

## TRABAJOS ORIGINALES

# Calprotectina fecal como predictor de lesiones inflamatorias en intestino delgado diagnosticadas con cápsula endoscópica

Juan Egea Valenzuela, Fernando Alberca de las Parras y Fernando Carballo Álvarez

Unidad de Endoscopia Digestiva. Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia

## RESUMEN

**Introducción:** los niveles de calprotectina en heces son proporcionales a la actividad neutrofilica en la luz intestinal, convirtiéndola en un marcador inflamatorio enteral útil. Se ha extendido su uso como predictor de patología colónica, pero hay escasa evidencia en cuanto a su utilidad en lesiones de intestino delgado.

**Objetivo:** comprobar la capacidad de la calprotectina fecal para detectar lesiones en intestino delgado.

**Material y métodos:** se ha recogido datos retrospectivamente de 71 pacientes sometidos a estudios de cápsula de intestino delgado por sospecha de enfermedad inflamatoria. Todos se habían sometido a una determinación de calprotectina fecal y a una colonoscopia normal. Hemos estratificado en grupos: A, CPF < 50 µg/g; B, CPF: 50-100 µg/g; C, CPF > 100 µg/g, analizando en la cápsula las lesiones sugestivas de enfermedad inflamatoria.

**Resultados:** la proporción de pacientes con lesiones significativas fue 1 de 10 (10%) en el grupo A, 6 de 24 (25%) en el grupo B, y 21 de 34 (62%) en el grupo C. Tomando un valor mayor de 50 µg/g como patológico, la calprotectina fecal tiene una S: 96%, E: 23%, VPN: 90% y VPP: 56%. Tomando 100 µg/g como referencia estos valores son S: 75%, E: 67%, VPN: 79% y VPP: 62%.

**Conclusiones:** la calprotectina fecal es sensible pero inespecifica para predecir qué pacientes presentarán lesiones en intestino delgado tras una colonoscopia normal. En la práctica clínica es más útil establecer en 100 µg/g el límite para indicar un estudio de cápsula endoscópica.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn. Cápsula endoscópica. Calprotectina.

## INTRODUCCIÓN

La calprotectina es una proteína fijadora de zinc y calcio que se encuentra ampliamente distribuida en el organismo. Está presente fundamentalmente en los neutrófilos y también en los monocitos, representando aproximadamente un 5% del contenido total proteico de estas células y un 60%

del contenido total presente en su citosol. Con propiedades bactericidas y fungicidas sus niveles se elevan en plasma de forma significativa en procesos infecciosos e inflamatorios. También se encuentra presente en las heces, siendo la concentración de calprotectina fecal (CPF) muy superior a sus niveles en sangre (1).

Los niveles de calprotectina pueden medirse en diferentes líquidos biológicos, muestras tisulares, heces... representando un marcador potencialmente muy relevante de la actividad neutrofilica en los mismos. En el caso concreto de la CPF se ha propuesto su uso como marcador de inflamación intestinal y de lesiones neoplásicas ya que su presencia en las heces es directamente proporcional a la actividad de los neutrófilos en la luz enteral (1,2).

Hay evidencia consistente en cuanto a la utilidad de la CPF en la patología colónica, considerándose un factor que puede determinar la necesidad de que un paciente sintomático precise someterse o no a una endoscopia baja. En múltiples trabajos se propone el uso de las determinaciones de CPF para diferenciar la patología orgánica de la funcional y así seleccionar a los pacientes que más se pueden beneficiar de someterse a una colonoscopia (3-5). No obstante, es mucho menor y más contradictoria la evidencia en cuanto a la relación entre niveles de CPF y patología de intestino delgado, no pudiéndose extender esa recomendación en cuanto a la indicación de estudios endoscópicos a estos tramos del tracto digestivo. Por ello hemos analizado nuestra experiencia para comprobar la capacidad de la CPF para predecir estudios de intestino delgado patológicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha recogido de nuestra base de datos de pacientes sometidos a estudios de cápsula endoscópica (CE) de intestino delgado todos aquellos en los que la indicación fue dolor abdominal, diarrea crónica o sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y en los que se había hecho una determinación de calprotectina fecal (CPF)

Recibido: 16-12-2014

Aceptado: 27-01-2015

Correspondencia: Juan Egea Valenzuela. Unidad de Endoscopia Digestiva. Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia  
e-mail: juanegeavalenzuela@gmail.com

Egea Valenzuela J, Alberca de las Parras F, Carballo Álvarez F. Calprotectina fecal como predictor de lesiones inflamatorias en intestino delgado diagnosticadas con cápsula endoscópica. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:211-215.

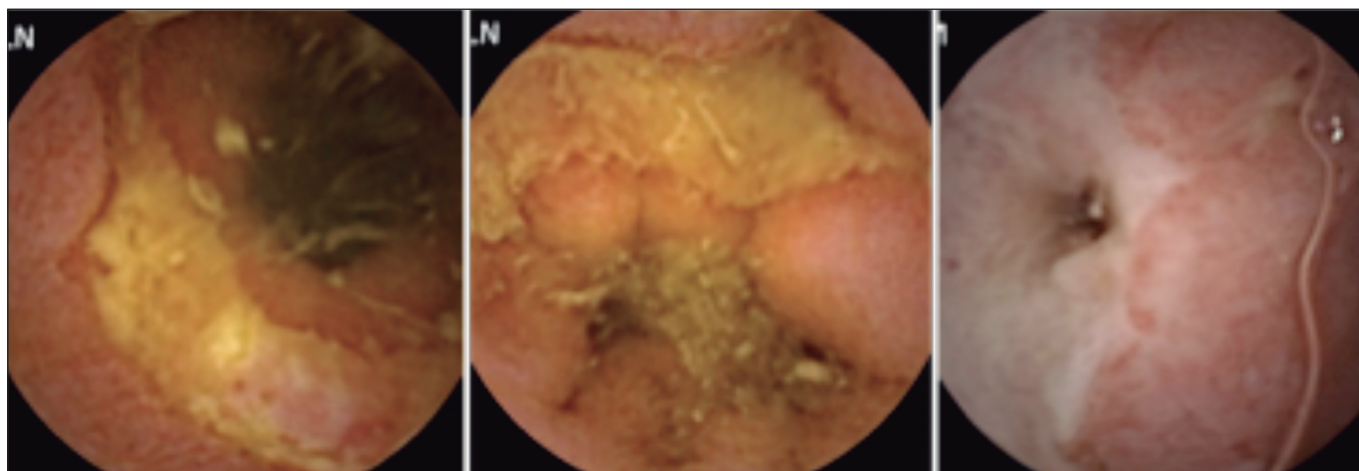


Fig. 1. Lesiones observadas en los estudios de cápsula endoscópica y compatibles con enfermedad de Crohn de intestino delgado.

como parte del estudio. En nuestro centro la CPF se mide forma automatizada por técnicas de enzimoanálisis (sensibilidad estimada del 95%), quedando establecido el límite de normalidad por debajo de 50  $\mu\text{g/g}$ , y considerándose de dudoso significado clínico los resultados entre 50-100  $\mu\text{g/g}$ . En todos los casos se había realizado previamente un estudio endoscópico convencional que había sido negativo. Se excluyó a aquellos individuos que habían tomado antiinflamatorios no esteroideos en las seis semanas previas a la realización del estudio de CE.

Se trata de un total de 71 pacientes (22% del total de nuestra base de datos) a lo largo de 21 meses. Hay un total de 46 mujeres (65%) y 25 varones (35%), con una edad media de 46 años (16-78 años). En lo referente a los estudios endoscópicos previos, en el 100% de los casos se había completado una colonoscopia sin hallazgos; en sólo 19 pacientes (26%) se había hecho además una ileoscopia, igualmente sin hallazgos significativos; y en 18 de estos pacientes (25%) también se había llevado a cabo una gastroscopia.

En 7 pacientes se sentó una alta sospecha de estenosis de intestino delgado por presentar síntomas obstructivos o imágenes radiológicas sugestivas. En todos ellos se realizó previamente una prueba de permeabilidad intestinal con cápsula *Patency*. En 3 pacientes se contraindicó la CE por haber quedado retenida la *Patency*, quedando por tanto excluidos de este registro. En los 4 pacientes restantes, en los que la *Patency* fue excretada con normalidad, se realizó el estudio de CE sin incidencias en ningún caso.

El tiempo medio transcurrido desde la determinación de CPF y la realización del estudio de CE fue de 81 días, habiéndose hecho más de una determinación de CPF en 16 pacientes. En estos se ha tenido en cuenta el valor de CPF más cercano al estudio de CE.

Los estudios de CE han sido revisados e informados por dos endoscopistas con experiencia en esta técnica. Estos endoscopistas conocían a la hora de hacer lectura de los estudios los datos clínicos de los pacientes, incluyendo el resultado del estudio endoscópico convencional previo y los valores analíticos entre los que se encontraba la CPF. El diagnóstico de enfermedad de Crohn (EC) de intestino delgado se ha basado en la observación de edema y eritema vellositario, denudación de la mucosa, aftas o ulceraciones y estenosis (Fig. 1). En los casos en que se ha observado alteraciones en el estudio de CE, tal como solemos hacer en la práctica habitual en nuestra unidad, se ha aplicado el score de Lewis (SL) para estimar

la severidad de la afectación según las recomendaciones de Gralnek y cols.: SL < 135, normal; SL: 135-790, afectación moderada; SL > 790, afectación severa de la mucosa (6).

En cuanto a los hallazgos observados en las exploraciones de CE estas se han clasificado a su vez en tres grupos: estudios normales, estudios con hallazgos no significativos y estudios con hallazgos significativos y con alta probabilidad para enfermedad inflamatoria. En el grupo de los no significativos se han incluido pequeñas lesiones, en la mayoría de los casos mínimas erosiones mucosas aisladas, zonas limitadas con leve edema o eritema, lesiones de tipo vascular o linfangiectasias... en definitiva, lesiones no relacionadas con la EII o poco significativas e insuficientes para establecer un diagnóstico de EC. A la hora de realizar los cálculos estadísticos estos estudios con lesiones no significativas se han incluido en el mismo grupo que los estudios considerados normales.

## RESULTADOS

Los 68 pacientes en los que se llevó a cabo el estudio de CE han sido estratificados según los niveles de CPF que presentaban. La CPF fue menor de 50  $\mu\text{g/g}$  en 10 casos (grupo A), en 24 pacientes los niveles de CPF estaban entre 50-100  $\mu\text{g/g}$  (grupo B) y en los restantes 34 los niveles de CPF fueron superiores a 100  $\mu\text{g/g}$  (grupo C) (Tabla I).

En el grupo A sólo 1 de los 10 pacientes presentó un estudio patológico compatible con EC. En el grupo B, 6 de los 24 pacientes (25%) presentaron lesiones significativas en su estudio de CE. Uno de estos pacientes no fue

Tabla I. Grupos según estratificación por niveles de CPF

	n	% EC
Grupo A (CPF < 50 $\mu\text{g/g}$ )	10	10%
Grupo B (CPF: 50-100 $\mu\text{g/g}$ )	24	25%
Grupo C (CPF > 100 $\mu\text{g/g}$ )	34	62%

n: número total de pacientes en cada grupo; % EC: porcentaje de pacientes con hallazgos compatibles con enfermedad de Crohn.

diagnosticado de EC sino que fue una mujer que había recibido radioterapia por un tumor de origen ginecológico y presentaba hallazgos compatibles con una enteritis rábrica severa. De los restantes 18, 12 tuvieron estudios normales y 6 estudios con lesiones no significativas. En el grupo C, hubo 21 estudios (62%) compatibles con EC de intestino delgado de un total de 34 pacientes. De entre los restantes, 8 estudios fueron informados como normales y 5 con lesiones no significativas. Cabe destacar que en este grupo la mayoría de los pacientes (26 de 34) presentaban cifras de CPF entre 100 y 200 µg/g. De los 8 individuos con CPF > 200 µg/g, 6 presentaron lesiones significativas (75%). De los 2 restantes llama la atención que uno presentó repetidamente cifras de CPF por encima de 500 µg/g, pero tanto una segunda colonoscopia con toma de biopsias como diferentes estudios radiológicos posteriores no alcanzaron ningún diagnóstico concluyente.

Si se toma como punto de corte un valor de CPF: 50 µg/g, en nuestra serie encontramos que habría 58 pacientes con valores patológicos de la misma. De entre estos solo 27 (46%) presentaron lesiones significativas, siendo 31 estudios considerados normales o no significativos (20 y 11 respectivamente). Asimismo, tenemos 10 pacientes con valores de CPF dentro de los rangos de normalidad, de entre los cuales hubo 1 diagnóstico de enfermedad de Crohn de intestino delgado. A tenor de estos resultados y con este punto de referencia de CPF, esta tiene una sensibilidad (S): 96%, especificidad (E): 23%, valor predictivo negativo (VPN): 90% y valor predictivo positivo (VPP): 56% (Tabla II).

Si tomamos CPF: 100 µg/g como nivel de referencia, en nuestra serie habría 34 pacientes con valores elevados de CPF. De entre estos, 21 (62%) fueron diagnosticados de enfermedad de Crohn, siendo los restantes 13 estudios informados como normales o con lesiones no significativas (8 y 5 respectivamente). De entre los 34 pacientes con CPF dentro de los rangos normales solamente 7 presentaron lesiones significativas (20%), siendo 27 (79%) normales o no significativas (21 y 6 pacientes respectivamente). Con estos datos se obtiene una S: 75%, E: 67%, VPN: 79% y VPP: 62% (Tabla II).

En la práctica clínica habitual de nuestra unidad es costumbre establecer la significación y la severidad de las lesiones observadas en los estudios de cápsula de intestino delgado basándonos en el Score de Lewis. En la figura 2 se recoge a modo de gráfica de dispersión la relación entre

los valores de CPF de los pacientes y las puntuaciones de esta escala de cada uno de los estudios.

Como ya ha sido indicado todos los pacientes incluidos en el estudio se habían sometido previamente a una colonoscopia. A pesar de tratarse de pacientes en estudio por una posible EII sólo en 19 casos hubo constancia de que se hubiera hecho una ileoscopia, siendo esta normal en todos ellos. Entre estos pacientes hubo 11 casos incluidos en el grupo B, de entre los cuales sólo 2 presentaron lesiones significativas. Los 8 restantes se incluyeron en el grupo C, con 5 pacientes con lesiones compatibles con EC.

En los restantes 52 pacientes no se hizo ileoscopia o no se constató en el informe de la colonoscopia. Entre estos pacientes estaban los 3 que presentaron retención de la cápsula *Patency* y que no se sometieron al estudio de CE. De los 49 restantes hubo 10 individuos en el grupo A, entre los que hubo un caso de EC; 13 incluidos en el grupo B, con 4 estudios con lesiones significativas; y 26 pacientes en el grupo C, donde encontramos 16 CE con hallazgos compatibles con EC.

En conjunto, 7 de los 19 pacientes con ileoscopia normal (37%) presentaron lesiones compatibles con EC de intestino delgado en el estudio de CE posterior. Veintiún pacientes de los 49 en los que no se había hecho ileoscopia (42%) presentaron estudios sugestivos de EII de intestino delgado. No parece, en definitiva, que haya una diferencia entre el riesgo de presentar lesiones en intestino delgado entre los pacientes con ileoscopia normal y aquellos en los que no se realizó y por tanto se desconoce el estado del íleon terminal.

En los estudios de CE se observó que algunos pacientes presentaban estenosis en relación con lesiones ulceradas, pero estas fueron superadas por la cápsula sin problemas en la mayoría de los casos. No obstante, se ha registrado dos retenciones de la CE en pacientes con estenosis de intestino delgado que no habían presentado previamente

Tabla II. Rentabilidad diagnóstica de la CPF

	n	% EC	S	E	VPN	VPP
CPF > 50 µg/g	58	46%	96%	23%	90%	56%
CPF > 100 µg/g	34	62%	75%	67%	79%	62%

n: número total de pacientes en cada grupo; % EC: porcentaje de pacientes con hallazgos compatibles con enfermedad de Crohn; S: sensibilidad; E: especificidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

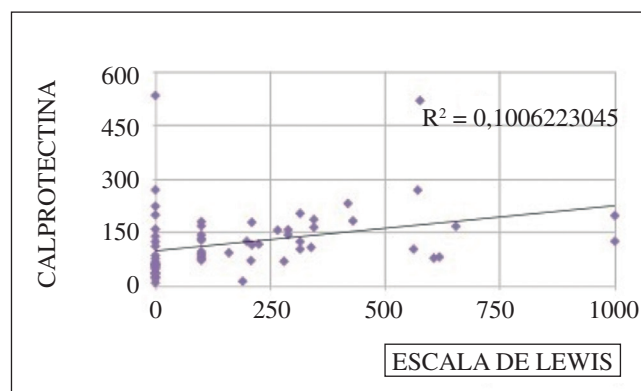


Fig. 2. Gráfica de dispersión mostrando la relación entre las cifras de calprotectina fecal y los valores obtenidos en la escala de Lewis. A los estudios de cápsula normales se les ha asignado un valor 0 en la escala de Lewis. A los estudios de cápsula con hallazgos inespecíficos se les ha asignado un valor 135 en la escala de Lewis. Hay dos pacientes con valores de la escala de Lewis por encima de 1000, a los que se les ha asignado este valor.

síntomas que hicieran sospechar este extremo y en los que, por tanto, no se había hecho la prueba de permeabilidad con *Patency*. En ambos casos se trataba de pacientes con estenosis múltiples y complejas que requirieron cirugía programada, aunque la retención de la cápsula no empeoró sus síntomas ni condicionó el momento de la intervención.

## DISCUSIÓN

La CPF se ha convertido en un parámetro analítico muy extendido en la consulta de gastroenterología general y en las consultas monográficas de EII. Su uso se ha generalizado tanto en pacientes con sospecha de EII, como en el seguimiento de aquellos ya diagnosticados. En el primer caso se ha propuesto su utilización como elemento discriminador de aquellos individuos en los que es más probable encontrar lesiones inflamatorias en el transcurso de una colonoscopia, y así distinguir entre pacientes con alta sospecha de EII y los que probablemente presentarán patología funcional (3-5,7). Su uso está aceptado también en la edad pediátrica, aunque algunos trabajos indican que la CPF es más precisa en la edad adulta (7-9).

Aunque en este campo su utilización no está tan extendida, también se ha propuesto en algunos trabajos como marcador fecal en el cribado de cáncer colorrectal, especialmente entre familiares de pacientes afectados (10). No obstante, presenta la limitación de ser muy eficiente para predecir la presencia de una neoplasia pero no la de adenomas, por lo que su uso no se recomienda para el cribado en la población general (11).

En cuanto al seguimiento de pacientes con EII la CPF también ha demostrado su utilidad para predecir la respuesta a los diferentes tratamientos y la curación mucosa, ya que sus niveles parecen estar en relación con la actividad inflamatoria en el colon y también se pueden relacionar con los hallazgos endoscópicos, según indican algunos autores (12,13).

En los casos en que se sospecha una EII y en los que se ha realizado una colonoscopia que ha resultado normal, cuando el paciente presenta valores elevados de CPF, parece natural orientar el diagnóstico hacia un proceso inflamatorio de intestino delgado. En la práctica clínica se ha ido generalizando la indicación de estudios de CE en estos casos aunque la evidencia que existe en cuanto a la relación de los niveles de CPF con la patología en intestino delgado es mucho más escasa que en el colon, y contradictoria en algunos casos. En una serie de pacientes que se someten a un estudio radiológico baritado de intestino delgado por sospecha de EC se concluye que los niveles de CPF son mejores que la velocidad de sedimentación globular y que la proteína C reactiva para discriminar qué pacientes tienen mayor probabilidad de presentar lesiones inflamatorias (14). En lo referente a estudios endoscópicos hay en la literatura unas pocas series de casos relacionando los niveles de CPF con hallazgos en endoscopia de

intestino delgado, concretamente en estudios de CE. Se trata de estudios con diferente metodología, en algunos aspectos poco comparables y con resultados dispares. En una de ellas se concluye que ciertos marcadores fecales, entre ellos la CPF, son poco útiles para predecir la presencia de lesiones inflamatorias de intestino delgado, aunque sí son muy eficaces para predecir patología colónica (15). Por otra parte, en otras series se informa que la CPF sí puede ser un parámetro eficaz para decidir qué pacientes han de someterse a un estudio de intestino delgado. En concreto en uno de ellos se informa que la CPF es útil para decidir qué pacientes deben someterse a un estudio de CE tras un estudio endoscópico bidireccional negativo (16). En este trabajo, además, se señala que la CPF es especialmente significativa cuando se toman como punto de corte unos valores altos de la misma, sugiriendo que no debe someterse a estudios de CE a pacientes con CPF < 100 µg/g y que entre aquellos con CPF > 200 µg/g se obtiene un mayor rendimiento diagnóstico de la CE. Un último trabajo relaciona los niveles de CPF y de proteína C reactiva con los hallazgos en estudios de CE en 30 pacientes diagnosticados de EC (17). En este se concluye que hay una buena correlación entre los niveles de CPF y otros marcadores de inflamación y las lesiones inflamatorias observadas en los estudios de CE, y que en el caso de la CPF esta correlación es positiva tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como en el seguimiento de la misma.

Los resultados de nuestra serie son congruentes con los de estas dos últimas referidas (16,17). Nuestra conclusión es que la CPF tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo muy buenos, aunque una especificidad y un valor predictivo positivo muy bajos cuando se toma un punto de corte en 50 µg/g, que es el valor que suelen dar como referencia la mayoría de laboratorios. Si cambiamos este punto de corte a 100 µg/g, la sensibilidad y valor predictivo negativo descienden (aunque siguen siendo buenos) y mejoran de forma importante la especificidad y el valor predictivo positivo. En términos prácticos y trasladando estos resultados a la actividad clínica habitual, entendemos que es mucho más rentable indicar estudios de CE de intestino delgado en pacientes con sospecha de EC y estudio endoscópico convencional previo negativo si el paciente presenta CPF > 100 µg/g. Si los valores de esta se mueven entre 50 y 100 µg/g, la indicación de un estudio de CE debe sustentarse además en una alta sospecha clínica y otros datos analíticos que soporten esta sospecha, ya que en este grupo la rentabilidad diagnóstica es mucho menor. En pacientes con valores de CPF < 50 µg/g, como norma general, no estaría indicado llevar a cabo un estudio de CE de intestino delgado.

En cualquier caso, la evidencia disponible en este tema sigue siendo escasa. Se hace necesaria la realización de más estudios en este sentido y de trabajos que relacionen además diferentes marcadores de inflamación, de modo que se pueda determinar de forma más precisa los facto-



res asociados a una mayor rentabilidad en los estudios de CE ante un paciente con síntomas compatibles con EII de intestino delgado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodrigo L. Calprotectina Fecal. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:683-8.
2. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, et al. Faecal Calprotectin: A marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;12:841-5.
3. Bonnin Tomas A, Vila Vidal M, Rosell Camps A. Fecal calprotectin as a biomarker to distinguish between organic and functional gastrointestinal disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:689-93.
4. García-Sánchez MV, González R, Iglesias-Flores E, et al. Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal para predecir una colonoscopia patológica. *Med Clin (Barc)* 2006;127:41-6.
5. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: Comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP and IBD antibodies. *Inflam Bowel Dis* 2008;14:32-9.
6. Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosa inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:146-54.
7. Rodríguez-Moranta F, Lobato T, Rodríguez-Alonso L, et al. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:400-6.
8. van Rhee PF, Van de Vijver E, Filder V. Fecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
9. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin: Validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:14-22.
10. Kristinsson J, Nygaard K, Aadland E, et al. Screening for first degree relatives of patients operated for colorectal cancer: Evaluation of fecal calprotectin vs. Hemoccult II. *Digestion* 2001;64:104-10.
11. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-13.
12. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: A predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1017-20.
13. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflam Bowel Dis* 2008;14:40-6.
14. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:615-21.
15. Sipponen T, Haapamaki J, Savilahti E, et al. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:778-84.
16. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, et al. Fecal calprotectin: A selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scan J Gastroenterol* 2011;46:561-6.
17. Höög CM, Bark LÅ, Broström O, et al. Capsule endoscopic findings correlate with fecal calprotectin and C-reactive protein in patients with suspected small bowel Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1084-90.