	1,701	5,47	0,008	1,571	19,098
VSG	0,090	1,095	0,003	1,031	1,163
CALPROTECTINA	0,013	1,013	<0,001	1,008	1,018
FERRITINA	-0,001	0,999	0,461	0,995	1,002
TABACO (Fumadores vs resto)	0,81	1,084	0,775	0,624	1,883
IBP	-0,245	0,782	0,56	0,343	1,785
AINES	-1,286	0,276	0,012	0,102	0,751
NÚMERO DE DEPOSICIONES	0,188	1,207	0,091	0,970	1,501
DOLOR ABDOMINAL	0,422	1,526	0,322	0,662	3,518
ADELGAZAMIENTO	0,456	1,578	0,357	0,598	4,169
RECTORRAGIA	1,219	3,383	0,010	1,344	8,519
Análisis mutivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
HB	-1,02	0,36	0,071	0,119	1,092
PCR	5,666	289,006	0,045	1,122	74448,463
AINES	1,024	2,783	0,489	0,153	50,61
RECTORRAGIA	3,575	35,694	0,093	0,549	2321,891
NUMERO DE DEPOSICIONES	-0,128	0,88	0,66	0,498	1,556
CALPROTECTINA	0,015	1,015	0,018	1,003	1,027
R2 Cox y Snell 0,581 R 2Negelkerke 0,804					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
HB	-0,919	0,399	0,02	0,184	0,866
PCR	3,857	47,3	0,014	2,152	1039,698
AINES	1,456	4,287	0,177	0,518	35,465
RECTORRAGIA	2,952	19,148	0,012	1,94	189,042
NUMERO DE DEPOSICIONES	0,077	1,08	0,666	0,762	1,53
R2 Cox y Snell 0,456 R2 Negelkerke 0,631					

Tabla 10.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo ELiA para la **Colonoscopia grave**.

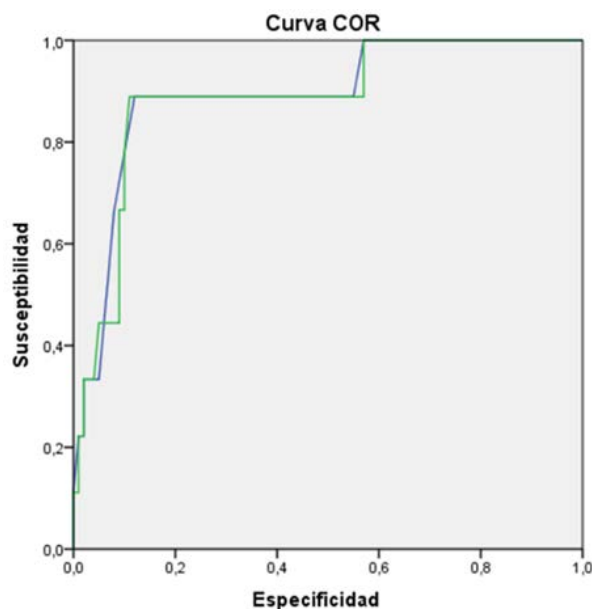
Análisis univariante calprotectina tipo ELiA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	1,068	2,909	0,017	1,208	7,007
EDAD	0,004	1,004	0,717	0,982	1,027
HB	-0,290	0,748	0,045	0,563	0,994
PCR	0,411	1,508	0,133	0,883	2,578
VSG	0,022	1,022	0,390	0,973	1,073
CALPROTECTINA	0,007	1,008	<0,001	1,005	1,010
FERRITINA	0,002	1,002	0,483	0,996	1,008
TABACO (fumadores vs resto)	-0,162	0,851	0,509	0,526	1,374
IBP	-0,142	0,868	0,743	0,372	2,024
AINES	-0,433	0,649	0,382	0,246	1,713
NÚMERO DE DEPOSICIONES	0,045	1,046	0,612	0,879	-----
DOLOR ABDOMINAL	0,834	2,302	0,760	0,915	5,791
ADELAGAZAMIENTO	0,151	1,163	0,749	0,460	2,941
RECTORRAGIA	2,958	19,250	<0,001	3,903	94,954
Análisis multivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	1,75	5,752	0,012	1,466	22,57
HB	-0,478	0,62	0,024	0,41	0,938
CALPROTECTINA	0,008	1,008	<0,001	1,004	1,012
RECTORRAGIA	3,05	21,109	0,008	2,237	199,233
R2 Cox y Snell 0,439 R2 Negelkerke 0,638					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	1,351	3,86	0,017	1,271	11,726
HB	-0,54	0,583	0,003	0,406	0,836
RECTORRAGIA	3,12	22,645	<0,001	4,169	122,998
R2 Cox y Snell 0,257 R2 Negelkerke 0,374					

2) Cáncer de colon.

a) Calprotectina ELISA.

Al estudiar las variables predictoras de CCR con el análisis de regresión binario univariante encontramos que únicamente la edad (OR 1,140 p 0,002 IC 0,572-1,051-1,238), fue variable predictora (Tabla 11).

El modelo predictor formado por las variables edad y CF no tuvo un área bajo la curva mayor que el modelo formado únicamente por la edad (Tabla 11).

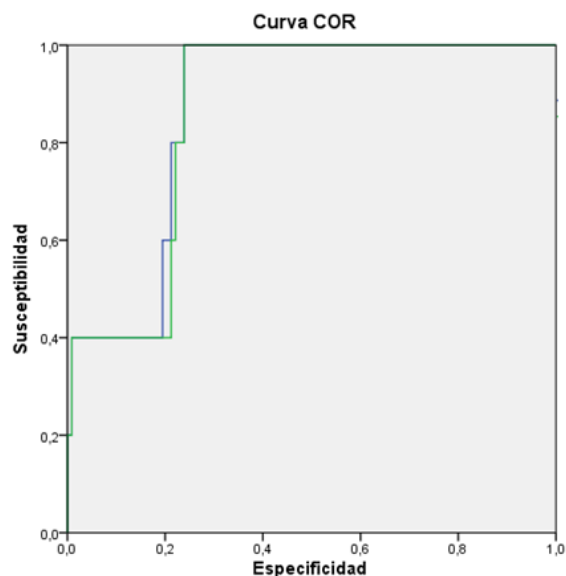


Curva:	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal ■	0,886	<0,001	0,771	1,000
Sin Calprotectina fecal ■	0,891	<0,001	0,778	1,000

b) Calprotectina ELiA.

Al analizar las variables predictoras de CCR mediante un análisis de regresión binario univariante encontramos que edad (OR 1,115 p 0,032 IC 1,009-1,231) y hemoglobina (OR 0,771 p 0,087 IC 0,572-1,039) fueron variables predictoras (Tabla 12).

Con estas variables se crearon dos modelos predictores a partir de dos análisis multivariantes. Uno, que incluía las dos variables predictoras y otro en el que además se incluía la CF (Tabla 12). El área bajo la curva del modelo predictor que incluía el valor de la CF no fue mayor.





Curva:	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal 	0,869	0,005	0,766	0,972
Sin Calprotectina fecal 	0,864	0,006	0,757	0,97

Tabla 11.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo ELISA para la el **cáncer de colon**.

Análisis univariante calprotectina tipo ELISA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	-263	0,769	0,707	0,195	3,031
EDAD	0,131	1,140	0,002	1051	1238
HB	-0,342	0,710	0,120	0,472	1068
PCR	0,140	1150	0,283	0,891	1,484
VSG	0,028	1,028	0,110	0,996	1,062
CALPROTECTINA	0,001	1,001	0,483	0,998	1,005
FERRITINA	-0,004	0,996	0,336	0,987	1,005
TABACO (Fumadores vs resto)	0,015	1,015	0,975	0,404	2,551
IBP	-0,037	0,964	0,958	0,244	3,808
AINES	-19323	0	0,998	0	---
NUMERO DE DEPOSICIONES	-0,058	0,943	0,85	0,513	1,735
DOLOR ABDOMINAL	0,546	1725	0,459	0,407	7307
ADELGAZAMIENTO	0,693	2,000	0,357	.458	8,736
RECTORRAGIA	-1050	0,350	0,334	0,042	2,941
Análisis multivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
EDAD	0,111	1,117	0,008	1,029	1,213
CALPROTECTINA	-0,005	0,995	0,259	0,987	1,004
R2 Cox y Snell 0,171 R2 Negelkerke 0,395					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
EDAD	0,104	1,109	0,006	1,03	1,195
R2 Cox y Snell 0,170 R2 Negelkerke 0,391					

Tabla 12.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo ELiA para la el **cáncer de colon**.

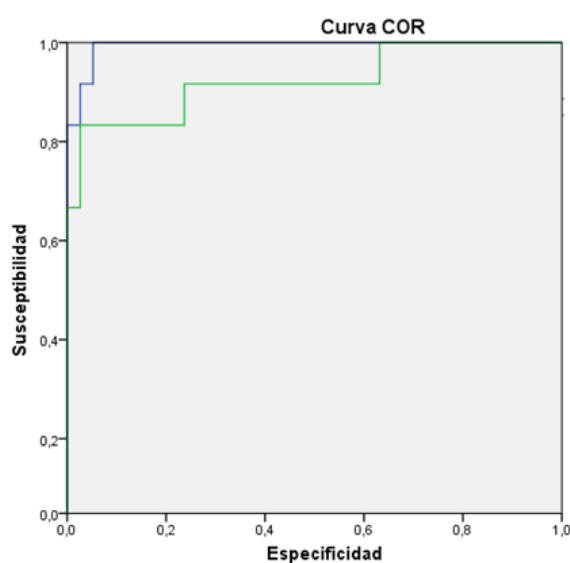
Análisis univariante calprotectina tipo ELiA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	0,546	1,726	0,558	0,278	10,726
EDAD	0,108	1,115	0,032	1,009	1,231
HB	-0,261	0,771	0,087	0,572	1,039
PCR	0,047	1,049	0,15	0,983	1,118
VSG	-0,025	0,975	0,686	0,862	1,102
CALPROTECTINA	0,00	1,000	0,82	0,997	1,003
FERRITINA	0,002	1,002	0,722	0,99	1,015
TABACO (Fumadores vs resto)	0,270	1,310	0,608	0,466	3,686
IBP	0,568	1,765	0,542	0,284	10,976
AINES	0,442	1,556	0,637	0,248	9,747
NUMERO DE DEPOSICIONES	-0,243	0,784	0,413	0,438	
DOLOR ABDOMINAL	0,044	1,045	0,962	0,168	6,507
ADELAGAZAMIENTO	0,588	1,80	0,531	0,287	11,306
RECTORRAGIA	0,831	1,8	0,531	0,287	11,306
Análisis mutivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
EDAD	0,117	1,124	0,03	1,011	1,249
HB	-0,33	0,719	0,071	0,503	1,028
CALPROTECTINA	-0,001	0,999	0,661	0,994	1,004
R2 Cox y Snell 0,091 R2 Negelkerke 0,307					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
EDAD	0,113	1,12	0,031	1,01	1,242
HB	-0,329	0,72	0,072	0,504	1,029
R2 Cox y Snell 0,089 R2 Negelkerke 0,300					

3) Enfermedad inflamatoria intestinal.

a) Calprotectina ELISA.

Al analizar las variables predictoras de EII mediante un análisis de regresión binario univariante encontramos que sexo (OR 2,476 p 0,091 IC 0,865-7,092), edad (OR 0,968 p 0,027 IC 0,940-0,996), número de deposiciones (OR 4,278 p 0,024 IC 1,209-15,134), rectorragia (OR 3,60 p 0,016 IC 1,265-10,243) hemoglobina (OR 0,510 p <0,001 IC 0,350-0745), PCR (OR 1,701 p 0,002 IC 1,206-2,398) y CF (OR 1,013 p <0,001 IC 1,008-1,017) fueron variables predictoras (Tabla 13).

Con estas variables se crean dos modelos predictores a partir de dos análisis multivariantes. Ninguna de las variables fue predictoras independiente. Al excluir la CF; la edad, rectorragia y Hb sí fueron variables predictoras independientes. El área bajo la curva del modelo predictor que incluía el valor de la CF fue mayor que la del modelo que no la incluía (Tabla 13).

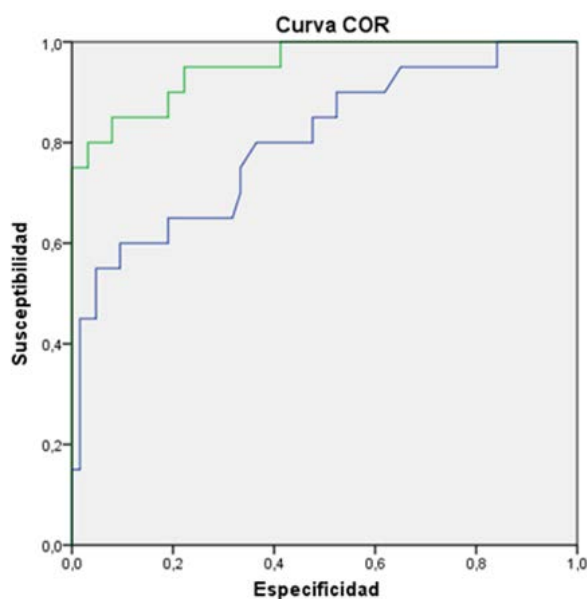


Curva:	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal ■	0,993	<0,001	0,979	1,000
Sin Calprotectina fecal ■	0,923	<0,001	0,818	1,000

b) Calprotectina ELiA.

Al analizar las variables predictoras de EII mediante un análisis de regresión binario univariante encontramos que el valor del sexo masculino (OR 3,476 p 0,018 IC 1,243-9,719), dolor abdominal (OR 2,596 p 0,084 IC 0,880-15,134), rectorragia (OR 14,154 p <0,001 IC 3,731-53,695), PCR (OR 1,070 p 0,092 IC 0,989-1,157) y CF (OR 1,010 p <0,001 IC 1,006-1,014), fueron variables predictoras (Tabla 14).

A partir del análisis del análisis de regresión multivariante con todas variables predictoras se demuestra que la CF fue variable predictora independiente (OR 1,012 p <0,001 IC 1,006-1,018). El área bajo la curva del modelo predictor que incluía el valor de la CF es mayor al del modelo que no la incluye (Tabla 14).





Curva:		AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal		0,953	<0,001	0,903	1,000
Sin Calprotectina fecal		0,802	<0,001	0,684	0,920

Tabla 13.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo ELISA para la **enfermedad inflamatoria intestinal**.

Análisis Univariante calprotectina tipo ELISA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	0,907	2,476	0,091	0,865	7,092
EDAD	-0,033	0,968	0,027	0,940	0,996
HB	-0,673	0,510	<0,001	0,350	0,745
PCR	0,531	1,701	0,002	1,206	2,398
VSG	0,031	1,031	0,120	1,000	1,064
CALPROTECTINA	0,012	1,013	<0,001	1,008	1,017
FERRITINA	0,000	1,000	0,970	0,996	1,006
TABACO (Fumadores vs resto)	0,203	1,225	0,531	0,649	2,311
IBP	-0,704	0,495	0,191	0,172	1,420
AINES	-0,848	0,428	0,161	0,131	1,401
NUMERO DE DEPOSICIONES	1,453	4,278	0,024	1,209	15,134
DOLOR ABDOMINAL	0,421	1,524	0,421	0,47	4,246
ADELGAZAMIENTO	0,688	1,990	0,224	0,656	6,038
RECTORRAGIA	1,281	3,600	0,016	1,265	10,243
Análisis mutivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	7,579	1957,47	0,108	0,189	20261343,7
EDAD	-0,11	0,896	0,435	0,679	1,181
HB	-1,614	0,199	0,291	0,01	3,975
PCR	2,476	11,891	0,371	0,053	2691,089
CALPROTECTINA	0,033	1,033	0,084	0,996	1,073
NUMERO DE DEPOSICIONES	-8,126	0	0,354	0	8513,541
RECTORRAGIA	5,483	240,676	0,16	0,115	505531,228
R2 Cox y Snell 0,502 R2 Negelkerke 0,751					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
EDAD	-0,094	0,911	0,021	0,841	0,986
HB	-1,382	0,251	0,005	0,095	0,661
PCR	0,273	1,314	0,407	0,689	2,508
NUMERO DE DEPOSICIONES	0,314	1,369	0,78	0,152	12,355
RECTORRAGIA	2,306	10,031	0,059	0,918	109,67
SEXO MASCULINO	2,145	8,544	0,081	0,77	94,856
R2 Cox y Snell 0,245 R2Negelkerke 0,366					

Tabla 14.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo ELiA para la enfermedad inflamatoria intestinal.

Análisis univariante calprotectina tipo ELiA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	1,246	3,476	0,018	1,243	9,719
EDAD	-0,13	0,987	0,322	0,962	1,013
HB	-0,010	0,990	0,935	0,777	1,261
PCR	0,068	1,070	0,092	0,989	1,157
VSG	0,003	1,003	0,110	0,944	1,065
CALPROTECTINA	0,010	1,010	<0,001	1,006	1,014
FERRITINA	0,002	1,002	0,621	0,995	1,008
TABACO (Fumadores vs resto)	-0,380	0,684	0,176	0,394	1,187
IBP	-0,411	0,656	0,393	0,249	1,726
AINES	-0,057	0,347	0,111	0,095	1,274
NUMERO DE DEPOSICIONES	0,128	1,137	0,179	0,943	1,370
DOLOR ABDOMINAL	0,954	2,596	0,084	0,880	7,659
ADELAGAZAMIENTO	0,336	1,400	0,516	0,507	3,866
RECTORRAGIA	2,650	14,154	<0,001	3,731	53,695
SEXO	1,246	3,476	0,018	1,243	9,719
Análisis mutivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	2,213	9,14	0,044	1,064	78,473
PCR	0,03	1,031	0,495	0,945	1,124
DOLOR ABDOMINAL	0,918	2,503	0,358	0,354	17,705
RECTORRAGIA	2,227	9,273	0,159	0,417	206,147
CALPROTECTINA	0,011	1,012	<0,001	1,006	1,018
R2 Cox y Snell 0,604 R2Nigelkerke 0,905					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	0,956	2,6	0,140	0,732	9,24
PCR	0,068	1,071	0,149	0,976	1,174
DOLOR ABDOMINAL	0,743	2,103	0,302	0,513	8,613
RECTORRAGIA	2,447	11,559	0,009	1,854	72,08
SEXO	0,956	2,6	0,140	0,732	9,24
PCR	0,068	1,071	0,149	0,976	1,174
DOLOR ABDOMINAL	0,743	2,103	0,302	0,513	8,613
R2 Cox y Snell 0,463 R2Nigelkerke 0,693					

4) Colitis microscópica.

Al estudiar la CM, los pacientes con este diagnóstico se comparan con pacientes con colonoscopia normal y biopsias normales o inespecíficas.

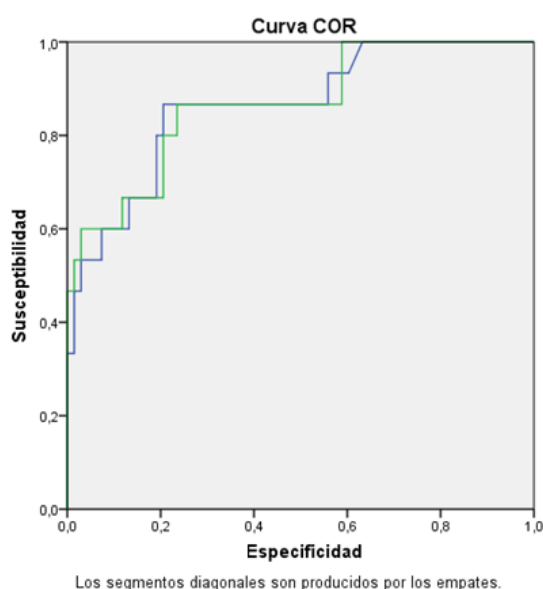
a) Calprotectina ELISA.

Con el análisis de regresión binario univariante no se encontró ninguna variable predictora de la CM (Tabla 15).

b) Calprotectina ELiA.

En el análisis de regresión binario univariante, edad (OR 1,077 p 0,001 IC 1,031-1,125), sexo masculino (OR 0,287 p 0,067 IC 0,075-1,091), dolor abdominal (OR 0,240 p 0,024 IC 0,070-0,825), el tabaco (OR 0,358 p 0,009 IC 0,166-0,775) y la CF (OR 1,005 p 0,009 IC 1,001-1,008) fueron variables predictoras (Tabla 16).

La CF no fue una variable predictora independiente. El área bajo la curva ROC del modelo predictivo a partir del análisis de regresión multivariante que incluía todas las variables predictoras no fue superior al modelo en el que se excluye a CF (Tabla 16).



Curva:	AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal ■	0,868	<0,001	0,761	0,974
Sin Calprotectina fecal ■	0,865	<0,001	0,759	0,970

Tabla 15.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo **ELISA** para la **colitis microscópica**.

Análisis univariante calprotectina tipo ELISA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	0,092	1,097	0,914	0,206	5,842
EDAD	0,005	1,005	0,851	0,955	1,058
HB	-0,050	0,952	0,882	0,495	1,830
PCR	-3,296	0,037	0,211	0,000	6,506
VSG	-0,018	0,982	0,834	0,832	1,160
CALPROTECTINA	0,005	1,005	0,193	0,998	1,012
FERRITINA	-0,009	0,991	0,258	0,976	1,007
TABACO (Fumadores vs resto)	-0,007	0,993	0,641	0,965	1,022
IBP	0,065	1,067	0,940	0,200	5,701
AINES	-0,529	0,589	0,558	0,100	3,461
NUMERO DE DEPOSICIONES	0,147	1,158	0,809	0,351	3,825
DOLOR ABDOMINAL	-0,134	0,875	0,876	0,163	4,689
ADELAGAZAMIENTO	1,041	2,833	0,267	0,450	17,829
RECTORRAGIA	-19,123	0,000	0,999	0,000	-----

Tabla 16.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo ELiA para la **colitis microscópica**.

Análisis univariante calprotectina tipo ELiA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	-1,249	0,287	0,067	0,075	1,091
EDAD	0,074	1,077	0,001	1,031	1,125
HB	-0,036	0,965	0,796	0,736	1,264
PCR	0,248	1,282	0,311	0,793	2,072
VSG	0,023	1,023	0,499	0,958	1,092
CALPROTECTINA	0,005	1,005	0,009	1,001	1,008
FERRITINA	-0,005	0,995	0,254	0,987	1,004
TABACO (Fumadores vs resto)	-1,027	0,358	0,009	0,166	0,775
IBP	-0,022	0,978	0,969	0,321	2,982
AINES	0,416	1,515	0,481	0,481	4,777
NUMERO DE DEPOSICIONES	-0,030	0,971	0,813	0,753	-----
DOLOR ABDOMINAL	-1,428	0,240	0,024	0,070	0,825
ADELGAZAMIENTO	0,847	2,333	0,157	0,722	7,540
RECTORRAGIA	-19,648	0,000	0,999	0,000	-----
Análisis multivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	-0,979	0,376	0,259	0,068	2,059
EDAD	0,052	1,053	0,040	1,002	1,106
DOLOR ABDOMINAL	-1,514	,220	0,059	0,046	1,059
CALPROTECTINA	0,003	1,003	0,212	0,998	1,008
TABACO (Fumadores vs resto)	-,969	0,379	0,027	0,160	0,898
R2 Cox y Snell 0,281 R2 Negelkerke 0,459.					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	-,921	0,398	0,277	0,076	2,098
EDAD	0,060	1,062	0,017	1,011	1,116
DOLOR ABDOMINAL	-1,553	0,212	0,048	0,045	0,989
TABACO (Fumadores vs resto)	-1,020	0,361	0,018	0,155	0,838
R2 Cox y Snell 0,268 R2 Negelkerke 0,438.					

5) Colitis microscópica estricta.

Al estudiar la CC y CL, los pacientes con este diagnóstico se compararon con pacientes con colonoscopia normal y biopsias normales o inespecíficas.

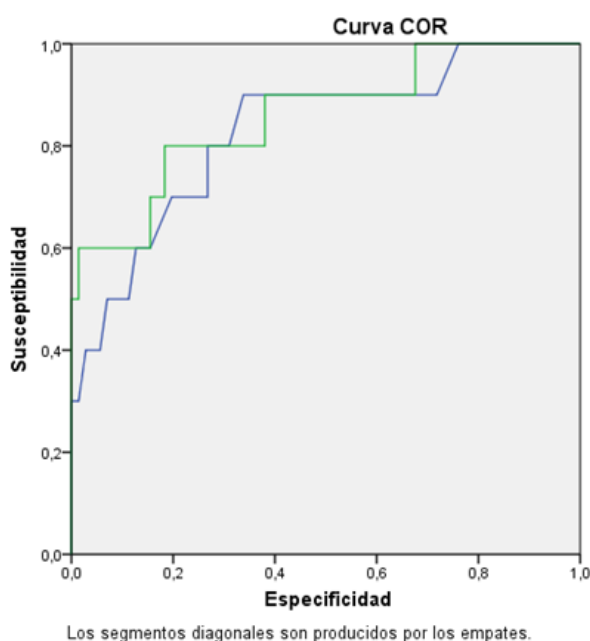
a) Calprotectina ELISA.

El análisis de regresión binario univariante la CF (OR 1,007 p 0,084 IC 0,999-1,015) fue la única variable que se aproxima a ser predictora por lo que no realizamos análisis multivariante (Tabla 17).

b) Calprotectina ELiA.

El análisis de regresión binario univariante muestra que edad (OR 1,097 p 0,002 IC1,034-1,163), adelgazamiento (OR 5,600 p 0,015 IC 1,398- 22,428) y CF (OR1,005, p 0,008 IC 1,001-1,009) fueron variables predictoras (Tabla 18).

El modelo predictor a partir del análisis multivariante que incluyó las tres variables fue solo discretamente superior al creado al excluir la CF (Tabla 18).



Curva:		AUC	p	IC INFERIOR	IC SUPERIOR
Con Calprotectina fecal	■	0,859	<0,001	0,721	0,997
Sin Calprotectina fecal	■	0,829	0,001	0,685	0,972

Tabla 17.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo **ELISA** para la **colitis microscópica estricta**.

Análisis univariante calprotectina tipo ELISA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	0,560	1,750	0,554	0,274	11,179
EDAD	0,009	1,009	0,750	0,954	1,067
HB	0,153	1,165	0,681	0,564	2,408
PCR	-2,210	1,070	0,371	0,001	13,925
VSG	0,026	1,026	0,795	0,843	1,250
CALPROTECTINA	0,007	1,007	0,084	0,999	1,015
FERRITINA	-0,005	0,995	0,463	0,982	1,008
TABACO (Fumadores vs resto)	0,147	1,158	0,809	0,351	3,825
IBP	0,535	1,707	0,573	0,266	10,937
AINES	-0,175	0,840	0,854	0,131	5,388
NUMERO DE DEPOSICIONES	0,154	1,116	0,476	0,764	1,779
DOLOR ABDOMINAL	1,329	3,778	0,176	0,551	25,882
ADELAGAZAMIENTO	1,329	3,778	0,176	0,551	25,882
RECTORRAGIA	-18,941	0,000	0,999	0,000	-----

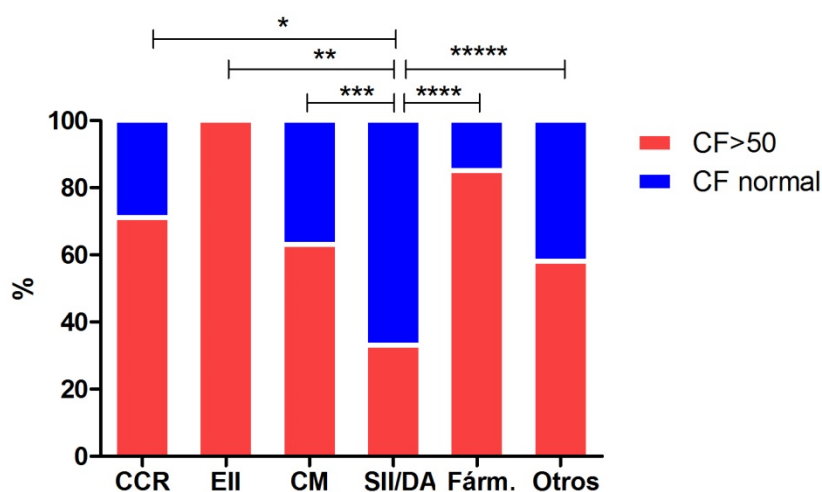
Tabla 18.- Análisis univariante y multivariante con y sin calprotectina tipo **ELiA** para la **colitis microscópica estricta**.

Análisis univariante calprotectina tipo ELiA.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
SEXO MASCULINO	-1,256	0,285	0,124	0,057	1,411
EDAD	0,092	1,097	0,002	1,034	1,163
HB	-0,002	0,998	0,992	0,722	1,381
PCR	-0,121	0,886	0,770	0,395	1,990
VSG	-0,046	0,955	0,419	0,855	1,067
CALPROTECTINA	0,005	1,005	0,008	1,001	1,009
FERRITINA	-0,004	0,996	0,394	0,987	1,005
TABACO (Fumadores vs resto)	0,502	0,605	0,226	0,268	1,365
IBP	0,085	1,088	0,900	0,290	4,091
AINES	-0,777	0,460	0,349	0,091	2,334
NUMERO DE DEPOSICIONES	0,090	1,095	0,469	0,857	1,397
DOLOR ABDOMINAL	-1,127	0,324	0,123	0,077	1,355
ADELGAZAMIENTO	1,723	5,600	0,015	1,398	22,428
RECTORRAGIA	-19,257	0,000	0,999	0,000	-----
Análisis mutivariante con calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
EDAD	0,066	1,068	0,043	1,002	1,138
CALPRO	0,005	1,005	0,056	1	1,011
ADELGAZAMIENTO	1,244	3,469	0,135	0,679	17,717
R2 Cox y Snell 0,204 R2 Negelkerke 0,387					
Análisis multivariante sin calprotectina fecal.					
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior
EDAD	0,078	1,081	0,013	1,016	1,149
ADELGAZAMIENTO	1,048	2,851	0,177	0,624	13,028
R2 Cox y Snell 0,168 R2 Negelkerke 0,318					

6.1.4. Calprotectina Fecal como variable cualitativa: Valor diagnóstico y capacidad predictora.

En el global de pacientes, la CF es superior al valor considerado normal (50 mcg/g), con diferente frecuencia en los distintos diagnósticos clínicos finales, con respecto a aquellos pacientes diagnosticados de SII/diarrea funcional.

CF >50 con diferentes diagnósticos



Proporción de pacientes con CF>50 con cada diagnóstico en el global de pacientes. * p 0,004, ** p<0,0001, *** p 0,0025, **** p 0,005, ***** p 0,035. Prueba Chi cuadrado de Pearson

6.1.4.1. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calprotectina fecal y otras variables.

La CF superior a 50 es la variable con mayor sensibilidad y VPN de las analizadas para la colonoscopia grave (91,8%, 94,6% respectivamente), para EII (100%, 100%), para CM (63,6%, 91,1%) y para la CM estricta (62,5%, 93,3%). Para el diagnóstico de CCR la PCR fue más sensible que la CF (80% vs 71,4%). La rectorragia y la anemia fueron las variables con mayor especificidad y VPP para todos los diagnósticos.

Tabla 19.- S, E, VPP, VPN para cada variable en la **colonoscopia grave**.

	S	E	VPP	VPN
Dolor abdominal	67,2%	45,5%	34,2%	76,7%
Pérdida de peso	29,5%	77,1%	35,3%	72,1%
Rectorragia	39,3%	90,3%	36,8%	78%
Anemia	41,7%	84,1%	49%	78,4%
VSG	56,5%	84,1%	34,2%	76,2%
PCR	58,8%	77%	56,6%	78,6%
Calprotectina fecal	91,8%	58,3%	47,1%	94,6%

 Tabla 20.- S, E, VPP, VPN para cada variable en la **CCR**.

	S	E	VPP	VPN
Dolor abdominal	64,3%	43,5%	7,1%	94,7%
Pérdida de peso	35,7%	76,2%	9,3%	94,6%
Rectorragia	14,3%	82,6%	5,3%	93,4%
Anemia	50%	77,9%	13%	96%
VSG	57,1%	51,2%	9,1%	93,3%
PCR	80%	67,5%	14%	98,1%
Calprotectina fecal	71,4%	43,9%	7,7%	95,9%

 Tabla 21.- S, E, VPP, VPN para cada variable en la **EII**.

	S	E	VPP	VPN
Dolor abdominal	70%	45,9%	22,2%	87,4%
Pérdida de peso	32,5%	77,2%	24,1%	83,7%
Rectorragia	42,5%	88,4%	44,7%	87,4%
Anemia	40%	79,7%	29,6%	86,1%
VSG	41,7%	51,9%	15,9%	88,9%
PCR	55,3%	70,7%	36,8%	83,7%
Calprotectina fecal	100%	52,1%	30,8%	100%

Tabla 22.- S, E, VPP, VPN para cada variable en la **colitis colágena, linfocítica y eosinofílica.**

	S	E	VPP	VPN
Dolor abdominal	33,3%	44,1%	9%	44,1%
Pérdida de peso	38,1%	81,7%	25,8%	88,8%
Rectorragia	0%	89%	0%	84,3%
Anemia	13,6%	84,8%	13%	85,5%
VSG	57,1%	55,6%	14,3%	90,9%
PCR	31,2%	75,9%	20%	85,1%
CF	63,6%	61,7%	21,5%	91,1%

Tabla 23.- S, E, VPP, VPN para cada variable en la **colitis microscópica.**

	S	E	VPP	VPN
Dolor abdominal	33,3%	43,9%	6,3%	85,3%
Pérdida de peso	53,3%	81,7%	25%	93,9%
Rectorragia	0%	89,4%	0%	88,7%
Anemia	12,5%	84,7%	8,7%	89,2%
VSG	50%	55,4%	7,4%	93,9%
PCR	18,2%	74,7%	8,3%	87,8%
CF	62,5%	60,1%	15,4%	93,3%

6.1.4.2. Scores diagnósticos para la colonoscopia necesaria y colonoscopia grave.

a) Score de colonoscopia necesaria.

La “Colonoscopia necesaria” es aquella que permite el diagnóstico de CCR, EII, CM y pólipos >1 cm. Entre los 228 pacientes estudiados 13 pacientes presentaron CCR, 41 pacientes EII, 19 pacientes CM y 4 pacientes pólipos >1 cm.

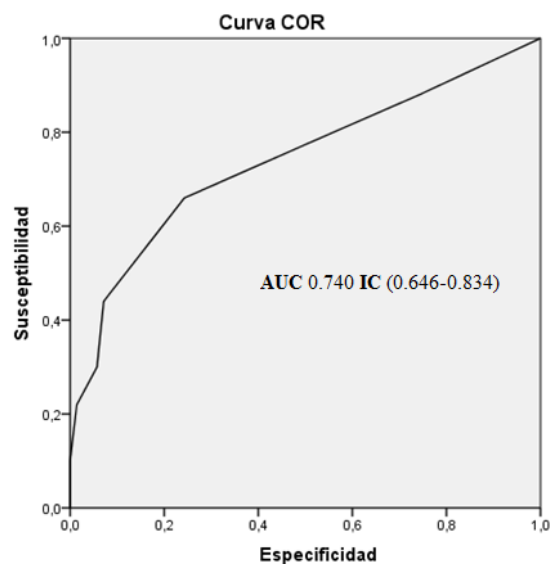
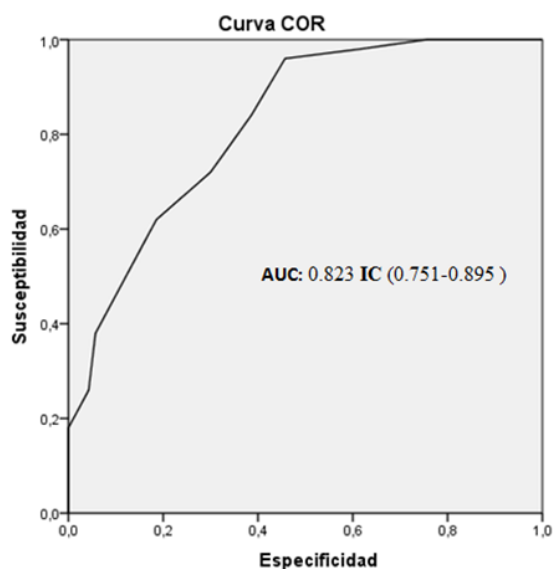
Se realizó un análisis de regresión logística binaria univariante para reconocer las variables discontinuas predictoras de colonoscopia necesaria. La ponderación en función del coeficiente B de cada una de las variables predictoras obtenidas en el modelo de regresión logística permite la obtención

de 7 factores predictores con una puntuación que oscila entre 1 y 3 puntos (Tabla 24).

	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior	Factor
Sexo masculino	0,308	1,360	0,256	0,800	2,312	
Edad>50	0,671	1,957	0,015	1,138	3,362	1
>6 deposiciones	0,828	2,288	0,024	1,114	4,697	1
Adelgazamiento	0,666	1,946	0,035	1,046	3,619	1
Sangre en heces	1,088	2,968	0,003	1,438	6,125	2
IBP	-0,136	0,873	0,620	,510	1,494	
Aines	-0,476	0,621	0,112	0,345	1,118	
Anemia Hb <13	1,033	2,810	0,001	1,501	5,263	2
PCR >0,5	1,167	3,213	0,001	1,637	6,309	2
CF>50	2,315	10,128	0,000	5,123	20,025	3

Tabla 24.- Análisis de regresión logística binaria univariante y factores predictores.

Con su aplicación a la población en estudio cada paciente puede obtener una puntuación que oscila entre un mínimo de 0 y un máximo de 12. La curva ROC de este score tiene una capacidad diagnóstica determinada por el AUC de 0,823 IC (0,751-0,895) con $p < 0,001$. Se realizó el mismo análisis excluyendo la CF del score predictivo con una disminución del área bajo la curva resultando 0,740 IC (0,646-0,834) y $p 0,002$.



La S, E, VPP y VPN del score varían dependiendo de la puntuación elegida como se muestra en la siguiente tabla.

Score	Con calprotectina				Sin calprotectina			
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
1 o más	100%	24,3%	48,5%	100%	88%	25,7%	45,8	75%
2 o más	100%	38,6%	53,3%	98%	78%	48,6%	52%	75,6%
3 o más	96%	54,3%	60%	95%	66%	75,7%	66%	75,7%
4 o más	84%	61,4%	60,9%	84%	44%	92,9%	81,5%	69,9%

Tabla 25.- S, E, VPP y VPN del score con y sin CF.

b) Score predictor de colonoscopia grave.

La “Colonoscopia grave” es aquella que permite el diagnóstico de CCR, EII y pólipos > 1cm. En nuestro estudio 13 pacientes presentaron CCR, 41 pacientes EII y 4 pacientes pólipos >1 cm.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria univariante para reconocer las variables discontinuas predictoras de hallazgos endoscópicos graves (Tabla 26).

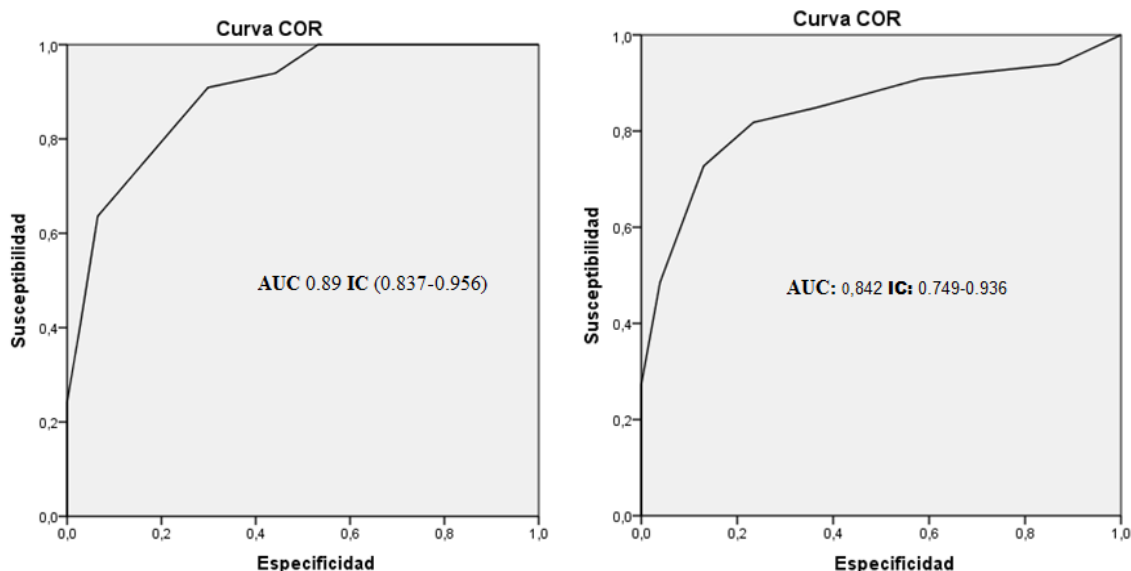
	Coef B	OR	p	IC inferior	IC superior	Factor
Sexo	0,659	1,933	0,033	1,055	3,542	1
Edad	0,011	1,011	0,201	0,994	1,027	
Anemia	1,330	3,780	0,000	1,927	7,413	2
PCR ALTA	1,565	4,783	0,000	2,313	9,890	2
CF>50	2,750	15,644	0,000	5,123	20,025	4
IBP	-0,227	0,797	0,461	0,435	1,459	
Aines	-0,894	0,409	0,014	0,200	0,837	-1
Tabaco	-0,156	0,855	0,402	0,593	1,233	
>6 Deposiciones	0,820	2,271	0,039	1,042	4,946	1
Adelgazamiento	0,342	1,408	0,319	0,718	2,762	
Sangre en heces	1,803	6,069	0,000	2,857	12,893	3

Tabla 26.- Análisis de regresión logística binaria univariante y factores predictores.

La ponderación en función del coeficiente B de cada una de las variables significación estadística obtenida en el modelo de regresión logística permite la obtención de 7 factores predictores con una puntuación que oscila entre -1 y 4 puntos.

Con su aplicación a la población en estudio un paciente puede obtener una puntuación que oscila entre un mínimo de -1 y un máximo de 13. La curva ROC de este score tiene una capacidad diagnóstica determinada por el AUC fue 0,89 IC (0,837 - 0,956) con una $p < 0,001$.

Se realizó el mismo análisis excluyendo la CF del score predictivo con una disminución del área bajo la curva, resultando 0,842 IC (0,749 - 0,936) y $p < 0,001$.



Score	Con calprotectina				Sin calprotectina			
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
1 ó más					90,9%	41,6%	40%	91,4%
2 ó más					84,8%	63,3%	50%	90,7%
3 o más	100%	46,8%	100%	44,6%	81,8%	76,6%	60%	90,8%
4 o más	100%	55,8%	95,6%	47,7%	72,7%	87,8%	70%	88%
5 o más	90,9%	70,1%	56,6%	94,7%	48,5%	96%	84,2%	81,3%
6 o más	78,8%	80,5%	63,4%	89,9%				

Tabla 27.- S, E, VPP y VPN del score con y sin CF.

6.1.5. Otros Factores que elevan la calprotectina.

6.1.5.1. Análisis de otros hallazgos endoscópicos que pueden elevar la calprotectina.

1) Pólipos colónicos.

Se compararon 135 pacientes con colonoscopia sin hallazgos endoscópicos frente 17 pacientes en los que se identificaron pólipos. De los pacientes con pólipos el 66,7% presentaba CF por encima de 50 mcg/g frente al 31,8% de los pacientes con colonoscopia normal, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p 0,025). Si se excluyen los pacientes con CM del análisis las diferencias son similares 70,6% frente 30,6% (p 0,001).

Si realizamos la comparación de medianas entre estos dos grupos según el tipo de CF, objetivamos que la mediana es superior en el grupo con pólipos para ambos tipos de CF, pero que las diferencias no son significativas (ELISA 75 vs 23 p 0,067, ELiA 63 vs 26 p 0,078), en probable relación con la reducción del número muestral. En la siguiente tabla mostramos estas diferencias.

Calprotectina ELISA (n)	Mediana (Amplitud)	p
Colonoscopia normal (72)	23 (65)	0,067
Pólipos (7)	75 (213)	
Calprotectina ELiA (n)		
Colonoscopia normal (63)	26 (87)	0,078
Pólipos (11)	63 (105)	

Test U de Mann Withney.

2) Divertículos colónicos.

Se comparó la frecuencia de CF superior a 50 mcg/g entre los 135 pacientes con colonoscopia normal y los 13 que presentaban divertículos como único hallazgo endoscópico. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (76,9% vs 37% p 0,005). Al excluir los casos de CM, las

diferencias fueron menos claras (62,5% vs 30,6%, p 0,064). El valor de CF fue superior en los pacientes con divertículos pero estas diferencias solo fueron estadísticamente significativas en el grupo en el que se utilizó la CF tipo ELiA (ELISA 66 vs 23 p 0,236, ELiA 155 vs 26 p 0,016).

Calprotectina ELISA (n)	Mediana (Amplitud)	p
Colonoscopia normal (72)	23(65)	0,236
Divertículos (6)	66(94)	
Calprotectina ELiA (n)		
Colonoscopia normal (63)	26(87)	0,016
Divertículos (7)	155(159)	

Test U de Mann Withney.

6.1.5.2. Posibles causas de elevación de la calprotectina en pacientes con colonoscopia normal y biopsias normales.

1) Sexo.

En el grupo de pacientes colonoscopia y biopsias normales (112 pacientes) se buscaron diferencias de los niveles de CF influenciadas por el sexo. Un 36,8% de las mujeres la tenían CF mayor a 50 mcg/g frente a un 26,4% en los varones no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p 0,166).

Si realizamos la comparación de medianas entre sexos según el tipo de CF, siguen sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (ELISA 16 vs 33,5 p 0,192, ELiA 16 vs 23 p 0,927).

En la siguiente tabla mostramos estas diferencias.

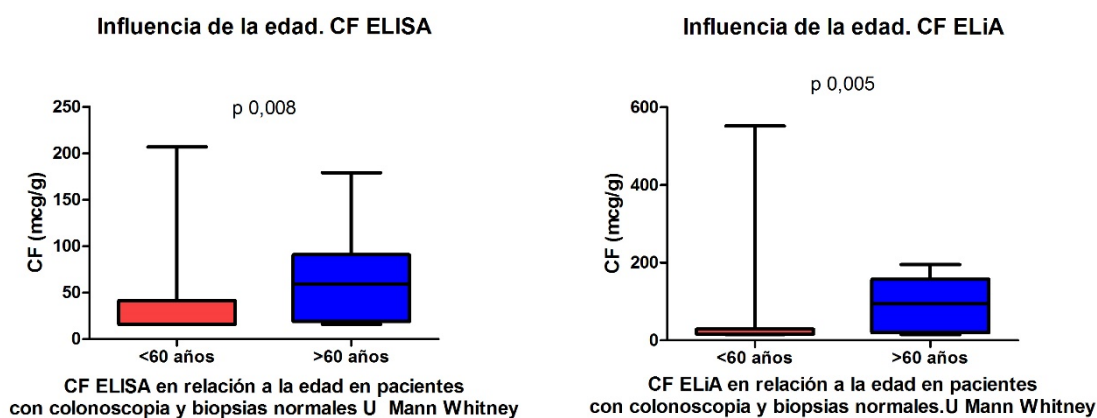
Calprotectina ELISA (n)	Mediana (Amplitud)	p
Hombre (23)	16(39)	0,192
Mujer (28)	33,5(65)	
Calprotectina ELiA (n)		
Hombre (26)	16(50)	0,927
Mujer (35)	23(50)	

Test U de Mann Withney.

2) Edad.

Realizamos el mismo análisis pero con respecto a la edad dividiendo a los pacientes en mayores o menores de 60 años. Encontramos un 17,1% de pacientes menores de 60 años con cifras de CF elevada, mientras que el grupo de pacientes mayores de 60 años un 64,1% de los pacientes con colonoscopia y biopsias normales presentaban cifras de CF elevadas siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Si realizamos la comparación de medianas entre estos dos grupos según el tipo de CF, se mantienen estas diferencias (ELISA 59 vs 16 p 0,008, ELiA 94 vs 16 p 0,005).



En la siguiente tabla mostramos estas diferencias.

Calprotectina ELISA (n)	Mediana (Amplitud)	p
Edad <60 (33)	16(26)	0,008
Edad >60 (18)	59(72)	
Calprotectina ELiA (n)		
Edad <60 (47)	16(13)	0,005
Edad >60 (14)	94(137)	

Test U de Mann Withney.

3) Factores toxico medicamentosos.

a. IBP:

Un 17,9% de los pacientes que no tomaban IBP y tenían colonoscopia normal con biopsias normales tenían cifras elevadas de CF frente a un 46% de

los pacientes tomadores de IBP siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p 0,002).

Si realizamos la comparación de medianas entre estos dos grupos según el tipo de CF, persistieron estas diferencias únicamente en el grupo ELISA (ELISA 56 vs 16 p 0,011, ELiA 30 vs 16 p 0,230).

En la siguiente tabla mostramos estas diferencias.

Calprotectina ELISA (n)	Mediana (Amplitud)	p
No IBP (29)	16 (10)	0,011
Sí IBP (23)	56 (98)	
Calprotectina ELiA (n)		
No IBP (32)	16 (16)	0,230
Sí IBP (27)	30 (75)	

Test U de Mann Withney.

b. AINES:

Un 19,4% de los pacientes no tomadores de AINEs con colonoscopia normal y biopsias normales presentaban cifras elevadas de CF frente a un 52,6% de los tomadores de AINEs siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p 0.001).

Si realizamos la comparación de medianas entre estos dos grupos según el tipo de CF, se mantienen estas diferencias únicamente en el grupo ELISA, (ELISA 56 vs 16 p <0,001, ELiA 30 vs 16,5 p 0,578).

En la siguiente tabla mostramos estas diferencias.

Calprotectina ELISA (n)	Mediana (Amplitud)	p
No aines (28)	16 (5)	<0,001
Sí aines (22)	56(65)	
Calprotectina ELiA (n)		
No aines (40)	16,5 (29)	0,578
Sí aines (19)	30 (100)	

Test U de Mann Withney.

c. TABACO:

De los pacientes con colonoscopia y biopsias normales, el 45,5% de los pacientes no fumadores presentaba cifras de CF elevadas, frente a un 18,2% del

grupo de fumadores activos y un 25% de exfumadores siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p 0,043).

Si realizamos la comparación de medianas entre estos dos grupos según el tipo de CF, se mantienen estas diferencias únicamente en el grupo ELISA. (ELISA 34 vs 16 vs 18 p 0,040 y ELiA 23 vs 16 vs 24 p 0,298).

En la siguiente tabla mostramos estas diferencias.

Calprotectina ELISA (n)	Mediana (Amplitud)	p
No fumador (14)	34 (77)	0,040
Fumador (17)	16 (28)	
Exfumador (22)	18 (24)	
Calprotectina ELiA (n)		
No fumador (19)	23 (106)	0,298
Fumador (16)	16 (15)	
Exfumador (6)	24 (55)	

Test de Kruskal Wallis

4) Análisis multivariante de los factores que podrían ser causa de elevación de calprotectina.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria univariante de estas variables y a partir de ahí un análisis multivariante incluyendo las variables predictoras con $p < 0,1$ (Tabla 28).

En el análisis multivariante encontramos como variables predictoras independientes de elevación de CF en pacientes con colonoscopia sin hallazgos y con biopsias normales únicamente la edad, acercándose los AINEs a la significación estadística (Tabla 28).

	Univariante			Multivariante		
	OR	p	IC	OR	p	IC
Sexo masculino	0,440	0,055	0,190-1,019	0,506	0,269	0,151-1,695
Edad >60	6,604	<0,001	2,646-16,483	3,164	0,043	1,036-9,662
IBP	3,314	0,006	1,415-7,762	2,476	0,106	0,825-7,428
AINEs	5,500	<0,001	2,275-13,297	2,849	0,063	0,946-8,576
No fumadores	2,654	0,035	1,069-6,590	1,282	0,674	0,403-4,073

Tabla 28.- Análisis Univariante y multivariante de los factores que podrían ser causa de elevación de CF.

6.2. PARTE 2: Pacientes con enfermedad de Crohn y resección ileocólica.

6.2.1. Descripción de los pacientes.

Se estudiaron un total de 108 pacientes. Se excluyeron un total de 11 pacientes, 3 por colonoscopia incompleta y 8 por presencia de actividad colónica durante la exploración.

De los 97 pacientes finalmente incluidos en el estudio el 54% eran hombres, la edad era 49 (40) años, el 34% eran fumadores activos y el 14% exfumadores. El 22% padecía una enfermedad perianal, y el 29% de los pacientes había sufrido una cirugía previa a la resección intestinal.

Aunque la recurrencia clínica según el HBI la presentaba el 27%, el 41% presentaba lesiones en la colonoscopia compatibles con recurrencia postquirúrgica definido como $iR > i2a$.

Las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como el tratamiento recibido tras la cirugía se muestran en las Tabla 29, Tabla 30, Tabla 31 y Tabla 32.

CLÍNICA Y LABORATORIO	
Sexo masculino	54% (52)
Edad	48,61 (40)
Fumadores	34% (33)
Exfumadores	14% (13)
Enfermedad perianal	22% (21)
Cirugía previa	29% (27)
Harvey Bradshaw >6 (recurrencia clínica)	27% (25)
Rutgeerts >2A (Recurrencia endoscópica)	41% (40)
CF (mcg/g)	101 (168)
PCR (mg/L)	2 (4)
VSG (mm)	5 (9)

Tabla 29.- Datos clínicos y de laboratorio, frecuencias relativas y absolutas, medianas y amplitud de rango.

INDICACION DE CIRUGIA	
Perforación	7% (6)
Oclusión /estenosis	37% (44)
Fistulas	21% (19)
Fracaso de tratamiento	9% (8)
Plastrón/absceso	15% (13)

Tabla 30.- Indicación de la cirugía, frecuencias relativas y absolutas.

CLASIFICACION DE MONTREAL	
A 1	6% (5)
A 2	77% (72)
A 3	17% (16)
B 1	17% (16)
B 2	36% (35)
B 3	47% (46)
L 1	40% (47)
L 2	6% (6)
L 3	42% (40)
L 4	2% (2)

Tabla 31.- Clasificación de Montreal, frecuencias relativas y absolutas.

TRATAMIENTO POSTQUIRUGICO	
Azatioprina	56% (54)
Infliximab	8% (8)
Adalimumab	13% (13)
Combinado	7% (7)
Otros	14% (13)
No tratamiento	2% (2)

Tabla 32.- Tratamiento indicado tras la cirugía, frecuencias relativas y absolutas.

6.2.2. Valor de la calprotectina fecal en función del índice de Rutgeerts.

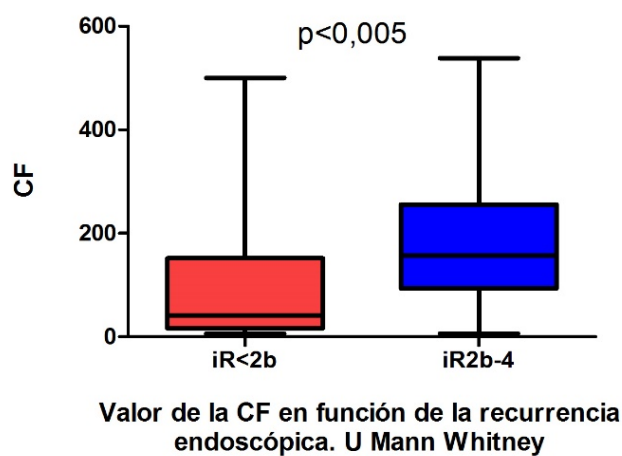
El valor de CF fue mayor según aumenta el índice de Rutgeerts (Tabla 33).

Índice de Rutgeerts (n)	Calprotectina fecal (mediana, amplitud de rango)
iR0 (30)	35 (407)
iR1 (8)	35,5 (494)
iR2A (19)	123 (266)
iR2B (12)	114 (269)
iR3(16)	159 (522)
iR4(12)	190 (429)

Tabla 33.- CF en función del índice de Rutgeerts. Prueba de Kruskal Wallis $p < 0,001$.

El valor de CF era significativamente mayor en los 40 pacientes con recurrencia endoscópica postquirúrgica (iR igual o superior a 2B) que en los 57 sin recurrencia: CF 156,5 (532) vs 41 (494), $p < 0,005$.

CALPROTECTINA FECAL Y RECURRENCIA ENDOSCÓPICA



6.2.3. Factores predictores de recurrencia endoscópica.

Al analizar las variables predictoras de recurrencia endoscópica mediante un análisis de regresión binario univariante encontramos que el HBI (OR 3,333 $p < 0,015$ IC 1,261- 8,811), CF (OR 1,007 $p < 0,001$ IC 1,003- 1,011), y VSG (OR 1,096 $p < 0,008$ IC 1,025- 1,173) fueron variables predictoras de recurrencia endoscópica (Tabla 34). En el análisis multivariante, únicamente la CF (OR

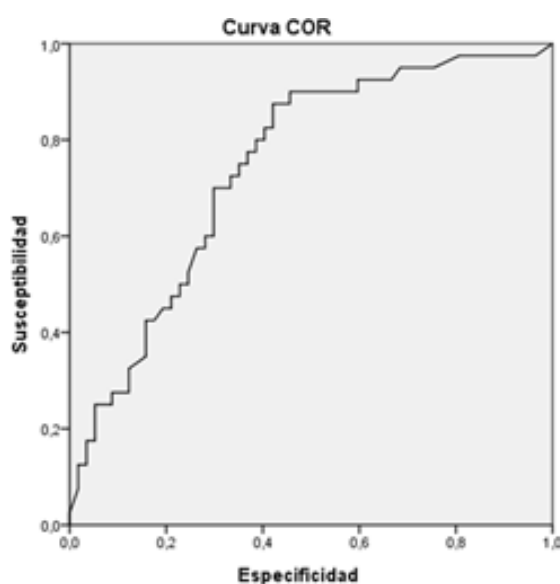
1,008 p 0,002 IC 1,003-1,012) predijo de forma independiente la recurrencia endoscópica.

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	P	IC	OR	p	IC
Edad	1,031	0,152	0,989-1,074			
Sexo	0,644	0,291	0,284-1,459			
Tabaco	1,156	0,434	0,805-1,660			
Enf.perianal	0,438	0,120	0,164-1,168			
Indicación	1,205	0,209	0,901-1,611			
HBI	3,333	0,015	1,261-8,811	2,410	0,146	0,736-7,889
Tto. postquirúrgico	1,092	0,520	0,836-1,427			
CF	1,007	0,001	1,003-1,011	1,008	0,002	1,003-1,012
PCR	1,011	0,390	0,986-1,037			
VSG	1,096	0,008	1,025-1,173	1,032	0,334	0,968-1,102

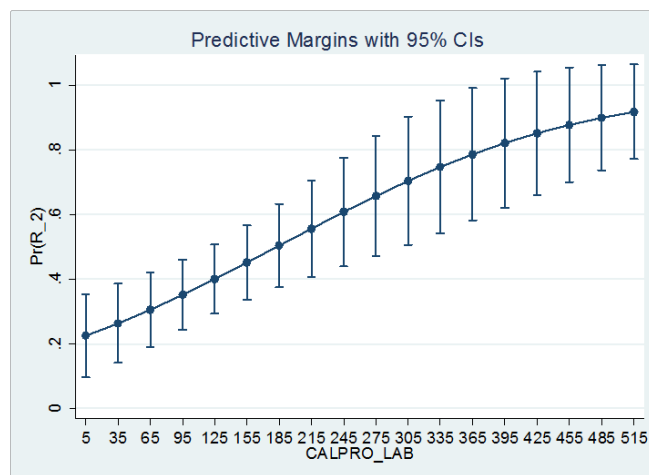
Tabla 34.- Análisis de regresión logística binario.

6.2.4. Curvas ROC de valoración diagnóstica para calprotectina fecal y el resto de variables.

El área bajo la curva de la curva ROC de CF para la recurrencia postquirúrgica era 0,74 (IC95% 0,644-0,842). Un punto de corte de 60 mcg/g permite una sensibilidad del 88% y una especificidad del 58% para detectar recurrencias.



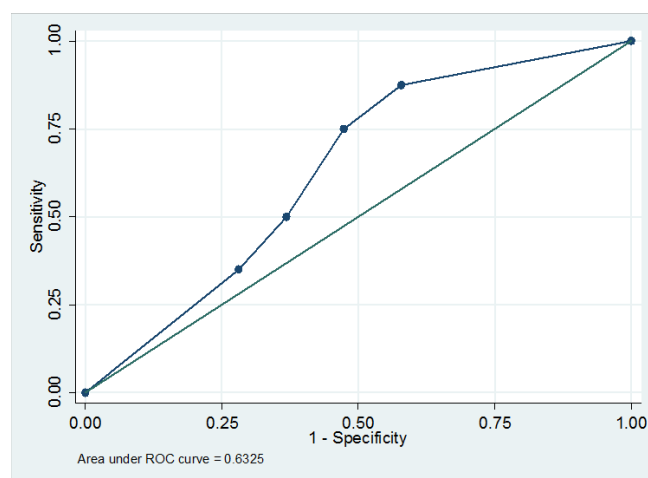
Realizando un gráfico de probabilidad para predecir la detección de la recurrencia endoscópica según aumentan los valores de la CF se objetiva una curva claramente ascendente que indica un aumento de probabilidad de recurrencia endoscópica, conforme aumentan los niveles de CF.



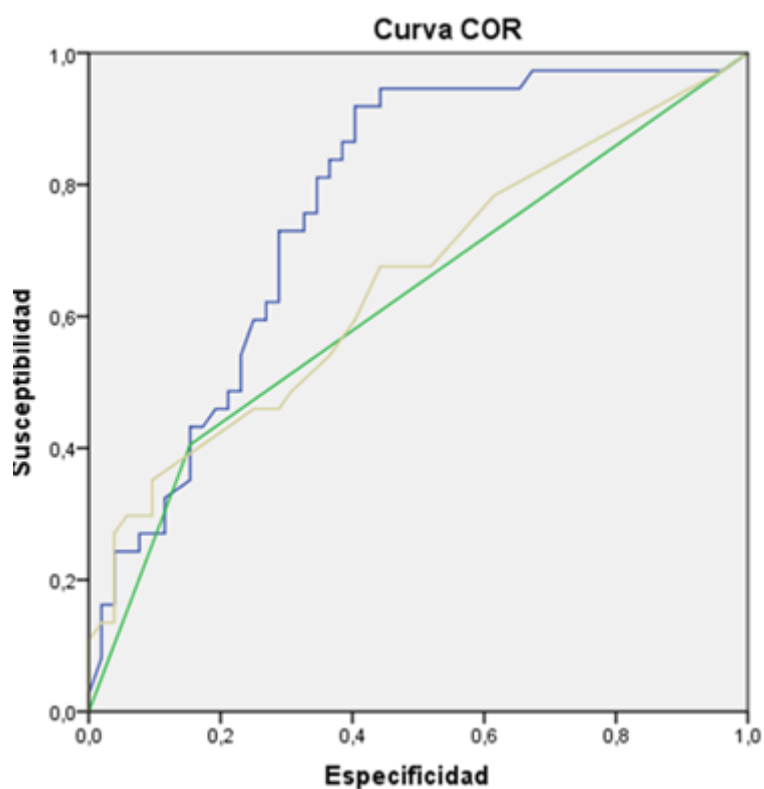
A partir de la transformación de la CF de variable continua en discontinua con intervalos establecidos el AUC es 0,63. No es superior al obtenido con la variable continúa.

PUNTOS DE CORTE	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
50 mcg/g	87,5%	42,11%	51,47%	82,76%
100 mcg/g	75%	52,63	52,63	75%
150 mcg/g	50%	63,16%	48,78%	64,29%
200 mcg/g	35%	71,93%	46,67%	61,19%

Tabla 35.- Sensibilidad, E, VPP y VPN para los intervalos de corte de CF 50, 100, 150 y 200.



Por último, se compararon las diferentes AUC de las variables que presentaron significación estadística. El AUC de VSG y del HBI son claramente subóptimos con relación a la CF en relación a su capacidad diagnóstica para predecir recurrencia endoscópica. El HBI tuvo un AUC= 0,625 IC (0,531-0,720) y la VSG un AUC de 0,651 IC (0,533-0,768).



	AUC	p	IC
CF ■	0,770	0,000	0,671-0,868
HBI ■	0,626	0,044	0,505-0,747
VSG ■	0,651	0,016	0,533-0,769



7. DISCUSIÓN.



7.1. La calprotectina fecal como indicador de organicidad intestinal.

A lo largo de 3 años, 228 pacientes con diarrea crónica fueron atendidos en las consultas de Aparato digestivo del hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila. A todos ellos se les solicitó una CF y se les realizó una colonoscopia con biopsias. La mediana de edad era 55 años y la proporción hombre: mujer de 0,95. Uno de cada cinco pacientes presentaba algún síntoma de gravedad como rectorragia o pérdida de peso, además un 9,4% tenía una Hb inferior a 14 g/dl. El valor de la CF fue superior al límite considerado normal (50 mcg/g) en el 57% de ellos. A lo largo de este periodo de tiempo se emplearon CF de dos kits comerciales diferentes. Dado que el valor considerado normal por ambas casas comerciales es el mismo (50 mcg/g), hemos estudiado a la totalidad de los pacientes considerando la CF como una variable cualitativa (mayor o menor de 50mcg/g) pero no hemos podido analizar la CF como variable continua en el global de pacientes. En cualquier caso esto nos ha permitido analizar los dos kits por separado en dos grupos de 109 y 119 pacientes aunque sin poder compararlos.

El diagnóstico clínico final más frecuente del total de pacientes fue el de SII/ Diarrea funcional, estos diagnósticos se dieron en el 50% de los casos. Estas dos entidades son dos entidades clínicas diferentes, pero hemos considerado conveniente agruparlas, dado que son similares en lo que respecta a la necesidad y la utilidad de la colonoscopia y toma de biopsias para establecer el diagnóstico. En ambas, la colonoscopia con toma de biopsias tiene únicamente la función de excluir diagnósticos orgánicos. Otros diagnósticos clínicos finales en los que la colonoscopia con toma de biopsias fue necesaria, ya fueran diagnósticos de gravedad o no, fueron el CCR en el 6%, de EII en el 18%, y la CM en el 9% de los pacientes.

Vemos por tanto, cómo la colonoscopia con toma de biopsias fue necesaria para establecer un diagnóstico positivo en el 41,8% de los pacientes y

cómo la colonoscopia condujo al diagnóstico de gravedad (CCR, EII, pólipos >1cm) en el 38% de los pacientes.

La colonoscopia es una exploración rutinaria pero de cierta complejidad. Cada vez es más demandada desde las consultas de Aparato Digestivo, Cirugía General, Oncología y Atención Primaria. El número de solicitudes se ha incrementado en los últimos años y la situación aún se ha hecho más complicada con los programas de prevención de CCR (12). Además, es una exploración no exenta de molestias y complicaciones, y con gastos no solo directos sino también indirectos (13).

Otro aspecto a tener en cuenta es la necesidad de tomar biopsias cuando nos encontramos ante una colonoscopia en la que no se aprecian lesiones de la mucosa que justifiquen la diarrea. El 10% de los pacientes con diarrea crónica pueden padecer una CM (70) (CM considerada en sentido estricto: la colitis colágena y la colitis linfocítica, y otras formas de CM como la colitis eosinofílica). En estas colitis los pacientes tienen una colonoscopia normal pero hallazgos microscópicos característicos. La CM no se puede considerar grave, ya que con frecuencia es autolimitada en el tiempo, y responde a tratamientos como la mesalazina o la budesonida. Sin embargo, la toma de biopsias es imprescindible para el diagnóstico, y esta práctica supone también un consumo de tiempo y recursos por parte de las unidades de endoscopia y de los servicios de Anatomía Patológica.

Es importante partir de la base de que la CF es un marcador específico de inflamación intestinal pero no específico de enfermedad. Basándonos en esto, el principal objetivo de nuestro estudio es saber si la CF es una buena herramienta para detectar aquellos pacientes con patología colónica orgánica cualquiera que sea su etiología, en los que por lo tanto, la colonoscopia con toma de biopsias es una técnica útil.

Como ya se comentó en la introducción algunos autores no recomiendan el uso de la CF como test de primera línea (9). Nosotros tras la realización de este estudio creemos que la CF sí que es una herramienta útil como test básico, pero debe ser utilizada con conocimiento del facultativo de sus áreas de

aplicación. En nuestro trabajo vemos que la CF se presentó también por encima de lo normal en un grupo de pacientes con diagnósticos extra colónicos que justificaban la diarrea. Por ello, si la CF esta elevada y la colonoscopia no permiten llegar al diagnóstico, es posible que haya que explorar tramos intestinales más proximales.

La utilidad de la CF hemos podido demostrarla a lo largo de este trabajo en pacientes con diarrea crónica de diferentes maneras:

- 1) Como variable discontinua o cualitativa comparando su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con las de los síntomas que presentan los pacientes y otras variables discontinuas; y de una forma más práctica creando un “score” para la colonoscopia grave y colonoscopia necesaria.

- 2) Como variable continua mediante el cálculo del área bajo la curva ROC para la colonoscopia grave y para cada diagnóstico y comparando los modelos predictores de cada diagnóstico, creados a partir del análisis de regresión logística multivariante, que incluyesen o no la CF como variable continua.

En nuestro estudio observamos que la CF, considerada como variable cualitativa con un punto de corte de 50 mcg/g, es la variable discontinua que ofrece una mayor sensibilidad (91,8%) y VPN (94%) para la colonoscopia con hallazgos de gravedad. Estos valores son comparables a los que ofrece para el diagnóstico de EII en las series publicadas previamente (30-34) y que hicieron que se adoptase como un parámetro de referencia en el estudio de una EII. Ningún otro parámetro de los recogidos presenta una sensibilidad tan elevada. Podemos ver que todos los síntomas clínicos presentan una escasa sensibilidad por lo que, como ya se avanzaba en la introducción, guiándonos por la clínica no podemos categorizar a los pacientes con seguridad. Por otro lado, la anomalía del resto de valores de laboratorio no alcanzó valores de sensibilidad cercanos a los de CF. Con respecto a la especificidad, como es razonable, la rectorragia y la anemia fueron los parámetros con mayor especificidad, siendo variables relacionadas entre sí.

El número de colonoscopias que se habría evitado en nuestros 228 pacientes, si solo se hubiese realizado esta exploración en función de la CF mayor o menor de 50 mcg/g, habría sido de 98. Sin embargo, dado que el VPN no es del 100% habríamos dejado de diagnosticar 4 pacientes con colonoscopias graves, en concreto 3 pacientes con CCR y un pólipo degenerado Haggit 3.

Las curvas ROC de los dos tipos de CF tienen áreas bajo la curva para la colonoscopia grave buenas y similares, de 0,876 en el caso de la CF tipo ELISA y de 0,87 para la CF de tipo ELiA. Además, a partir de los análisis de regresión logística binaria para el diagnóstico de colonoscopia grave vemos que el valor de la CF es variable predictora independiente junto a la PCR en el grupo de pacientes estudiado con CF de tipo ELISA, y junto a otras como sexo masculino, rectorragia y Hb en los pacientes estudiados con la CF del tipo ELiA. Vemos que para ambos tipos de CF, el modelo predictor a partir del análisis multivariante que la incluye, tiene mayor capacidad predictora y una AUC mayor que el modelo predictor resultante de la exclusión de la CF del análisis.

Por otro lado, al realizar los scores diagnósticos a partir de variables cualitativas predictoras de colonoscopia de gravedad (sexo masculino, anemia, PCR elevada, CF elevada, etc.), nos encontramos que en la colonoscopia de gravedad, la CF es la variable predictora con mayor puntuación de las 7 incluidas, con 4 puntos. Y que el modelo sin la CF disminuye su AUC de 0,89 a 0,842.

Si realizamos el mismo estudio, aplicado a lo que hemos denominado colonoscopia necesaria, es decir, los mismos criterios de colonoscopia de gravedad pero además incluyendo la CM, observamos nuevamente que el parámetro que obtiene mayor puntuación (3 puntos) es la CF. Se observa un descenso del AUC (0,823 vs 0,740) en el score que no incluye la CF.

7.2. La calprotectina fecal en los diagnósticos más frecuentes.

- CCR.

En cuanto al CCR, la CF no es el parámetro con mayor sensibilidad para su predicción. Con el punto de corte de 50 mcg/g tiene una sensibilidad de tan solo del 71,4%, claramente insuficiente. La PCR se muestra como el valor más sensible. Llama la atención cómo la rectorragia, la pérdida de peso, y la anemia tienen sensibilidades incluso por debajo del 50%. La rectorragia, en concreto, únicamente del 14,3%.

Las curvas ROC para CCR, tienen un AUC de tan solo 0,59 y 0,61 para la CF de tipo ELISA y ELiA. Además, los modelos predictores a partir de los análisis de regresión binarios multivariantes no tuvieron la misma potencia que con la colonoscopia grave, y la CF no fue variable predictora, ni su exclusión del análisis supuso peor capacidad predictora. La edad fue la única variable predictora del diagnóstico de CCR, variable muy relevante en la práctica clínica a la hora de plantear una colonoscopia. Como ya se citó en la introducción, el papel de la CF en comparación con la sangre oculta en heces, se ha estudiado en varios trabajos demostrando que la sensibilidad y especificidad de la CF es menor que la de la sangre oculta en heces para el cribado del CCR, por lo que no es recomendable su uso para este fin en concreto (68, 104). En nuestro estudio no realizamos este tipo de comparación, pero sí evidenciamos las carencias que presenta la CF como parámetro de detección de CCR.

- EII.

La sensibilidad y VPN de la CF con un valor límite de 50 en el diagnóstico del a EII son del 100%. El AUC es de 0,95 y 0,936 para cada tipo de CF. Además para el diagnóstico de EII, la CF de tipo ELISA fue la única variable predictora que se acercó a la significación en el análisis multivariante y su exclusión del modelo redujo el AUC de 0,993 a 0,923. En el caso de la CF de tipo ELiA, la CF con el sexo masculino fueron las dos variables predictoras independientes, la eliminación de la CF del análisis redujo el AUC de 0,953 a

0,802. Todo esto no hace más que confirmar la elevada sensibilidad y especificidad de la CF como marcador de EII, como se había comentado en la introducción (9, 30, 32-34).

- CM.

En cuanto a la CF y la CM, en el presente trabajo la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la CF en el diagnóstico de CM y CM estricta se han establecido a partir del grupo de 135 pacientes con colonoscopia sin hallazgos endoscópicos que justificasen la diarrea, de forma que la disyuntiva a resolver no es hacer o no una colonoscopia sino si debemos tomar o no biopsias ante una colonoscopia normal. Es decir, cuando a un paciente con diarrea se le solicita una colonoscopia y ésta resulta normal, la CF mayor a 50 mcg/g tiene una sensibilidad del 63% y un VPN del 91% para el diagnóstico de una CC, CL o CE y una sensibilidad del 62% y un VPN del 93% para el diagnóstico de CC o CL. El VPN tan alto se explica por la baja frecuencia de la CM. Si solo se hubiese tomado biopsias de la mucosa del colon a los pacientes con colonoscopia normal y CF superior a 50 mcg/g habríamos evitado tomar biopsias a 85 de 135 pacientes pero se habría diagnosticado solo el 80% de las CC, el 66% de las CL y el 100% de las CE.

En cuanto a la CF como variable continua, solo en el caso de la CF de tipo ELiA las curvas ROC para la CM y la CM estricta fueron aceptables 0,758 y 0,76. Al igual que con el CCR, los modelos predictores a partir de los análisis de regresión son poco potentes para el diagnóstico de CM y además la exclusión de la CF, en general, no reduce su capacidad predictora. Las variables predictoras para la CM (incluyendo la CE), en el grupo de pacientes estudiados con CF de tipo ELiA fueron la edad, el sexo femenino, la ausencia de dolor, el no fumar ni haber fumado y la CF; pero solo edad, la ausencia de dolor y el no fumar ni haber fumado fueron predictoras independientes. Para el diagnóstico de CM estricta, la CF de tipo ELISA rozó la significación estadística pero con una OR prácticamente de 1; y la CF de tipo ELiA fue variable predictora con la edad y el adelgazamiento, pero solo la edad fue variable predictora independiente.

Como ya hemos comentado la CM se presenta entre la 5ª y la 6ª décadas de la vida lo cual nos explica que la edad sea una variable independiente en este diagnóstico al igual que en el CCR. También hay estudios que indican el tabaco es un factor de riesgo de CM, donde los pacientes fumadores presenta la enfermedad antes que los no fumadores (105, 106).

SII.

Desde el inicio del estudio, observamos la realidad que existe en la práctica clínica, un 50% de la muestra fue diagnosticada de SII/diarrea funcional. En los pacientes estudiados con ambos tipos de CF, encontramos una CF para el SII muy por debajo del valor de referencia del laboratorio de 50 mcgr/gr, de 18 mcg/g para el tipo ELISA y 19,5mcgr/gr para el tipo ELiA respectivamente, lo cual nos indica que la CF es un buen marcador de normalidad de la colonoscopia.

El principal inconveniente que encontramos a esta afirmación en nuestro estudio está representado por cuatro pacientes que presentaron cifras normales de CF y fueron diagnosticados de CCR. Tres fueron estudiados con CF de tipo ELISA y uno ELiA y todos tenían más de 75 años. No nos es posible determinar si las diferencias entre los dos tipos de CF son significativas, lo que sí podemos afirmar es:

1) La edad fue la única variable predictora para el diagnóstico de CCR en ambos grupos de pacientes.

2) Las cuatro neoplasias se trataban de estadios T1-T2 lo cual concuerda con otros estudios en los que los tumores T3 y T4 tenían niveles de CF significativamente mayores que los T1 y T2. Esto podría estar explicado por la teoría de que los tumores T3 y T4 podrían atraer más neutrófilos que el resto (69).

Por lo tanto, aunque el valor de la CF nos parece relevante a la hora de decidir o no hacer una colonoscopia a un paciente con diarrea, el que las cifras de CF puedan ser normales en pacientes de edad avanzada con CCR debe tenerse en cuenta, por lo que hay que tener siempre en consideración los datos clínicos, sobre todo la edad, y parámetros de laboratorio.

7.3. Puntos de corte.

- **Colonoscopia de gravedad.**

La elección del punto de corte para tomar la decisión de hacer una colonoscopia debe basarse principalmente en una elevada sensibilidad sin perder de vista la eficiencia del procedimiento.

El que diferentes enfermedades tengan diferentes puntos de corte óptimos para el diagnóstico es importante, pero no tanto ante un paciente con diarrea cuyo diagnóstico desconocemos. Evidentemente ante un paciente joven con diarrea pensaremos que hay que descartar una EII, y ante un paciente de más de 65 años un CCR. Y en ambos casos podemos guiarnos por los diferentes puntos de corte de cada diagnóstico, pero es conocido que cada vez se diagnostica más EII incluso en edades avanzadas y, que por desgracia, el CCR también es diagnosticado en pacientes jóvenes.

Los puntos de corte obtenidos en este trabajo para la colonoscopia grave, 98 y 74 para los tipos de CF tipo ELISA y ELiA, difieren del punto de corte de 50 mcg/g propuesto por ambas casas comerciales. Los puntos de corte propuestos por nosotros suponen una sensibilidad similar, en torno al 90% pero una especificidad algo superior. Esta mayor especificidad evitaría alguna colonoscopia innecesaria más, 5 en el caso de la CF tipo ELiA y 11 para la CF tipo ELISA. La CF de tipo ELiA alcanza una sensibilidad mayor, del 96%, que sería preferible para reducir al máximo los falsos negativos en el caso de la colonoscopia grave. El trabajo tal y como fue diseñado no permite, en cualquier caso, comparar ambos tipos de CF pues se emplearon en dos grupos de pacientes diferentes.

La edad, como se ha dicho antes, parece un factor clave. Los cuatro casos de CCR con CF de 44, 16, 16 y 40 mcg/g tenían 77, 78, 78 y 85 años respectivamente. En nuestro trabajo el 100% de los 42 pacientes con menos de 75 años con colonoscopia grave presentaron una CF por encima de 50 mcg/g.

De todo esto deducimos que en el trascurso del estudio de una diarrea crónica en pacientes sin síntomas de alarma, en los que la CF se encuentra por debajo del punto de corte de colonoscopia con hallazgos de gravedad podríamos evitar la realización de la colonoscopia dependiendo principalmente de la edad del paciente. Esto se propone también en las guías NICE (25) y en otras revisiones como la de Sherwood et al, en la que se dice que a pacientes por debajo de 50 años sin signos de alarma con una CF por debajo de 50 mcg/g no se les indicaría colonoscopia de inicio y se podrían estudiar desde atención primaria, a los pacientes con cifras superiores a 150 mcg/g se indicaría la colonoscopia, y pacientes con CF entre 50-150 mcg/g se les indicaría repetir la determinación y descartar otras causas de elevación de CF (22).

- **Cáncer de colon.**

El punto de corte para el CCR en nuestro estudio se encuentra por debajo del punto de corte de 50 mcg/g recomendado por las casas comerciales y por lo tanto es de utilidad muy relativa. Sobre todo para la CF ELISA. La CF de tipo ELiA obtiene con un punto de corte de 38 una sensibilidad del 100% y una especificidad del 41%.

- **EII.**

En el caso de la EII en nuestro estudio encontramos un punto de corte para el diagnóstico de EII para la CF tipo ELISA de 98 mcg/g con una sensibilidad del 100%, especificidad del 72% y VPN 100% y para la CF tipo ELiA de 145 mcg/g con una sensibilidad del 100%, especificidad del 73% y VPN 100%. Estos datos coinciden en la afirmación ya establecida de que la CF es un marcador excelente para el diagnóstico de la EII y muestran unos puntos de corte similares a los ofrecidos por otros estudios. En el metanálisis realizado por von Roon et al (26) nos indica un punto de corte de 100 mcg/g al igual que el ofrecido en el reciente metanálisis de Menees et al (32). En este último lo que se recomienda es elevar el punto de corte de 50 mcg/g ofrecido por las casas comerciales a 100 mcg/g en el caso de la EII.

- **CM.**

En cuanto a la CM con puntos de corte de 27 y 30, inferiores a los 50 mcg/g indicado por las casas comerciales, permitirían sensibilidades del 80 y 90% para el diagnóstico de CM en pacientes con diarrea y colonoscopia normal. Son valores muy bajos y de utilidad relativa pues serían pocos los pacientes con CF tan baja y por tanto, los beneficios en eficiencia irrelevantes. Otras variables como la edad o el tabaquismo tienen más poder predictor. Cabe destacar que el valor de CF tipo ELiA era llamativamente mayor en pacientes con CM (185 mcg/g) que la de la CF tipo ELISA (38 mcg/g) estas diferencias se deberían valorar en estudios comparativos por si la sensibilidad de este tipo de CF es mayor en la CM.

7.3.1. Controversias en los puntos de corte según el tipo de calprotectina fecal.

Hemos visto que los dos tipos de CF utilizados en este trabajo en ocasiones tienen resultados diferentes con diferentes puntos de corte. Es conveniente por tanto que el clínico conozca el kit que se emplea en su lugar de trabajo y es recomendable cierta familiaridad, dado que el punto de corte recomendado por la casa comercial quizá no sea el más adecuado para su práctica clínica habitual. En la elaboración de este estudio nos encontramos con el inesperado cambio de casa comercial al realizar la recogida de datos. Esto ha condicionado lógicamente la calidad del estudio, al tener que analizar la CF como variable continua en dos grupos de pacientes menos numerosos que el grupo total, sin poder, por otro lado, comparar los dos tipos de CF por haber sido utilizadas en pacientes diferentes, pero el cambio de kit puede tener también consecuencias en la práctica clínica.

Los estudios sobre las diferencias entre los distintos kits que existen en el mercado para la medida de CF, son muy escasos (27-29, 107). En todos ellos se objetivan importantes diferencias entre los diferentes kits. Por ejemplo, en el estudio de Whitehead et al (27) se observa que el kit del Bühlmann obtiene

hasta 3,8 veces más concentración de CF en la misma muestra que el test de Eurospital y que el de Inmunodiagnostik. En el estudio de Prell et al (29) se compararon el test EliA de Phadia(A), Phical de Calpro AS(B) y Ek-cal de Bühlmann(C), presentando también diferencias remarcables en la misma muestra. El test C tiende a tener valores más elevados con una especificidad menor, comparada con los test A y B. La concordancia entre los test A y B es de 0,835, entre A y C 0,782 y entre B y C 0,765. En el estudio de Kristensen et al (107), lo que observamos es la variabilidad de los puntos de corte para predecir la curación mucosa en la EII entre los distintos tipos de test.

Y todas estas diferencias ¿A qué son debidas? La explicación radica en dos puntos principales: el dispositivo para la extracción de la CF y los anticuerpos utilizados por cada casa comercial. El método de extracción es diferente según el kit comercial, en cada uno de ellos la muestra fecal se introduce en un buffer que nos proporciona la casa comercial donde se procede a la dilución y extracción de la CF por centrifugado. La extracción de las muestras fecales mediante los dispositivos comerciales conlleva una menor recuperación de CF en comparación con el método manual, la media de la pérdida del dispositivo de Roche es del -28,1% , el de ScheBo del -25,4% y de Inmunodiagnostik del -7,8% (27). El problema se agrava cuando la muestra es líquida, donde los dispositivos de Inmunodiagnostik y ScheBo no se pueden utilizar puesto que los cepillos del dispositivo de extracción no capturan la muestra líquida. Por lo tanto llegan a la conclusión de que los dispositivos de extracción de las casas comerciales infraestiman la CF y presenta diferencias entre ellos y que estas aumentan cuando se trata de muestras líquidas.

Por otro lado, los test de determinación de CF utilizan anticuerpos monoclonales directos contra los complejos poliméricos y heterodiméricos de CF. La correlación entre los distintos tipos de test muestra una diferencia importante entre inmunoensayos lo cual sugiere que los anticuerpos que se utilizan en los diferentes test son anticuerpos directos frente a diferentes complejos de la CF (28).

Todo esto nos lleva a las siguientes conclusiones: la importancia de que los laboratorios informen sobre la falta de estandarización de los distintos test

de CF; la necesidad de uniformizar los métodos de extracción de la CF para su análisis, así como los distintos test comerciales para poder dar un punto de corte universal. En caso de no ser esto posible, sería necesario puntos de corte específicos para cada tipo de test, dado que la variabilidad de los diferentes test puede tener impacto a la hora de tomar decisiones clínico-terapéuticas y para el seguimiento de paciente, por lo que un solo test de una única casa comercial debería ser utilizado en el seguimiento y monitorización de la actividad de los pacientes.

7.4. Otros factores que elevan la calprotectina.

7.4.1. Otros hallazgos endoscópicos que pueden elevar la calprotectina.

- PÓLIPOS.

Observamos que el porcentaje de pacientes con CF elevada en el grupo de pacientes que presenta pólipos frente al grupo de pacientes con colonoscopia normal es mayor de forma significativa. Al desglosar los pacientes por tipo CF persiste la diferencia pero la significación se pierde, probablemente por la reducción del número muestral. Existen estudios que también sugieren la elevación de la CF en pacientes con pólipos colónicos, (66, 108) En el de Pezelli et al observan una CF significativamente mayor en el grupo de pacientes con pólipos colónicos. Las concentraciones fueron similares entre los pacientes que presentaban un único pólipo que en aquellos con múltiples pólipos, y no encuentran diferencias entre las concentraciones de CF en caso de pólipos sésiles y pediculados, ni tampoco con el tamaño del pólipo (108).

- DIVERTÍCULOS.

La CF se muestra más elevada en los pacientes con divertículos colónicos, aunque de forma solo estadísticamente significativa en el grupo ELiA. En el estudio de Tursi et al (77) los pacientes con diverticulosis asintomática no presentaban cifras de CF elevadas, sin embargo en aquellos

pacientes con diverticulosis sintomáticas y aquellos con diverticulitis aguda la CF se elevaba de forma significativa, y también se observaba una disminución de la CF tras el tratamiento. Es posible que en nuestro grupo estén mezclados aquellos pacientes con diverticulosis colónica sintomática y asintomática y por este motivo la significación estadística no sea clara.

7.4.2. Causas de elevación de la calprotectina en pacientes con colonoscopia normal y biopsias normales.

A la hora de interpretar estos resultados hay que tener en cuenta que los pacientes estudiados acudieron a la consulta de Aparato Digestivo por diarrea crónica.

- EDAD.

Llama la atención en nuestros resultados las diferencias significativas en cuanto a la edad. Es decir, los pacientes mayores de 60 años con colonoscopia y biopsias normales presentaban cifras de CF elevada en mayor porcentaje (64,1%) que los menores (17,1%) de una forma muy significativa. Esta significación se mantiene como variable independiente al realizar el análisis multivariante. Este dato no aparece en ninguno de los artículos revisados. La única influencia de la edad en los niveles de CF que se comentó en la introducción es que los recién nacidos y los niños presenta cifras más elevadas que se normalizan en la adolescencia (23).

- FÁRMACOS.

Los IBP son el segundo fármaco más consumido en España(109). En nuestra muestra un 45,9% de los pacientes tomaban IBP. El porcentaje de pacientes con colonoscopia y biopsias normales tomadores de IBP que presentaban cifras elevadas de CF era significativamente mayor que en los que no tomaban IBP, así como el valor de CF era mayor en el grupo de pacientes tomadores de IBP. Nuestro estudio también coincide con estudios previos en los

que la CF es más alta en los pacientes tomadores de AINEs que en los que no los toman (110).

Según nuestros datos, estas asociaciones pueden ser debidas a la influencia de la edad en la prescripción de IBP y AINEs, como se comprueba en el análisis de regresión multivariante.

- TABACO.

Llama la atención que el porcentaje pacientes no fumadores con CF elevada era significativamente mayor al de fumadores y exfumadores. La causa de este efecto “protector” del tabaco es incierta, quizá pueda tener relación con los mismos factores que hacen del tabaco un protector de la CU. Sobre esto hay muchas hipótesis al respecto pero ninguna aclarada; se habla de su probable relación con su efecto antiapoptótico, o el incremento en la producción de mucina o la disminución de la producción de IL 8 (111). También hay que mencionar que, en el análisis multivariante, el tabaco pierde la significación por lo que puede ser un mero factor de confusión.

7.5. Utilidad de la calprotectina fecal en la recurrencia postquirúrgica de los pacientes con enfermedad de Crohn.

La recurrencia endoscópica de los pacientes con EC operados es altamente frecuente. Como hemos descrito con anterioridad, las guías clínicas recomiendan la realización de ileocolonoscopia al año tras la cirugía para evaluar la presencia de actividad endoscópica (53). De hecho un estudio reciente recomienda la colonoscopia temprana con ajuste del tratamiento según los hallazgos (112). Pero no debemos obviar los inconvenientes que supone la realización de colonoscopias con tanta frecuencia y, por este motivo, desde hace unos años se ha estudiado la CF como un marcador no invasivo de actividad endoscópica.

En nuestro estudio, la CF se muestra como el único parámetro que predice recurrencia endoscópica de forma independiente, con una CF significativamente mayor en el grupo recurrencia que en el grupo remisión.

La actividad clínica, medida mediante el HBI, muestra significación estadística en el análisis univariante como predictor de recurrencia endoscópica; sin embargo, al realizar el análisis multivariante pierde esta significación. Observamos que un 27% de los pacientes presenta recurrencia clínica frente al 41% de los que muestran actividad endoscópica. Veintidós pacientes con un HBI menor de 6, es decir sin recurrencia clínica, presentaba recurrencia endoscópica, debido a que la recurrencia endoscópica precede a la clínica, y 9 pacientes presentaban una “recurrencia clínica” con colonoscopia sin actividad, en probable relación con la inespecificidad de los síntomas.

Con respecto al resto de valores analíticos, la VSG presenta significación estadística en el análisis univariante que al igual que el HBI pierde en el análisis multivariante y la PCR no muestra significación en ninguno de los análisis, esto no difiere con los estudios realizados con anterioridad (49-51).

Tras la realización de la curva ROC se objetiva una clara superioridad de la CF como predictor de recurrencia con respecto a los demás parámetros, en conclusión en nuestro estudio se corrobora la débil correlación entre la actividad endoscópica, la clínica y los marcadores serológicos.

Nuestro estudio es el primero que utiliza como escala de recurrencia endoscópica en índice de Rutgeerts modificado de Domenech (103) incluyendo las lesiones tipo 2A en el grupo de remisión dada su frecuente buena evolución. Objetivamos una clara tendencia a CF más elevada conforme el Rutgerts aumenta.

El AUC de la curva ROC de la CF para el diagnóstico de recurrencia endoscópica es 0,74. El punto de corte que consideramos óptimo es de 60 mkg/gr que confiere una sensibilidad del 88% y una E del 58%, lo cual difiere de forma importante con los puntos de corte ofrecidos en otros estudios como por ejemplo: 100 mkg/g, para resultados muy similares, con una S 89% E 58% en el estudio de Wright et al (54); 274 mkg/g con una S 76% y una E 97% en el

estudio de Triana-Lobatón et al (113); 140 mcg/g con una S 70% y E 70% de Yamamoto et al (59), todos ellos por encima de nuestro punto de corte propuesto, pero que en nuestro caso dejarían a muchísimos pacientes con recurrencia sin diagnosticar. A mencionar que todos esos estudios, salvo el de Wright tienen un numero muestral inferior al nuestro (97 pacientes).

En un metanálisis reciente (60) no es posible determinar un punto de corte óptimo dada la disparidad de puntos de corte de los estudios seleccionados, sin poderse valorar el efecto de dicho punto de corte. Además, una vez más, se comenta el problema de la falta de estandarización de los distintos métodos de medición de la CF, presentando una importante variabilidad entre ellos para una misma muestra de heces como se muestra en el estudio de Whitehead et al (27). En el mismo metanálisis se observa que la CF Bühlmann es superior a la CF tipo Calprest en sensibilidad pero inferior en especificidad.

Aunque la CF es la mejor variable predictora de las que disponemos en la práctica clínica, debemos ser conscientes de sus limitaciones, no podemos decir que la CF sea un marcador que sustituya a la colonoscopia. Dado que por un lado su sensibilidad no es del 100% por lo que dejaríamos un porcentaje no desdeñable de pacientes sin diagnosticar y por otro lado, realizaríamos muchas endoscopias a pacientes sin actividad por la baja especificidad.

Se ha sugerido que el punto de corte de la CF para los pacientes postoperados en remisión debería ser mayor que el de referencia ofrecido por el laboratorio (60), dado que en la EC suele haber inflamación microscópica sin manifestaciones macroscópicas y que puede aumentar la CF pero sin relevancia clínica (54).

Por otro lado la interpretación de aquellos pacientes con CF elevada y e ileocolonoscopia normal es difícil dado que en esta parte del trabajo no se tuvieron en cuenta los factores de confusión que puedan elevar la CF como la toma de IBP o AINEs. La actividad inflamatoria a nivel de tracto digestivo más proximal además debería descartarse en estos pacientes mediante estudio de imagen tipo entero-RM.

De las posibles limitaciones de esta parte de nuestro trabajo, la más importante es que se trata de un estudio retrospectivo. Pero hay que señalar que al haber sido diseñado y realizado en una unidad de EII, con una asistencia muy protocolizada, no existió pérdida de información ni en la recogida de variables, ni en el seguimiento de los pacientes, pues fue muy riguroso.



8. CONCLUSIONES.



- 1) La CF es un test útil y eficaz en la toma de decisiones respecto a solicitar una colonoscopia a pacientes con diarrea crónica. Debería incluirse en las guías clínicas de diarrea crónica como parte del estudio inicial analítico del paciente.
- 2) La CF es la variable que presenta mayor sensibilidad y VPN de entre todas las variables recogidas como predictora de hallazgos de gravedad en la colonoscopia.
- 3) A la hora de decidir si solicitar una colonoscopia debe tenerse en cuenta que el VPN en el CCR no es del 100%.
- 4) La CF no es un marcador de utilidad a la hora de decidir tomar biopsias ante un paciente con diarrea crónica y una colonoscopia normal para el diagnóstico de CM.
- 5) Es necesario la estandarización de los métodos de medición de CF, para que los resultados de estos test sean de igual interpretación en los diferentes centros y a lo largo del seguimiento de los pacientes.
- 6) Diferentes diagnósticos tienen diferentes puntos de corte óptimos, pero la aplicabilidad de estos en la práctica clínica es algo limitada.
- 7) La presencia de pólipos, divertículos, probablemente el tratamiento con AINEs, y la edad se asocian a niveles de CF más elevados.
- 8) La CF es el test con mayor capacidad predictiva de la recurrencia endoscópica en la EC, pero de momento no puede sustituir a la colonoscopia.



9. BIBLIOGRAFIA.



1. Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1729-38.
2. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut*. 2003;52 Suppl 5:v1-15.
3. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1464-86.
4. Miquel MECyDM. Diarrea crónica y malabsorción intestinal. In: Garcia JP, editor. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 3 ed2011. p. 125-46.
5. Dabritz J, Musci J, Foell D. Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(2):363-75.
6. Holbrook I, British society of G. The British Society of Gastroenterology guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Annals of clinical biochemistry*. 2005;42(Pt 3):170-4.
7. Kane JS, Rotimi O, Everett SM, Samji S, Michelotti F, Ford AC. Development and validation of a scoring system to identify patients with microscopic colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(6):1125-31.
8. Burri E, Beglinger C. The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2014;8(2):197-210.
9. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2009;41(1):56-66.
10. Sonnenberg A, Amorosi SL, Lacey MJ, Lieberman DA. Patterns of endoscopy in the United States: analysis of data from the Centers for Medicare and Medicaid Services and the National Endoscopic Database. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;67(3):489-96.
11. Heuss LT, Froehlich F, Beglinger C. Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*. 2005;37(2):161-6.
12. Gimeno-Garcia AZ, Quintero E. Colonoscopy appropriateness: Really needed or a waste of time? *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015;7(2):94-101.
13. Petryszyn PW, Kempinski R, Michalowicz J, Poniewierka E. Non-medical costs of colonoscopy. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2014;9(5):270-4.
14. Fengming Y, Jianbing W. Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Disease markers*. 2014;2014:710915.
15. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*. 1980;16 Suppl:273-82.
16. Foell D, Wittkowski H, Ren Z, Turton J, Pang G, Daebritz J, et al. Phagocyte-specific S100 proteins are released from affected mucosa and promote immune responses during inflammatory bowel disease. *The Journal of pathology*. 2008;216(2):183-92.
17. Sipponen T. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. *Digestive diseases*. 2013;31(3-4):336-44.
18. Alibrahim B, Aljasser M, Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini-review. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;29(3):157-63.

19. Ton H, Brandsnes, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjonsby H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2000;292(1-2):41-54.
20. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(9):793-8.
21. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(1):26-32.
22. Sherwood RA. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *Journal of clinical pathology*. 2012;65(11):981-5.
23. 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 paediatrica*. 2002;91(1):45-50.
24. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2003;15(5):573-4; author reply 4.
25. NICE. , "Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE Diagnostics Guidance. 2013;11:1– 58.
26. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(4):803-13.
27. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Annals of clinical biochemistry*. 2013;50(Pt 1):53-61.
28. Oyaert M, Trouve C, Baert F, De Smet D, Langlois M, Vanpoucke H. Comparison of two immunoassays for measurement of faecal calprotectin in detection of inflammatory bowel disease: (pre)-analytical and diagnostic performance characteristics. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2014;52(3):391-7.
29. Prell C, Nagel D, Freudenberg F, Schwarzer A, Koletzko S. Comparison of three tests for faecal calprotectin in children and young adults: a retrospective monocentric study. *BMJ open*. 2014;4(5):e004558.
30. 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(2):450-60.
31. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2013;17(55):xv-xix, 1-211.
32. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(3):444-54.
33. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(10):2831-7.
34. Licata A, Randazzo C, Cappello M, Calvaruso V, Butera G, Florena AM, et al. Fecal calprotectin in clinical practice: a noninvasive screening tool for patients with chronic diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(6):504-8.

35. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler 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. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(1):162-9.
36. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler 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. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(12):1851-8.
37. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(10):1894-9.
38. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(10):2111-7.
39. Connelly TM, Messaris E. Predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocelectomy: a review. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(39):14393-406.
40. Domenech E, Manosa M, Lobaton T, Cabre E. Optimizing post-operative Crohn's disease treatment. *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2014;27(4):313-9.
41. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128(4):856-61.
42. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
43. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(2):135-42.
44. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(1):42-6.
45. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1123-9.
46. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;25(6):665-72.
47. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(6):625-33.
48. Brouquet A, Blanc B, Bretagnol F, Valleur P, Bouhnik Y, Panis Y. Surgery for intestinal Crohn's disease recurrence. *Surgery*. 2010;148(5):936-46.
49. Jones J, Loftus EV, Jr., 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(11):1218-24.
50. 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. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(12):2218-24.

51. 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. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(1):40-6.
52. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Mucosal cytokine production during remission after resection for Crohn's disease and its relationship to future relapse. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(6):671-8.
53. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):63-101.
54. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015;148(5):938-47 e1.
55. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(6):865-72.
56. Lasson A, Strid H, Ohman L, Isaksson S, Olsson M, Rydstrom B, et al. Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease--a comparison with findings at ileocolonoscopy. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(8):789-95.
57. 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. *The British journal of surgery*. 2009;96(6):663-74.
58. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(7):591-9 e1; quiz e78-9.
59. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European gastroenterology journal*. 2013;1(5):368-74.
60. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, et al. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(2):315-22.
61. Kievit J, Bruinvels DJ. Detection of recurrence after surgery for colorectal cancer. *European journal of cancer*. 1995;31A(7-8):1222-5.
62. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature reviews Cancer*. 2005;5(3):199-209.
63. Parente F, Marino B, Ilardo A, Fracasso P, Zullo A, Hassan C, et al. A combination of faecal tests for the detection of colon cancer: a new strategy for an appropriate selection of referrals to colonoscopy? A prospective multicentre Italian study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012;24(10):1145-52.
64. Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, Terracciano LM, von Flue M, Cathomas G, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(17):4994-9.
65. Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, Schjonsby H, Aadland E, Nygaard K, et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1993;28(12):1073-6.
66. Luley K, Noack F, Lehnert H, Homann N. Local calprotectin production in colorectal cancer and polyps--active neutrophil recruitment in carcinogenesis. *International journal of colorectal disease*. 2011;26(5):603-7.

67. Tibble J, Sigthorsson 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(3):402-8.
68. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut*. 2004;53(9):1329-33.
69. 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. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(4):429-37.
70. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut*. 2007;56(4):504-8.
71. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007;19(7):567-74.
72. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21(29):8804-10.
73. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015.
74. Wagner M, Peterson CG, Stolt I, Sangfelt P, Agnarsson M, Lampinen M, et al. Fecal eosinophil cationic protein as a marker of active disease and treatment outcome in collagenous colitis: a pilot study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7-8):849-54.
75. Floch MH, Bina I. The natural history of diverticulitis: fact and theory. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004;38(5 Suppl 1):S2-7.
76. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Danese S, et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(6):699-703.
77. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *International journal of colorectal disease*. 2009;24(1):49-55.
78. Tursi A. Biomarkers in diverticular diseases of the colon. *Digestive diseases*. 2012;30(1):12-8.
79. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1172-8.
80. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *Journal of gastroenterology*. 2009;44 Suppl 19:64-71.
81. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Lombardi M, Covino M, Cammarota G, et al. Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18(9):965-7.
82. Montalto M, Santoro L, Curigliano V, D'Onofrio F, Cammarota G, Panunzi S, et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(8):957-61.
83. Ertekin V, Selimoglu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(8):544-6.
84. Balamtekin N, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akcoren Z, Ozen H, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological

findings. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2012;23(5):503-8.

85. Fundaro C, Fantacci C, Ansuini V, Giorgio V, Filoni S, Barbaro F, et al. Fecal calprotectin concentration in children affected by SIBO. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2011;15(11):1328-35.

86. Montalto M, Santoro L, Dalvai S, Curigliano V, D'Onofrio F, Scarpellini E, et al. Fecal calprotectin concentrations in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Digestive diseases*. 2008;26(2):183-6.

87. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguzi N, Niederberger C, Rossi L, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC gastroenterology*. 2012;12:5.

88. Montalto M, Gallo A, Ianiro G, Santoro L, D'Onofrio F, Ricci R, et al. Can chronic gastritis cause an increase in fecal calprotectin concentrations? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(27):3406-10.

89. Rodriguez-Otero P, Porcher R, Peffault de Latour R, Contreras M, Bouhnik Y, Xhaard A, et al. Fecal calprotectin and alpha-1 antitrypsin predict severity and response to corticosteroids in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2012;119(24):5909-17.

90. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern DP, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(6):R261.

91. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(4):435-44.

92. 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. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2004;36(7):467-70.

93. 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. *Clinical chemistry*. 2003;49(6 Pt 1):861-7.

94. Gundling F, Schmidler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, et al. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31(9):1406-15.

95. Bytzer P, Stokholm M, Andersen I, Lund-Hansen B, Schaffalitzky de Muckadell OB. Aetiology, medical history, and faecal weight in adult patients referred for diarrhoea. A prospective survey. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1990;25(6):572-8.

96. Stotzer PO, Abrahamsson H, Bajor A, Kilander A, Sadik R, Sjovall H, et al. Are the definitions for chronic diarrhoea adequate? Evaluation of two different definitions in patients with chronic diarrhoea. *United European gastroenterology journal*. 2015;3(4):381-6.

97. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *Jama*. 1997;277(6):488-94.

98. van Rheenen 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.

99. Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DA. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13(3):239-54.

100. Husebye E, Ton H, Johne B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(9):2683-7.
101. Harvey RF, Bradshaw MJ. Measuring Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1(8178):1134-5.
102. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-30.
103. Domenech E, Manosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabre E, Pinol M, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(4):508-13.
104. Limburg PJ, Devens ME, Harrington JJ, Diehl NN, Mahoney DW, Ahlquist DA. Prospective evaluation of fecal calprotectin as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(10):2299-305.
105. Fernandez-Banares F, de Sousa MR, Salas A, Beltran B, Piqueras M, Iglesias E, et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):411-7.
106. Vigren L, Sjoberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, et al. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(11):1334-9.
107. 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 fecal calprotectin. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(2):164-9.
108. Pezzilli R, Barassi A, Morselli Labate AM, Finazzi S, Fantini L, Gizzi G, et al. Fecal calprotectin levels in patients with colonic polyposis. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(1):47-51.
109. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *IT del Sistema Nacional de Salud*. 2011;35(4):124-8.
110. Meling TR, Aabakken L, Roseth A, Osnes M. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(4):339-44.
111. Colombel JF, Watson AJ, Neurath MF. The 10 remaining mysteries of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(4):429-33.
112. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1406-17.
113. Lobaton T, Lopez-Garcia A, Rodriguez-Moranta F, Ruiz A, Rodriguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(12):e641-51.



10. ANEXOS.



COORDENADAS DE LAS CURVAS ROC.

PARTE 1: CF de tipo ELISA.

Diagnóstico de colonoscopia grave.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
15,00	1,000	1,000
16,50	0,938	0,609
18,00	0,938	0,580
19,50	0,938	0,565
20,50	0,938	0,551
22,00	0,938	0,536
24,50	0,938	0,522
27,00	0,938	0,507
28,50	0,938	0,493
31,00	0,938	0,478
33,50	0,938	0,464
36,00	0,938	0,449
41,00	0,938	0,435
45,00	0,906	0,420
47,50	0,906	0,406
49,50	0,906	0,391
51,50	0,906	0,377
53,50	0,906	0,362
55,00	0,906	0,348
59,00	0,906	0,304
62,50	0,906	0,290
63,50	0,875	0,290
71,50	0,875	0,275
80,00	0,875	0,261
81,50	0,875	0,246
86,00	0,875	0,232
91,50	0,875	0,203
98,00	0,875	0,188
104,50	0,844	0,188



106,50	0,813	0,188
107,50	0,813	0,174
115,00	0,781	0,174
129,50	0,781	0,159
144,00	0,781	0,145
155,00	0,781	0,130
161,00	0,781	0,116
164,50	0,781	0,101
167,00	0,750	0,101
169,50	0,750	0,087
175,00	0,750	0,072
180,50	0,750	0,058
183,00	0,750	0,043
184,50	0,719	0,043
189,50	0,688	0,043
198,00	0,688	0,029
204,50	0,594	0,029
241,50	0,594	0,014
318,50	0,563	0,014
368,00	0,531	0,014
383,00	0,500	0,014
417,00	0,469	0,014
465,00	0,438	0,014
489,00	0,406	0,014
495,50	0,375	0,014
501,00	0,000	0,000

Diagnóstico de Cáncer de colon.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (≥ 0)	Sensibilidad	Especificidad
15,00	1,000	1,000
16,50	0,778	0,720
18,00	0,778	0,700
19,50	0,778	0,690
20,50	0,778	0,680
22,00	0,778	0,670
24,50	0,778	0,650
27,00	0,778	0,640
28,50	0,778	0,630
31,00	0,778	0,620
33,50	0,778	0,610
36,00	0,778	0,600
41,00	0,778	0,590
45,00	0,667	0,580
47,50	0,667	0,570
49,50	0,667	0,560
51,50	0,667	0,540
53,50	0,667	0,530
55,00	0,667	0,520
59,00	0,667	0,490
62,50	0,667	0,480
63,50	0,667	0,470
69,50	0,667	0,460
77,00	0,667	0,450
80,00	0,667	0,440
81,50	0,667	0,430
86,00	0,667	0,420
91,50	0,667	0,400
98,00	0,667	0,390
104,50	0,667	0,380
106,50	0,556	0,380
107,50	0,556	0,370
108,50	0,444	0,370
115,50	0,444	0,360



129,50	0,444	0,350
144,00	0,444	0,340
155,00	0,444	0,330
161,00	0,444	0,320
164,50	0,444	0,310
167,00	0,444	0,300
169,50	0,444	0,290
175,00	0,444	0,280
180,50	0,444	0,270
183,00	0,444	0,260
184,50	0,333	0,260
189,50	0,333	0,250
198,00	0,333	0,240
204,50	0,222	0,220
221,50	0,222	0,210
256,00	0,222	0,200
318,50	0,222	0,190
368,00	0,222	0,180
376,00	0,222	0,170
384,00	0,222	0,160
417,00	0,222	0,150
465,00	0,222	0,140
489,00	0,222	0,130
495,50	0,222	0,120
501,00	0,000	0,000

Diagnóstico de EI.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
15,00	1,000	1,000
16,50	1,000	0,667
18,00	1,000	0,644
19,50	1,000	0,633
20,50	1,000	0,622
22,00	1,000	0,611
24,50	1,000	0,589
27,00	1,000	0,578
28,50	1,000	0,567
31,00	1,000	0,556
33,50	1,000	0,544
36,00	1,000	0,533
41,00	1,000	0,522
45,00	1,000	0,500
47,50	1,000	0,489
49,50	1,000	0,478
51,50	1,000	0,456
53,50	1,000	0,444
55,00	1,000	0,433
59,00	1,000	0,400
62,50	1,000	0,389
63,50	1,000	0,378
69,50	1,000	0,367
77,00	1,000	0,356
80,00	1,000	0,344
81,50	1,000	0,333
86,00	1,000	0,322
91,50	1,000	0,300
98,00	1,000	0,289
104,50	0,947	0,289
106,50	0,947	0,278
107,50	0,947	0,267
108,50	0,947	0,256
115,50	0,947	0,244



129,50	0,947	0,233
144,00	0,947	0,222
155,00	0,947	0,211
161,00	0,947	0,200
164,50	0,947	0,189
167,00	0,947	0,178
169,50	0,947	0,167
175,00	0,947	0,156
180,50	0,947	0,144
183,00	0,947	0,133
184,50	0,947	0,122
189,50	0,947	0,111
198,00	0,947	0,100
204,50	0,895	0,078
221,50	0,895	0,067
256,00	0,895	0,056
318,50	0,842	0,056
368,00	0,789	0,056
376,00	0,737	0,056
384,00	0,737	0,044
417,00	0,684	0,044
465,00	0,632	0,044
489,00	0,579	0,044
495,50	0,526	0,044
501,00	0,000	0,000

Diagnóstico de CM.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
15,00	1,000	1,000
16,50	0,667	0,600
18,00	0,667	0,569
19,50	0,667	0,554
20,50	0,667	0,538
22,00	0,667	0,523
24,50	0,667	0,492
27,00	0,667	0,477
28,50	0,500	0,477
31,00	0,500	0,462
33,50	0,500	0,446
36,00	0,500	0,431
41,00	0,333	0,431
45,00	0,333	0,415
47,50	0,333	0,400
49,50	0,167	0,400
51,50	0,167	0,369
53,50	0,167	0,354
55,00	0,167	0,338
59,00	0,167	0,292
62,50	0,167	0,277
63,50	0,167	0,262
69,50	0,167	0,246
77,00	0,167	0,231
80,00	0,167	0,215
81,50	0,167	0,200
86,00	0,167	0,185
91,50	0,167	0,169
101,00	0,167	0,154
115,50	0,167	0,138
136,50	0,167	0,123
157,00	0,167	0,108
167,00	0,167	0,092
175,00	0,167	0,077
186,50	0,167	0,062



200,50	0,167	0,046
221,50	0,167	0,031
306,50	0,167	0,015
438,50	0,167	0,000
501,00	0,000	0,000

Diagnóstico de CME.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
15,00	1,000	1,000
16,50	0,800	0,585
18,00	0,800	0,554
19,50	0,800	0,538
20,50	0,800	0,523
22,00	0,800	0,508
24,50	0,800	0,477
27,00	0,800	0,462
28,50	0,600	0,462
31,00	0,600	0,446
33,50	0,600	0,431
36,00	0,600	0,415
41,00	0,400	0,415
45,00	0,400	0,400
47,50	0,400	0,385
49,50	0,200	0,385
51,50	0,200	0,354
53,50	0,200	0,338
55,00	0,200	0,323
59,00	0,200	0,277
62,50	0,200	0,262
63,50	0,200	0,246
69,50	0,200	0,231
77,00	0,200	0,215
80,00	0,200	0,200
81,50	0,200	0,185
86,00	0,200	0,169
91,50	0,200	0,154
101,00	0,200	0,138
115,50	0,200	0,123
136,50	0,200	0,108
157,00	0,200	0,092
167,00	0,200	0,077
175,00	0,200	0,062
186,50	0,200	0,046
200,50	0,200	0,031



221,50	0,200	0,015
368,00	0,200	0,000
501,00	0,000	0,000

PARTE 1: CF de tipo ELIA.

Diagnóstico de Colonoscopia grave.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
14,00	1,000	1,000
15,50	0,967	0,840
16,50	0,967	0,630
17,50	0,967	0,605
20,50	0,967	0,580
24,00	0,967	0,568
26,00	0,967	0,543
28,50	0,967	0,531
30,50	0,967	0,519
32,00	0,967	0,494
34,50	0,967	0,469
38,00	0,967	0,457
42,00	0,933	0,457
45,50	0,933	0,444
48,50	0,933	0,432
52,00	0,933	0,420
56,00	0,933	0,407
62,00	0,933	0,395
74,00	0,933	0,383
82,50	0,900	0,383
85,00	0,900	0,370
89,50	0,900	0,358
94,00	0,900	0,346
99,00	0,900	0,333
102,50	0,900	0,309
104,00	0,900	0,296
117,00	0,900	0,284
133,50	0,900	0,272
140,50	0,900	0,259
144,50	0,867	0,259
148,50	0,833	0,259
153,00	0,833	0,247
157,00	0,833	0,235



161,50	0,833	0,222
167,00	0,800	0,222
172,00	0,800	0,210
174,50	0,800	0,198
180,00	0,767	0,185
190,00	0,767	0,173
196,00	0,767	0,160
198,50	0,733	0,160
202,50	0,700	0,160
209,50	0,667	0,160
218,50	0,667	0,148
232,50	0,667	0,136
265,00	0,667	0,123
308,50	0,667	0,111
341,00	0,667	0,099
359,00	0,667	0,086
368,50	0,633	0,086
373,00	0,633	0,074
385,50	0,633	0,062
406,50	0,600	0,062
416,50	0,567	0,062
420,00	0,533	0,062
427,00	0,533	0,049
442,50	0,500	0,049
459,00	0,467	0,049
466,50	0,433	0,049
478,00	0,400	0,049
493,50	0,367	0,049
503,00	0,200	0,037
509,50	0,200	0,025
532,50	0,200	0,012
566,00	0,200	0,000
760,50	0,167	0,000
1090,50	0,133	0,000
1280,50	0,100	0,000
1460,50	0,067	0,000
2715,00	0,033	0,000
3831,00	0,000	0,000

Diagnóstico de CCR.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte ($> o =$)	Sensibilidad	Especificidad
14,00	1,000	1,000
15,50	1,000	0,868
16,50	1,000	0,719
17,50	1,000	0,702
20,50	1,000	0,684
24,00	1,000	0,675
26,00	1,000	0,658
28,50	1,000	0,649
30,50	1,000	0,640
32,00	1,000	0,623
34,50	1,000	0,605
38,00	1,000	0,596
42,00	0,800	0,588
44,50	0,800	0,579
46,00	0,800	0,570
48,50	0,800	0,561
50,50	0,800	0,553
52,50	0,800	0,544
56,00	0,800	0,535
60,50	0,800	0,526
64,50	0,800	0,518
74,00	0,800	0,509
82,50	0,600	0,509
85,00	0,600	0,500
89,50	0,600	0,491
94,00	0,600	0,482
98,00	0,600	0,474
101,00	0,600	0,465
102,50	0,600	0,447
104,00	0,600	0,439
117,00	0,600	0,430
133,50	0,600	0,421
140,50	0,600	0,412
144,00	0,600	0,404
145,50	0,600	0,395



148,50	0,600	0,386
153,00	0,600	0,377
157,00	0,600	0,368
161,50	0,600	0,360
167,00	0,400	0,360
172,00	0,400	0,351
174,50	0,400	0,342
180,00	0,400	0,325
190,00	0,400	0,316
196,00	0,400	0,307
198,50	0,200	0,307
202,50	0,200	0,298
209,50	0,200	0,289
218,50	0,200	0,281
232,50	0,200	0,272
265,00	0,200	0,263
305,50	0,200	0,254
326,00	0,200	0,246
341,00	0,200	0,237
359,00	0,200	0,228
368,50	0,200	0,219
373,00	0,200	0,211
385,50	0,200	0,202
406,50	0,200	0,193
416,50	0,200	0,184
420,00	0,000	0,184
427,00	0,000	0,175
442,50	0,000	0,167
459,00	0,000	0,158
466,50	0,000	0,149
478,00	0,000	0,140
493,50	0,000	0,132
503,00	0,000	0,079
509,50	0,000	0,070
532,50	0,000	0,061
566,00	0,000	0,053
760,50	0,000	0,044
1090,50	0,000	0,035
1280,50	0,000	0,026
1460,50	0,000	0,018
2715,00	0,000	0,009
3831,00	0,000	0,000

Diagnóstico de EI.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte ($> o =$)	Sensibilidad	Especificidad
14,00	1,000	1,000
15,50	1,000	0,847
16,50	1,000	0,673
17,50	1,000	0,653
20,50	1,000	0,633
24,00	1,000	0,622
26,00	1,000	0,602
28,50	1,000	0,592
30,50	1,000	0,582
32,00	1,000	0,561
34,50	1,000	0,541
38,00	1,000	0,531
42,00	1,000	0,510
44,50	1,000	0,500
46,00	1,000	0,490
48,50	1,000	0,480
50,50	1,000	0,469
52,50	1,000	0,459
56,00	1,000	0,449
60,50	1,000	0,439
64,50	1,000	0,429
74,00	1,000	0,418
82,50	1,000	0,408
85,00	1,000	0,398
89,50	1,000	0,388
94,00	1,000	0,378
98,00	1,000	0,367
101,00	1,000	0,357
102,50	1,000	0,337
104,00	1,000	0,327
117,00	1,000	0,316
133,50	1,000	0,306
140,50	1,000	0,296
144,00	1,000	0,286
145,50	1,000	0,276



148,50	0,952	0,276
153,00	0,952	0,265
157,00	0,952	0,255
161,50	0,952	0,245
167,00	0,952	0,235
172,00	0,952	0,224
174,50	0,952	0,214
180,00	0,905	0,204
190,00	0,905	0,194
196,00	0,905	0,184
198,50	0,905	0,173
202,50	0,857	0,173
209,50	0,810	0,173
218,50	0,810	0,163
232,50	0,810	0,153
265,00	0,810	0,143
305,50	0,810	0,133
326,00	0,810	0,122
341,00	0,810	0,112
359,00	0,810	0,102
368,50	0,762	0,102
373,00	0,762	0,092
385,50	0,762	0,082
406,50	0,762	0,071
416,50	0,714	0,071
420,00	0,714	0,061
427,00	0,714	0,051
442,50	0,714	0,041
459,00	0,667	0,041
466,50	0,619	0,041
478,00	0,571	0,041
493,50	0,524	0,041
503,00	0,286	0,031
509,50	0,286	0,020
532,50	0,286	0,010
566,00	0,286	0,000
760,50	0,238	0,000
1090,50	0,190	0,000
1280,50	0,143	0,000
1460,50	0,095	0,000
2715,00	0,048	0,000
3831,00	0,000	0,000

Diagnóstico de CM.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
14,00	1,000	1,000
15,50	0,938	0,824
16,50	0,938	0,595
17,50	0,938	0,568
20,50	0,938	0,541
24,00	0,938	0,527
26,00	0,938	0,500
28,50	0,938	0,486
30,50	0,938	0,473
32,00	0,875	0,459
34,50	0,813	0,446
38,00	0,813	0,432
42,00	0,813	0,419
44,50	0,813	0,405
46,00	0,813	0,392
48,50	0,813	0,378
50,50	0,813	0,365
52,50	0,813	0,351
56,00	0,750	0,351
60,50	0,750	0,338
64,50	0,750	0,324
74,50	0,750	0,311
85,00	0,688	0,311
89,50	0,688	0,297
94,00	0,625	0,297
98,00	0,563	0,297
101,00	0,563	0,284
102,50	0,563	0,270
104,00	0,563	0,257
117,00	0,563	0,243
133,50	0,563	0,230
140,50	0,563	0,216
144,00	0,563	0,203
148,00	0,563	0,189
153,00	0,563	0,176



157,00	0,563	0,162
164,50	0,563	0,149
172,00	0,563	0,135
174,50	0,563	0,122
180,00	0,500	0,122
190,00	0,438	0,122
204,50	0,438	0,108
218,50	0,375	0,108
232,50	0,313	0,108
265,00	0,313	0,095
305,50	0,250	0,095
326,00	0,250	0,081
341,00	0,250	0,068
363,50	0,188	0,068
385,50	0,125	0,068
410,00	0,125	0,054
427,00	0,063	0,054
465,50	0,063	0,041
503,00	0,000	0,041
509,50	0,000	0,027
532,50	0,000	0,014
553,00	0,000	0,000

Diagnóstico de CME.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
14,00	1,000	1,000
15,50	0,909	0,822
16,50	0,909	0,589
17,50	0,909	0,575
20,50	0,909	0,548
24,00	0,909	0,534
26,00	0,909	0,521
28,50	0,909	0,507
30,50	0,909	0,493
32,00	0,818	0,479
34,50	0,818	0,466
38,00	0,818	0,452
42,00	0,818	0,438
44,50	0,818	0,425
47,50	0,818	0,411
50,50	0,818	0,397
52,50	0,818	0,384
56,00	0,818	0,370
60,50	0,818	0,356
64,50	0,818	0,342
74,50	0,818	0,329
85,00	0,818	0,315
89,50	0,818	0,301
94,00	0,727	0,301
98,00	0,636	0,301
101,00	0,636	0,288
102,50	0,636	0,274
104,00	0,636	0,260
117,00	0,636	0,247
133,50	0,636	0,233
140,50	0,636	0,219
144,00	0,636	0,205
148,00	0,636	0,192
153,00	0,636	0,178
157,00	0,636	0,164



164,50	0,636	0,151
172,00	0,636	0,137
174,50	0,636	0,123
180,00	0,545	0,123
190,00	0,545	0,110
204,50	0,545	0,096
218,50	0,455	0,096
255,50	0,364	0,096
305,50	0,273	0,096
326,00	0,273	0,082
341,00	0,273	0,068
363,50	0,182	0,068
385,50	0,091	0,068
410,00	0,091	0,055
427,00	0,091	0,041
465,50	0,091	0,027
506,50	0,000	0,027
532,50	0,000	0,014
553,00	0,000	0,000

PARTE 1: GLOBAL DE PACIENTES .

Score colonoscopia necesaria con CF.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte ($> o =$)	Sensibilidad	Especificidad
-1,0000	1,000	1,000
,5000	1,000	0,757
1,5000	0,980	0,614
2,5000	0,960	0,457
3,5000	0,840	0,386
4,5000	0,720	0,300
5,5000	0,620	0,186
6,5000	0,380	0,057
7,5000	0,260	0,043
8,5000	0,180	0,000
9,5000	0,080	0,000
10,5000	0,020	0,000
12,0000	0,000	0,000



Score colonoscopia necesaria sin CF.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte ($> o =$)	Sensibilidad	Especificidad
-1,0000	1,000	1,000
,5000	0,880	0,743
1,5000	0,780	0,514
2,5000	0,660	0,243
3,5000	0,440	0,071
4,5000	0,300	0,057
5,5000	0,220	0,014
6,5000	0,100	0,000
7,5000	0,020	0,000
9,0000	0,000	0,000

Score colonoscopia grave con CF.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
-2,0000	1,000	1,000
-,5000	1,000	0,935
,5000	1,000	0,740
1,5000	1,000	0,610
2,5000	1,000	0,532
3,5000	0,939	0,442
4,5000	0,909	0,299
5,5000	0,788	0,195
6,5000	0,727	0,143
7,5000	0,636	0,065
8,5000	0,394	0,026
9,5000	0,242	0,000
10,5000	0,182	0,000
11,5000	0,061	0,000
12,5000	0,030	0,000
14,0000	0,000	0,000



Score colonoscopia grave sin CF.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte ($> o =$)	Sensibilidad	Especificidad
-2,0000	1,000	1,000
-,5000	0,939	0,870
,5000	0,909	0,584
1,5000	0,848	0,364
2,5000	0,818	0,234
3,5000	0,727	0,130
4,5000	0,485	0,039
5,5000	0,273	0,000
6,5000	0,182	0,000
7,5000	0,061	0,000
8,5000	0,030	0,000
10,0000	0,000	0,000

PARTE 2: PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA.

CF y recurrencia postquirúrgica de la EC.

Coordenadas de la curva.

Punto de corte (> o =)	Sensibilidad	Especificidad
5,00	1,000	1,000
8,00	0,975	0,965
11,00	0,975	0,947
12,50	0,975	0,895
13,50	0,975	0,860
14,50	0,975	0,842
15,50	0,975	0,807
16,50	0,950	0,754
19,00	0,950	0,719
22,00	0,950	0,702
23,50	0,950	0,684
25,00	0,925	0,667
26,50	0,925	0,649
28,50	0,925	0,632
32,00	0,925	0,596
34,50	0,900	0,596
35,50	0,900	0,579
37,00	0,900	0,561
39,00	0,900	0,526
40,50	0,900	0,509
43,50	0,900	0,474
47,00	0,900	0,456
49,50	0,875	0,456
53,50	0,875	0,439
60,00	0,875	0,421
67,50	0,850	0,421
72,50	0,825	0,421
75,50	0,825	0,404



77,50	0,800	0,404
81,00	0,800	0,386
85,00	0,775	0,386
88,50	0,775	0,368
95,00	0,750	0,368
100,00	0,750	0,351
107,00	0,725	0,351
114,00	0,725	0,333
119,00	0,700	0,333
123,50	0,700	0,298
125,00	0,675	0,298
126,50	0,650	0,298
132,50	0,625	0,298
139,50	0,600	0,298
141,50	0,600	0,281
145,00	0,575	0,281
148,50	0,575	0,263
149,50	0,525	0,246
152,00	0,500	0,246
158,50	0,500	0,228
165,50	0,475	0,228
168,50	0,475	0,211
170,00	0,450	0,211
179,00	0,450	0,193
189,50	0,425	0,175
194,50	0,425	0,158
198,00	0,375	0,158
203,50	0,350	0,158
208,50	0,325	0,123
213,50	0,300	0,123
220,00	0,275	0,123
226,50	0,275	0,088
240,00	0,250	0,088
254,00	0,250	0,070
261,00	0,250	0,053
269,00	0,225	0,053
276,50	0,200	0,053
279,00	0,175	0,053
288,00	0,175	0,035
335,50	0,150	0,035
394,00	0,125	0,035
417,50	0,125	0,018

Papel de la calprotectina fecal como predictor de enfermedad orgánica.

429,50	0,100	0,018
468,50	0,075	0,018
519,00	0,025	0,000
539,00	0,000	0,000

