

Calprotectina fecal: utilidad en el diagnóstico diferencial de enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome intestino irritable en adultos

Natalia Covarrubias R.⁽¹⁾, Ana María Madrid S.⁽²⁾, René Rojas B.⁽²⁾, Macarena Gompertz G.⁽²⁾

⁽¹⁾Laboratorio de Gastroenterología, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

⁽²⁾Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

SUMMARY

Differentiation between inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS) can be complex as their symptoms are often similar and unspecific. Fecal biomarkers could be useful to select patients with suspected organic diseases for colonoscopy, with the aim to improve early diagnosis and to avoid unnecessary invasive studies. Fecal calprotectin (FC) is a protein found mainly in neutrophils that is released into the feces as a result of cell disruption and apoptosis. Currently, FC is a simple and non-invasive biomarker of intestinal inflammation. Inflammatory gastrointestinal disorders are associated with high levels of FC, as occurs in IBD. This review focuses on FC as a useful tool for differential diagnosis between IBS and IBD in adults.

Fecha recepción: agosto 2018 | Fecha aceptación: septiembre 2018

INTRODUCCIÓN

Un desafío frecuente en la práctica clínica es diferenciar entre un trastorno funcional digestivo de uno orgánico. Dolor abdominal, distensión y diarrea son síntomas frecuentes tanto en pacientes con patologías originadas en el eje cerebro intestino, como en pacientes con trastornos orgánicos, entre ellos las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Hasta el 40% de los pacientes con EII presentan un cuadro clínico difícil de dis-

tinguir del síndrome de intestino irritable (SII), por lo que es importante identificar precozmente a estos pacientes para evitar estudios innecesarios, retraso en el diagnóstico e iniciar el tratamiento correcto⁽¹⁾.

El SII es el trastorno de la comunicación cerebro-intestino más frecuente con una prevalencia variable entre el 5-25%. En Chile, un estudio realizado en población del Área Metropolitana reveló una prevalencia del 28,6%^(2,3). Las EII tienen una pre-

valencia, según datos europeos, en torno al 0,1-0,2% para colitis ulcerosa (CU) y al 0,05-0,1% para enfermedad de Crohn (EC) y se ha descrito un aumento de la prevalencia a nivel mundial⁽⁴⁾. En Chile no hay estudios de incidencia ni prevalencia; sin embargo, existen publicaciones que sugieren un aumento en el número de casos⁽⁵⁾.

El SII tiene un curso benigno, pero resulta molesto y doloroso y afecta en gran medida la calidad de vida del paciente. Además conlleva habitualmente a costos elevados en estudios y exámenes para el diagnóstico diferencial con otros cuadros. Para su diagnóstico se utilizan los criterios establecidos por el consenso de Roma IV, basados principalmente en síntomas, dolor abdominal y alteraciones de la defecación^(2,4). Es la patología de consulta más frecuente en Gastroenterología, llegando hasta un 25% de las consultas y alrededor de un 3% en Atención Primaria⁽⁶⁾. Por el contrario, la EII es un cuadro inflamatorio crónico del tracto gastrointestinal que comprende dos entidades: CU y EC, cuyo curso evolutivo alterna brotes de actividad inflamatoria con períodos de remisión, requiriendo en ocasiones manejo hospitalario, cirugía y terapias de alto costo⁽⁴⁾.

La sospecha clínica de una EII motiva la realización de estudios que incluyen análisis de sangre y deposiciones, estudio endoscópico e imagenológico que permiten excluir otras causas y confirmar el diagnóstico. El estudio endoscópico permite visualizar directamente la mucosa intestinal y obtener biopsias; sin embargo, es un examen invasivo que tiene riesgos y limitaciones, requiere preparación, sedación y tiene un costo elevado⁽⁷⁾.

Teniendo en cuenta la elevada demanda de consultas de Gastroenterología y estudios endoscópicos en nuestro medio, una prueba simple que permita descartar una EII sería de utilidad para los pacientes y servicios de salud, dado que permite selec-

cionar aquellos que tienen indicación de pruebas invasivas, evitando la realización de estudios innecesarios en muchos casos.

Un biomarcador adecuado debería hacer más eficiente el uso de la colonoscopia con una elevada sensibilidad para no retrasar el diagnóstico y alta especificidad para evitar exploraciones innecesarias⁽⁸⁾. Varios marcadores no invasivos se han recomendado para este propósito, entre ellos los parámetros bioquímicos de inflamación, como son la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, pero no son lo suficientemente sensibles ni específicos para diferenciar entre EII y SII, lo que conduce a un elevado número de procedimientos endoscópicos negativos^(4,9).

Los marcadores fecales cuentan con la ventaja de una mayor especificidad para inflamación intestinal respecto a los marcadores serológicos que pueden elevarse en procesos inflamatorios de cualquier origen y además de no ser invasivos, son menos costosos que los estudios endoscópicos^(10,11). Durante el proceso inflamatorio se produce un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y la infiltración de granulocitos en la mucosa, por lo que se logra detectar en las heces leucocitos y proteínas leucocitarias^(12,13). Existe una serie de marcadores fecales que permiten evaluar inflamación intestinal de manera simple, no invasiva y reproducible, de estos, la calprotectina fecal (CF) es la más utilizada, siendo una prueba fácil de realizar, económica y aceptada por los pacientes^(1,2,9).

CALPROTECTINA FECAL

La calprotectina es una proteína que se encuentra en el organismo de forma abundante y ampliamente distribuida. Es un heterodímero de unión a calcio y zinc de 36.5 kDa que pertenece a la familia S100. Se encuentra principalmente en los gránulos de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs)

donde representa el 5% de las proteínas totales y 60% de las proteínas citosólicas. También está presente, aunque en menor proporción, en monocitos, macrófagos reactivos y células epiteliales. Se ha demostrado que la calprotectina presenta propiedades bacteriostáticas y fungicidas y su síntesis aumenta durante el proceso inflamatorio, en donde los niveles plasmáticos se elevan entre 5 y 40 veces. También se encuentra presente en las heces y la concentración de CF es hasta 6 veces superior a los niveles plasmáticos. Su actividad antimicrobiana implica un secuestro del ion zinc con el subsecuente deterioro de las enzimas dependientes de Zn^{2+} e inhibición del crecimiento bacteriano. Además, tiene un papel inmunorregulador por interacción con las metaloproteinasas dependientes de zinc, responsables de la activación de citoquinas proinflamatorias como TNF (del inglés, *tumor necrosis factor*)^(4,14).

La determinación de CF tiene una buena correlación con la excreción fecal de leucocitos marcados con Indio-111, considerada como técnica de referencia para medir la actividad inflamatoria del intestino⁽¹⁵⁾. La concentración de CF se correlaciona con la infiltración de la mucosa intestinal por PMNs. La calprotectina no se secreta activamente a partir de los neutrófilos; su elevación se debe a un incremento en la permeabilidad de la mucosa que induce la migración de leucocitos PMNs y monocitos hacia la luz intestinal, donde tras realizar su actividad, mueren liberando al medio gran cantidad de calprotectina que es absorbida a medida que la materia fecal pasa a través del intestino, lo que explica la existencia de CF sin relación con los neutrófilos^(2,14,16).

Los estudios han demostrado que los niveles de CF no se ven afectados por patologías donde existe inflamación extraintestinal. La CF se encuentra elevada en pacientes con diferentes enfermedades con afectación intestinal, tanto inflamatorias (EC, CU,

colitis infecciosa, enfermedad diverticular, entre otras) como neoplásicas (cáncer colorrectal)^(17,18).

El uso regular de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede causar enteropatía en algunos individuos que influyen en la concentración de CF, por lo que es recomendable suspenderlos durante al menos dos semanas antes de tomar la muestra^(1,14,19).

Comúnmente la determinación de CF se realiza por técnica ELISA y existen varios kits comerciales disponibles en el mercado. El rango normal se considera $<50 \mu\text{g/g}$; sin embargo, hay una gran variabilidad en la población sana dependiendo de la edad de los pacientes. Los neonatos tienen niveles muy elevados de CF que van en descenso hasta los 5 años de edad (los niveles son comparables a adultos), probablemente debido a un aumento de la permeabilidad intestinal y a diferencias en la microbiota intestinal⁽¹⁷⁾.

Cuando la calprotectina se encuentra unida a calcio presenta una elevada resistencia al calor y a la degradación metabólica ejercida por enzimas bacterianas y por las propias proteasas intestinales. Además es estable en heces a temperatura ambiente durante 3 a 7 días. Estas propiedades permiten que se elimine intacta por las heces y facilitan mucho su uso en la práctica clínica como marcador bioquímico para el cribaje de inflamación intestinal^(12,16,17,19).

UTILIDAD CLÍNICA DE LA CALPROTECTINA FECAL COMO MARCADOR DIFERENCIAL ENTRE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SÍNDROME INTESTINO IRRITABLE

Múltiples estudios han evaluado la utilidad de la CF para diferenciar patología orgánica y funcional digestiva. En 2002 Tibble y cols. determinaron la CF en 602 pacientes con síntomas digestivos previo a la realización de una colonoscopia. Los niveles de

CF en todos los grupos con diagnóstico de patología orgánica fueron significativamente mayores en comparación con los de enfermedad funcional digestiva. Con valor de corte de 50 µg/g, la sensibilidad y especificidad de la CF para enfermedad orgánica fueron 89 y 79% respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 0,76 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,89⁽²⁰⁾. Licata y cols. evaluaron 346 pacientes con diarrea crónica referidos para colonoscopia y se detectaron hallazgos endoscópicos anormales en 104 pacientes (30%), de los cuales 82 pacientes tuvieron EII. Los hallazgos histológicos incluyeron 142 pacientes (41%) con inflamación. La excreción fecal de calprotectina se asoció significativamente con el hallazgo de inflamación en la endoscopia y la histología⁽²¹⁾.

En los últimos años varios estudios han investigado la utilidad de CF para discriminar entre EII y SII. Langhorst y cols., evaluaron los niveles de CF en 54 pacientes con SII; 42, con CU y 43, con EC. Todos ellos fueron evaluados posteriormente con una colonoscopia. La CF demostró una elevada precisión para discriminar EII de SII (sensibilidad del 82% y especificidad del 84%)⁽²²⁾. En otro estudio Lozoya y cols. evaluaron la utilidad de la CF para diferenciar entre enfermedades orgánicas y funcionales digestivas en 264 pacientes que presentaban signos o síntomas gastrointestinales indicativos de enfermedad orgánica. Para un valor de corte de 150 µg/g se obtuvo un valor del área bajo la curva de 0,718 para discriminar entre enfermedad orgánica y funcional y de 0,872 para discriminar entre SII y EII, lo cual corrobora el alto valor de la CF en la evaluación de pacientes con sospecha de EII y plantea que la mejor eficacia diagnóstica se consigue con un valor de corte (*cut-off*) de 150 µg/g para la discriminación entre EII y SII⁽⁴⁾.

Una revisión sistemática realizada por Waugh y cols. incluyó 7 estudios en adultos y se analizaron para diferenciar EII y SII. Encontraron una sensibilidad combinada del 93% y una especificidad del 94% a un nivel de corte de CF de 50 µg/g⁽²³⁾. Por otra parte, Von Roon y cols. analizaron 30 estudios, encontrando que la CF con umbral del 100 µg/g presenta una sensibilidad y especificidad para identificar EII de 95 y 91%, respectivamente⁽²⁴⁾.

Un metaanálisis realizado por Menees y cols., analizando los datos de 8 estudios, demostró que CF tiene la capacidad de distinguir EII de SII con una sensibilidad entre 75 y 82% y una especificidad entre 91 y 96%. Además mostró que con una CF ≤ 40 µg/g, había una probabilidad ≤1% de tener EII, evidenciando su alto VPN⁽²⁵⁾.

Por último, un metaanálisis que incluyó 6 estudios con 670 pacientes adultos, reveló que la sensibilidad y especificidad para la identificación de una EII en adultos fue del 93 y 96%, respectivamente, diferenciándolos de los pacientes con SII. Estos datos sugieren que la CF es una excelente herramienta para identificar a los pacientes que con mayor probabilidad necesitarán estudio endoscópico por sospecha de EII en población adulta. Este mismo estudio concluyó que el tamizaje mediante la medición de los niveles de CF daría como resultado una reducción del 67% en el número de adultos que requieren colonoscopia⁽²⁶⁾.

PUNTO DE CORTE Y RANGOS INTERMEDIOS DE CALPROTECTINA FECAL

Con respecto a los puntos de corte empleados, cuando se utiliza CF para identificar a pacientes que requieren una colonoscopia por sospecha de EII, considerar como punto de corte un valor de 50 µg/g, dará lugar a un gran número de procedimientos innecesarios. Se ha propuesto el rol de un

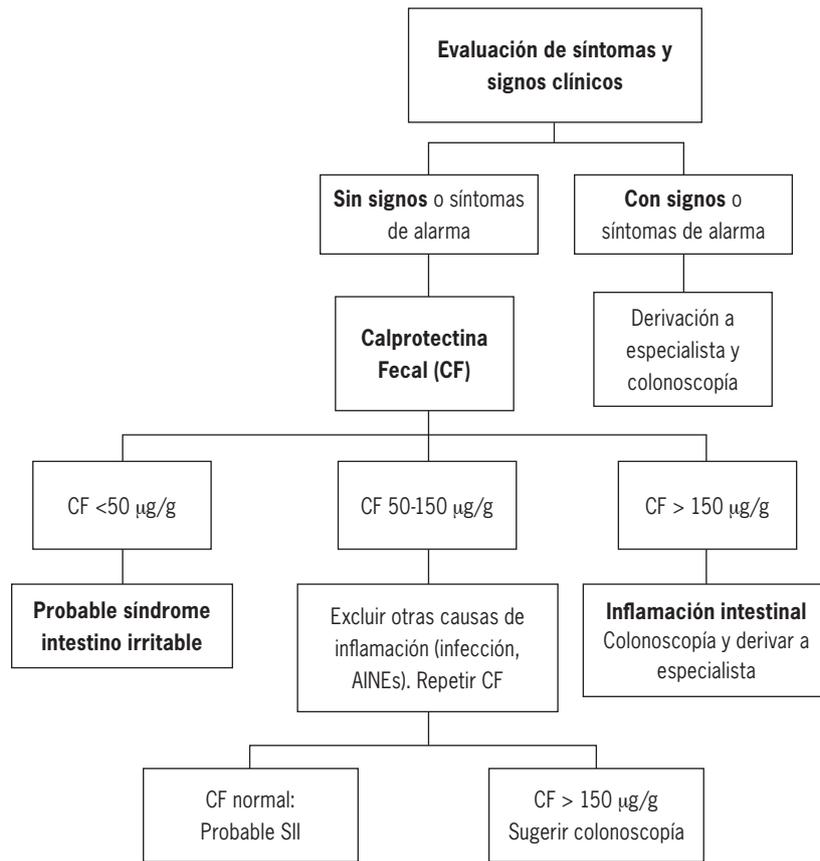


Figura 1. Algoritmo para el uso de la determinación de calprotectina fecal en el diagnóstico diferencial entre SII y EII (traducido y adaptado de D'Angelo y cols.)

rango intermedio de CF para valores que están por encima del rango de referencia, pero no son clínicamente significativos en la evaluación de una posible EII. Existe la necesidad de equilibrar sensibilidad y especificidad, por lo que varios autores sugieren como rango indeterminado valores de 50 a 150 $\mu\text{g/g}$. Un umbral más alto dará como resultado un menor número de procedimientos invasivos, pero mayor riesgo de no diagnosticar una EII. Mientras que un umbral más bajo dará como resultado un menor número de diagnósticos perdidos (aumento de la sensibilidad), pero mayor número de investigaciones innecesarias (especificidad reducida). Los autores que proponen como zona gris los valores de CF comprendidos entre 50 y 150 $\mu\text{g/g}$, recomiendan repetir la determinación a las 4-6 semanas o ante un nuevo brote de los síntomas, suponiendo

que los pacientes con EII tendrán aumento constante de CF, con lo que podría mejorar la especificidad. En resumen, valores de CF $>150 \mu\text{g/g}$ sugieren inflamación y CF $<50 \mu\text{g/g}$ orientan al diagnóstico de enfermedad funcional o ausencia de enfermedad orgánica (Figura 1)^(4,9,11,19,23).

CONCLUSIÓN

La calprotectina fecal es un buen marcador de inflamación intestinal con una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar entre EII y SII en pacientes adultos. El uso de CF como biomarcador es costo-efectivo y una herramienta de detección útil para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de requerir colonoscopia por sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.

REFERENCIAS

1. D'Angelo F, Felley C, Frossard JL. Calprotectin in daily practice: where do we stand in 2017? *Digestion* 2017;95:293-301.
2. Gompertz M, Montenegro C, Covarrubias N, Hurtado C, Madrid AM. Rol de la inflamación y medición de calprotectina fecal en síndrome de intestino irritable. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2012;23:335-9.
3. Madrid AM, Quera R, Defilippi Cl, Defilippi C, Olgún F, Larraín S *et al.* Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005;16:392.
4. Lozoya ME, de Las Heras I, Martínez M, Noguera JA, Avilés F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:125-31.
5. Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C *et al.* Inflammatory bowel disease: descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5267-75.
6. Mínguez M, Benages A. Diagnóstico del síndrome del intestino irritable. *Med Clin Monogr (Barc)* 2003;4:37-40.
7. Tavabie OD, Hughes SA, Loganayagam A. The role of faecal calprotectin in the differentiation of organic from functional bowel disorders. *Br J Gen Pract* 2014;64:595-6.
8. Rodríguez-Moranta F. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:60-8.
9. Brookes MJ, Whitehead S, Gaya DR, Hawthorne AB. Practical guidance on the use of faecal calprotectin. *Frontline Gastroenterol* 2018;9:87-91.
10. Van de Logt F, Day AS. S100A12: a noninvasive marker of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2013;14:62-7.
11. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE guideline 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/dg11>
12. Rodríguez-Moranta F1, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. Faecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:400-6.
13. Annaházi A, Molnár T, Farkas K, Rosztóczy A, Izbéki F, Gecse K *et al.* Faecal MMP-9: a new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:316-20.
14. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:474-83.
15. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:841-5.
16. Judd T, Day A, Lemberg D, Turner D, Leach T. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Gastroen Hepatol* 2011;26:1493-9.
17. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009;41:56-66.
18. Bonnín A, Vila M, Rosell A. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:689-93.
19. Ministro P, Martins D. Faecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when

- and why? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:317-28.
20. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002;123:450–60.
 21. 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. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:504-8.
 22. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162-9.
 23. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R *et al.* Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and noninflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17:xv–xix,1–211.
 24. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP *et al.* Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803–13.
 25. 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. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444–54.
 26. 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;341:3369.

CORRESPONDENCIA

TM Natalia Covarrubias Ruz
Sección de Gastroenterología,
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8348
E-mail: ncovarrubias@hcuch.cl

