



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Evaluación de la Calprotectina fecal en la detección
de la actividad de la Enfermedad Inflamatoria
Intestinal del colon

D^a Urszula Ewa Gajownik

2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Ana María García Albert, Profesora asociada de Universidad del Área del Medicina Interna en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Evaluación de la calprotectina fecal en la detección de la actividad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal del colon", realizada por D^a. Urszula Ewa Gajownik, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de septiembre de 2017

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ana María García Albert'.

Mod:T-20

A mi familia.

Vive como si fueras a morir mañana.
Aprende como si fueras a vivir siempre.

Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTOS

Parece que fue ayer cuando empecé la gran aventura de realizar este proyecto. Aún recuerdo las infinitas horas que he pasado escribiendo frente al ordenador, recogiendo datos y recopilando bibliografía con la esperanza de poner el punto final a este trabajo. No podría escribir esta tesis sin ayuda de mucha gente y no podría tener esa sensación de triunfo al presentarla sin el esfuerzo de mi familia.

En primer lugar me gustaría decir que todo este trabajo sería imposible sin la ayuda y el apoyo de la Dra. Ana María García Albert. No podría contar con mejor directora de tesis y mejor ejemplo de profesionalidad durante mis años de residencia. Quiero también agradecer el trabajo de mi tutor, el Dr. Fernando Luis Carballo Álvarez, ya que sin su esfuerzo no podría estar defendiendo hoy este trabajo.

Quiero dar las gracias también a todo el equipo de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, el cuál ha sido mi casa durante más de cuatro años de residencia. Sobre todo a mi tutor y jefe D. Juan José Martínez Crespo, y a mis adjuntos: Isabel Nicolás de Prado, Esperanza Egea Simón, Francisco Javier Rodríguez Gil, Rosa Gómez Espín. Y por supuesto a mis compañeros residentes, que ya son adjuntos: Daniel García Belmonte, Carmen María Marín Bernabé, Blanca Gallego Pérez, Rocío García Paredes y María Gómez Lozano.

Por último y precisamente más importante, quiero dar las gracias a mi familia. A mi marido, José Luis, que ha sido la piedra angular en este proyecto con su apoyo y amor incondicional, sus horas de asesoramiento, ayuda y paciencia. A mis hijos, Martín y Mateo, porque han sido la motivación y el motor que me ha impulsado a no cesar en el empeño de elaboración de este trabajo. A mis padres, Bożena y Tadeusz, por su ejemplo, por la confianza depositada en mí y por la educación que me han dado. Gracias al apoyo constante de todas estas personas y al cariño recibido por su parte, hoy puedo poner punto final a esta tesis.

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal agrupa a un conjunto de patologías de evolución crónica y recurrente. Se desconoce la etiología de esta entidad, y su diagnóstico se basa en la recopilación de datos bioquímicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Sus dos formas clínicas principales son la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn. La monitorización y detección del grado de inflamación intestinal en estas patologías es clave para el diagnóstico y seguimiento de la EII. Existen índices de actividad que pretenden cuantificar la actividad inflamatoria y evaluar la respuesta clínica o endoscópica en diversas estrategias del tratamiento existentes para esta enfermedad. Hay que tener en cuenta que ningún parámetro clínico, bioquímico o endoscópico refleja con exactitud la medición de actividad en la EII y que tampoco se ha estandarizado un índice de aplicación universal, lo que complica la comparación de estudios, lo que dificulta su validez.

Los biomarcadores fecales, tales como la calprotectina fecal, son un método no invasivo que se puede utilizar para facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento a seguir y nos aportan la información sobre el curso de la enfermedad. La calprotectina fecal ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la EII, ya que se relaciona con la actividad de la enfermedad de la mucosa y puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento o la recaída. Con la creciente evidencia científica que apoya su uso en la última década, este biomarcador fecal ha supuesto un cambio significativo en la toma de decisiones en la EII, aunque todavía existen muchos interrogantes entorno a su uso en la práctica clínica.

En este estudio nos hemos propuesto evaluar la utilidad de la monitorización de la calprotectina en los pacientes con EII con el objetivo de medir la actividad inflamatoria y así facilitar una toma rápida de decisiones en nuestra práctica clínica.

Se ha realizado un estudio de cohortes, incluyendo 57 pacientes diagnosticados de CU y EC de afectación colónica/ ileo-colónica, a los cuáles durante su seguimiento se les sometió a una colonoscopia junto con la medición del nivel de calprotectina fecal con dos métodos diferentes según la fecha de extracción de la muestra, también se han recogido datos clínicos y analíticos de cada paciente. Después se realizó un análisis

estadístico correlacionando los niveles de la CPF y la actividad endoscópica, comparando los dos métodos de medición de la CPF.

En nuestro estudio hemos demostrado que la CPF ha resultado ser un buen marcador para predecir la actividad inflamatoria a nivel del colon en pacientes con EII. Hemos comprobado que los niveles de la CPF se correlacionan muy estrechamente con la actividad endoscópica (Mayo>0, SES-CD>2, n=39), evidenciando una sensibilidad del 92.9% y una especificidad del 72.7% (curva ROC 0.89, p<.001). También hemos observado que el método Bühlmann de medición de la calprotectina fecal obtiene mejores resultados en la predicción de la actividad endoscópica en la EII, que el método EliaTM.

Abstract

Inflammatory Bowel Disease includes pathologies that have a chronic and recurrent course and includes two main forms: ulcerative colitis and Crohn's disease. The etiology of this entity is unknown and its diagnosis is based on the collection of biochemical, radiological, endoscopic and histological data. The monitoring and detection of the degree of intestinal inflammation of these diseases is currently key in the diagnosis and follow-up of IBD. There are activity indexes that aim to quantify the inflammatory activity of these entities and to evaluate the clinical or endoscopic response to the various treatment strategies. It should be taken into account that no clinical, biochemical or endoscopic parameters accurately reflect the measurement of activity in IBD and that a universal application index has not been standardized either, which complicates the comparison of studies and compromises their validity.

Fecal biomarkers, such as fecal calprotectin, are a non-invasive method that can be used to facilitate decision-making about the treatment to be followed and provide us with information about the course of the disease. Fecal calprotectin has been shown to be useful in the diagnosis of IBD, correlates with the activity of mucosal disease and may help predict response to treatment or relapse. With increasing scientific evidence supporting its use in the last decade, this fecal biomarker has significantly changed decision making in IBD. But there are still many questions about its use in clinical practice.

In this study we have proposed to evaluate the usefulness of monitoring of calprotectin in patients with IBD to measure inflammatory activity and thus facilitate rapid decision making. A cohort study was therefore designed, including 57 patients with UC and CD of colonic / ileo-colonic location who, during follow-up, underwent a colonoscopy together with a fecal calprotectin level measurement (with two different methods according to the date of extraction of the sample), clinical and analytical data of each patient were also collected. After that, a statistical study was carried out correlating fecal calprotectin levels and endoscopic activity and comparing two methods of the fecal calprotectin measurement.

With our study we have shown that fecal calprotectin is a good marker for predicting inflammatory activity at the colon level in patients with IBD. It has been observed that fecal calprotectin levels correlate very closely with endoscopic activity (May > 0, SES-CD > 2, n = 39), showing a sensitivity of 92.9% and specificity of 72.7% (ROC curve 0.89, p < .001). It has also been shown that the Bühlmann method of measuring fecal calprotectin has better results in the prediction of endoscopic activity in Inflammatory Bowel Disease than the Elia™ method.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN Y MARCO CONCEPTUAL	21
1. GENERALIDADES DE LA EII.....	22
1.1 Definición	22
1.2 Epidemiología.....	24
1.3 Factores de riesgo	24
1.4 Etiopatogenia	27
1.5 Manifestaciones clínicas de la EII.....	28
1.5.1 Colitis Ulcerosa	28
1.5.2 Enfermedad de Crohn	29
1.6 Criterios diagnósticos de la EII	30
1.6.1 Colitis ulcerosa	30
1.6.2 Enfermedad de Crohn	30
1.7 Valoración de la actividad inflamatoria y gravedad clínica.....	32
1.8 Tratamiento médico y farmacológico de la EII.....	37
2. GENERALIDADES SOBRE EL USO DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN EII.....	40
2.1 Tipos de marcadores de actividad inflamatoria.....	40
2.2 Calprotectina y lactoferrina fecal.....	42
2.3 Correlación entre marcadores biológicos y actividad inflamatoria en la EII.....	43
2.4 Utilidad de los marcadores biológicos en la predicción de la recidiva	44
2.5 Importancia de los marcadores biológicos en la monitorización de la respuesta al tratamiento en la EII.....	46
3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	46
3.1 Calprotectina fecal	47
3.2 Métodos de medición de la calprotectina fecal.....	49
3.3 Valor de corte para CPF en la EII	50
3.4 Interferencias en los resultados de la CPF	50
3.5 Utilidad de la calprotectina fecal en EII.....	51
II. JUSTIFICACIÓN	59
III. OBJETIVOS	63
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	65
1. Diseño del estudio y selección de pacientes.....	66
2. Variables a estudiar	67

2.1 Demográficas.....	67
2.2. Datos de la EII.....	67
2.3 Datos de la actividad clínica	68
2.4 Variables analíticas.....	69
2.5 Calprotectina fecal	70
2.6 Variables endoscópicas	70
3. Análisis y tratamiento de los datos	72
V. RESULTADOS.....	74
A. COLITIS ULCEROSA	75
B. ENFERMEDAD DE CROHN.....	98
C. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	112
VI. DISCUSIÓN.....	117
1. Diferencias entre diferentes métodos de medición de la calprotectina fecal.....	118
2. Calprotectina fecal como marcador analítico de la actividad endoscopia en EII.....	120
3. Otros marcadores biológicos y su utilidad para predecir la actividad endoscópica	123
4. Relación de los niveles de la calprotectina fecal con índices clínico-analíticos	124
VII. CONCLUSIONES	126
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	128
IX. ANEXOS.....	148

LISTADO DE ABREVIATURAS

AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos
ASCA	Anticuerpos anti-Saccaromyces cerevisiae
ASGE	Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva (American Society of Gastrointestinal Endoscopy)
CCR	Cáncer colorrectal
CDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (Crohn's disease activity index)
CI	Colitis Indeterminada / Colitis Inclasificable
CM	Curación mucosa
CPF	Calprotectina Fecal
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CU	Colitis Ulcerosa
EC	Enfermedad de Crohn
ECCO	Organización Europea para la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (European Crohn's and Colitis Organisation)
EDB	Endoscopia Digestiva Baja / Rectocolonoscopia
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ESGE	Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)
Fig.	Figura
Hb	Hemoglobina
HBI	Índice de Harvey-Branshaw (Harvey-Branshaw index)
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
MW	Mann-Whitney
PCR	Proteína C Reactiva

SII	Síndrome del intestino irritable
VD	Variable dependiente
VI	Variable independiente
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
ρ	Coefficiente de correlación de Spearman

I. INTRODUCCIÓN Y MARCO CONCEPTUAL

1. GENERALIDADES DE LA EII

1.1 Definición

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un grupo de afecciones inflamatorias intestinales, que cursan de forma crónica y son idiopáticas, incluyendo muchas variedades y presentaciones clínicas. Se caracterizan por un curso crónico, alternando los periodos de inactividad (fase de remisión) con periodos de actividad de diferente intensidad (fase de brote). La enfermedad inflamatoria intestinal incluye a tres entidades: la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada, que pueden diagnosticarse mediante pruebas endoscópicas, histología y pruebas radiológicas (1). La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn tienen rasgos clínico-patológicos que se superponen, pero existen una serie de características claramente diferenciables (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias entre CU y EC

Variable	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Extensión	Colónica, Afectación de recto	Cualquier tramo de tubo digestivo
Afectación	Continua Simétrica	Segmentaria Asimétrica
Histología	Afectación mucosa Engrosamiento capa muscular Abscesos en criptas Lesiones continuas	Afectación transmural Afectación de grasa mesenterica Granulomas Lesiones discontinuas
Comportamiento	Rara enfermedad perianal Raros abscesos No habitual estenosis, ni fístulas	Enfermedad perianal Abscesos intraabdominales Desarrollo de fístulas y estenosis
Endoscopia	Pérdida patrón vascular, edema, úlceras	Úlceras serpinginosas, empedrado

Adaptado de Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Ed. 7ª; Arán Ediciones, 2007; 22-46.

La característica primordial de la colitis ulcerosa (CU) es la inflamación superficial limitada a la mucosa del colon. La patología afecta al recto y se extiende de forma proximal hacia el ciego, teniendo una extensión variable desde un menor grado de afectación: una proctitis (afectación solo rectal), una colitis izquierda (hasta el

ángulo esplénico) hasta una colitis extensa o pancolitis (más allá del ángulo esplénico). Los diferentes tipos de colitis ulcerosa tienen su importancia en el pronóstico y el tratamiento de esta enfermedad (1,2). La principal característica histológica de la CU es la afectación exclusiva de la mucosa colónica, evidenciando una lámina propia congestiva, edematosa y con aumento de la celularidad. También se puede observar un infiltrado inflamatorio con abundantes células plasmáticas y signos de inflamación activa como criptitis y/o abscesos y destrucción de las criptas.

En la enfermedad de Crohn (EC) podemos encontrar lesiones discontinuas, que afectan a cualquier parte del tracto gastrointestinal, pudiendo observar una inflamación transmural en los estudios histológicos. La enfermedad aparece con más frecuencia a nivel del íleon terminal y ciego, presentando normalmente inflamación segmentaria con áreas de mucosa sana entre la afectada. En esta enfermedad es muy característica la aparición de fístulas, abscesos y estenosis. Las fístulas son comunicaciones patológicas entre la luz del intestino y el mesenterio, o entre las propias asas intestinales o entre una asa y otra estructura (piel, músculo u órganos vecinos). Su tasa de aparición es de hasta un 27.1% de los casos en la EC (3). La estenosis existe cuando hay una disminución de la luz intestinal secundaria a la inflamación o cambios cicatriciales intestinales. En el estudio histológico es muy característica la aparición de granulomas no caseificantes, aunque no es un signo patognomónico (1,2).

La CU y la EC comparten diversas características epidemiológicas, inmunológicas, anatomopatológicas y clínicas hasta el punto en el que entre un 5%-10% de los casos resultan indistinguibles desde el punto de vista diagnóstico, por lo que en esta situación, la patología se define como colitis indeterminada o inclasificable (CI). Este tercer tipo de EII afecta al colón y se diagnostica tras excluir otras causas de colitis (4).

1.2 Epidemiología

En la actualidad existe una variabilidad en la incidencia de la EII en los países occidentales, probablemente relacionada con distintos factores ambientales y genéticos en su etiología. La tasa de incidencia de la CU en países occidentales se estima entre 5-18 casos por 100.000 habitantes/año. La incidencia de la EC, en la mayoría de los estudios, es menor que la de la CU y se estima en una tasa de entre 3,9-7 personas por 100.000 habitantes y año (5,6).

La incidencia en España de la CU basada en diferentes estudios epidemiológicos se sitúa entre 0,3-8 casos por cada 100 000 habitantes/año, con una media de 3,8. La incidencia de la EC oscila entre 0,4 y 5,5 casos por cada 100 000 habitantes, con una media de 1,9 (7). Dado el carácter crónico de estas enfermedades, su prevalencia es elevada, estimándose en España, entre 13,7-27 veces la tasa de incidencia (8,9).

El diagnóstico de la EII es muy raro antes de los 10 años de edad y tiene un pico de incidencia máxima alrededor de los 15-30 años, existiendo un segundo pico alrededor de 60-80 años.

En España, se ha documentado en los últimos años un importante aumento de la tasa de incidencia bruta por cada 100.000 habitantes de estas entidades nosológicas (10), aunque faltan estudios epidemiológicos de mayor tamaño muestral, para la estimación exacta de su prevalencia.

Se estima que la enfermedad inflamatoria intestinal afecta a más de 3.800 personas en la Región de Murcia, lo que supone aproximadamente una población atendida de 320 pacientes diagnosticados de CU y cerca de 200 pacientes diagnosticados de EC, en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HGURS), área de Salud VII.

1.3 Factores de riesgo

La etiología de EII es desconocida, aunque basándose en la evidencia clínica y experimental, la aparición de la misma parece ser un resultado de la mezcla de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Se han descrito diversos factores de riesgo que pueden influir en la aparición de la EII, como posteriormente en su

evolución, entendiendo como factor de riesgo, la situación que aumenta la probabilidad de sufrir la enfermedad. Entre los factores de riesgo que tienen una posible implicación en la EII, se ha estudiado con especial interés los siguientes:

- Diferencias étnicas: en un estudio de la población americana, se ha observado una mayor incidencia de la EC en los afroamericanos y los americanos blancos, por otro lado se ha visto un predominio de CU en la población mexicana (10). Probablemente estas diferencias están relacionadas con el estilo de vida y los factores ambientales, lo que se demuestra en los estudios realizados con poblaciones de emigrantes (11,12). Por otro lado, se ha descrito una prevalencia mayor (2-4 veces la incidencia media) en la población de judíos askenazi independientemente del área geográfica (13).

- Tabaco: sigue siendo probablemente el factor ambiental más potente y estudiado, con un comportamiento diferente en la CU y EC, lo que refuerza la hipótesis de que ambas patologías, aunque comparten algunas características clínicas y fisiopatológicas, son heterogéneas. Según el meta-análisis publicado en el año 2006 por Mahid, el tabaco aumenta el riesgo para padecer la EC y por el contrario lo disminuye en la CU (15). No obstante, el tabaco no parece que mejore la historia natural de la evolución de la CU (16), teniendo en cuenta los beneficios que ocasiona dejar de fumar y la clara desventaja que ocasiona en la progresión de la enfermedad. Lo que hace imprescindible incorporar al protocolo de tratamiento en la colitis ulcerosa unas pautas de higiene sanitaria dirigidas a favorecer el abandono de hábito tabáquico. El tabaco juega un papel muy importante en la EC, ya que se asocia a brotes más graves, mayor tasa de reincidencia y peor respuesta al tratamiento (15).

- Apendicectomía: Parece que la apendicectomía previa actúa como factor protector para el desarrollo de la CU (16). Se ha observado también mejor evolución de la CU y menor riesgo de colectomía, ya que hace menos probable la utilización de corticoides e inmunosupresores. No obstante, los datos actuales no son concluyentes para la EC. Incluso existen estudios de casos y controles, en donde la técnica no determina un papel protector de la extirpación del apéndice en ambas enfermedades (17,18).

- Anticonceptivos orales: en un meta-análisis publicado en 1995 se ha observado un leve aumento de riesgo para padecer la EC, sin encontrar la relación con la CU (19). Otros estudios de casos y controles más recientes evidencian una asociación entre la EC y la toma prolongada de anticonceptivos sobre todo con altas dosis de estrógeno (99). Sin embargo, en la actualidad los datos no son concluyentes.

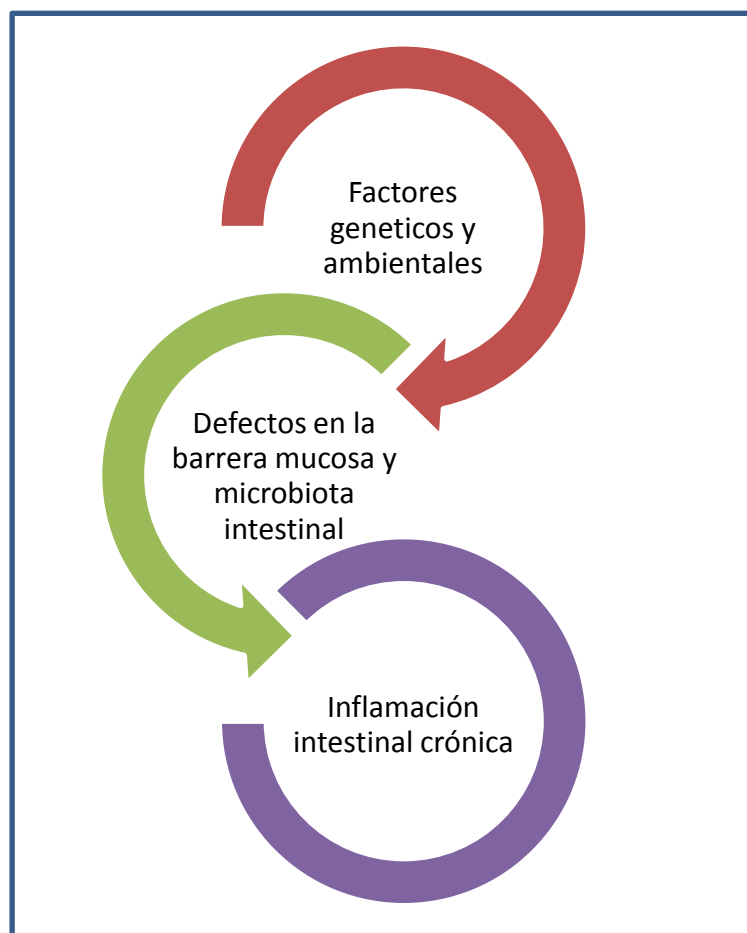
- Factores genéticos: se han realizado múltiples estudios en gemelos y familias, que demuestran la existencia de una predisposición genética en la EII. Se estima que en aproximadamente de 2-14% de los pacientes con EC tienen algún antecedente familiar de esta enfermedad y en el caso de CU existe una probabilidad de tener un antecedente familiar de entre 7-11% (21-29). Al analizar el genoma humano se pueden encontrar muchas regiones genéticas implicadas en el desarrollo de la EII. Entre ellos se identificó en el cromosoma 16, el gen NOD2 (CARD15), cuya mutación provoca un aumento de la susceptibilidad para sufrir EC (más de la mitad de los pacientes con EC son portadores de por lo menos una mutación de este gen) (30).

- Dieta y factores higiénicos: en varios estudios europeos se ha demostrado que los pacientes con EII consumen más hidratos de carbono refinados y en menor proporción alimentos ricos en fibra (fruta y verdura) comparando con la población general (31-33), lo que sugiere que la dieta rica en fibra sería un factor protector en la aparición de EII, sobre todo en la EC. Aunque no se ha demostrado que ningún alimento pueda ser causante de EII (34-35). El aumento de la frecuencia de las enfermedades alérgicas y autoinmunes en los países desarrollados en los últimos 30 años, junto con el descenso de la incidencia de muchas enfermedades infecciosas, ha dado como resultado la "hipótesis de la higiene" (36). En esta hipótesis se incluyen varios factores como: la exposición a *Helicobacter pylori* y helmitos, hipótesis de la cadena del fío (aumento de la ingesta de alimentos procesados), uso de antibióticos, higiene doméstica, vacunación, lactancia materna, pero todavía no existen estudios con suficientes datos concluyentes para la validación de esta hipótesis.

- Infecciones: la etiología infecciosa ha sido estudiada a lo largo de tiempo, debido a que muchos de los trastornos digestivos de origen infeccioso comparten el mismo comportamiento clínico. La microbiota intestinal juega un papel importante en

el desarrollo de EII, aunque no se ha descrito ningún tipo de patógeno concreto, sino múltiples mecanismos mediante cuales diferentes infecciones favorecen la aparición de EII. Los gérmenes más frecuentes que están presentes en esta patología son: micobacterias como *Mycobacterium paratuberculosis*, *avium*, *kansasii*, aunque no se ha llegado demostrar que sean factores causante de EII (37). En algunos estudios se ha observado que la microbiota intestinal en pacientes con EII tiene características anómalas, como gérmenes poco habituales, baja diversidad y alta inestabilidad (38-41). Este fenómeno llamado disbiosis, junto con otros factores predisponentes juega un papel importante en la patogénesis de la EII (Figura 2).

Figura 2.



1.4 Etiopatogenia

La etiología de la EII es desconocida, aunque basándose en la evidencia clínica y experimental, sugiere que la aparición de la misma parece ser un resultado de la

mezcla de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. No existe una sola causa que explique el desarrollo de estas entidades. Genéticamente existe una mayor prevalencia entre familiares, que en la población general, esto parece sugerir que existe cierta predisposición genética, unida a otros determinantes ambientales, tipo de flora intestinal y de respuesta inmune anómala, que pueden en su conjunto desencadenar la EII.

En la CU y la EC, la inflamación intestinal se genera a causa de una respuesta inmune anormal a los elementos de la luz intestinal en individuos con predisposición genética. En sujetos sanos, existe un estado de inflamación controlada y fisiológica en el tracto digestivo. El mantenimiento de este estado de homeostasis condiciona a una respuesta activa de tolerancia frente a los antígenos de los alimentos y a la microflora intestinal, lo que permite conservar la capacidad de responder de forma efectiva frente a patógenos. Los sesgos en la interpretación del estímulo o en la regulación de la respuesta inmune causan un desequilibrio entre factores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios, que desencadenan la enfermedad (1,2).

1.5 Manifestaciones clínicas de la EII

La clínica de la EII es muy variada y sus manifestaciones múltiples, incluyendo signos y síntomas dependientes de tipo de afectación del tracto digestivo como también manifestaciones extra-intestinales. Aunque la CU y la EC tienen síntomas comunes como dolor abdominal o diarrea, que cursan en forma de brotes, hay manifestaciones que claramente diferencian estas dos patologías.

1.5.1 Colitis Ulcerosa

La CU es una patología muy heterogénea, que además del recto, puede afectar en su continuidad a un tramo variable del colon. Los principales determinantes para el cuadro clínico son la extensión de la enfermedad y el grado de la actividad. Sin embargo, no existe ningún patrón patognomónico para diagnosticar esta entidad.

El síntoma más frecuente en esta entidad es la diarrea con emisión de sangre (43). Otros síntomas son más variables y dependen de la extensión de la enfermedad y el grado de actividad. Si la enfermedad sólo afecta al recto puede producir frecuentemente la emisión de pequeñas cantidades de sangre o moco, aislados o

acompañados de una poca cantidad de heces líquidas, llamadas "esputos" rectales. También los pacientes pueden presentar un "síndrome rectal", síntomas que incluyen urgencia, incontinencia y tenesmo rectal. Estos síntomas son típicos de rectitis o rectosigmoiditis o cuando existe una actividad importante a nivel de recto (44, 45). Síntomas generales como dolor abdominal, fiebre o pérdida de peso aparecen sólo en formas extensas de la enfermedad y habitualmente tienen estrecha relación con el grado de la actividad (44, 45).

1.5.2 Enfermedad de Crohn

Los síntomas de esta entidad varían dependiendo de la edad de inicio, localización de la afectación y patrón evolutivo, por lo que el cuadro clínico puede ser muy diverso, y el diagnóstico a menudo más diferido.

Los síntomas que clásicamente presenta la EC son la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso, no obstante esta presentación solo aparece en el 25% de los pacientes (46). La enfermedad tiene un curso oscilante, por lo que normalmente la sintomatología es intermitente y puede tener periodos prolongados de remisión (46). Las deposiciones blandas pueden ser ocasionadas por la propia actividad inflamatoria o por otras causas, como el sobrecrecimiento bacteriano o la malabsorción, por lo que es importante analizar correctamente el ritmo de hábito intestinal para su correcto diagnóstico. En la afectación colónica de la EC, la rectorragia es más frecuente, aunque no es un síntoma tan típico como en la CU. El dolor abdominal, igual que la diarrea, puede tener varias causas y suele estar ocasionado por una hiperalgesia secundaria al reclutamiento de mediadores nociceptivos. Si aparece estenosis intestinal (sobre todo a nivel de íleon terminal), el dolor puede tener características pseudoobstructivas y localizarse a nivel de la fosa ilíaca derecha. Los abscesos se manifiestan también con dolor abdominal, pero normalmente más continuo, asociado a fiebre y signos de irritación peritoneal. La afectación gastrointestinal se caracteriza por dolor abdominal parecido al de una úlcera péptica, y está asociado a vómitos e inapetencia. La pérdida de peso es uno de los síntomas que aparece con más frecuencia en la EC que en la CU y tiene origen multifactorial (actividad inflamatoria, malabsorción, anorexia). Este síntoma aparece en casi dos tercios de los pacientes pediátricos (47). En hasta 80% de los casos puede aparecer alguna anomalía perianal, por lo que es importante la

exploración anorectal cuando se sospeche de EC (48-50). Aunque la incidencia global de la afectación perianal varía según los estudios de 20% a 80%, normalmente se asocia a la afectación colónica (49, 50). Entre los síntomas clásicos está también la fiebre, aunque normalmente aparece asociada a actividad inflamatoria grave o en caso de complicaciones.

1.6 Criterios diagnósticos de la EI

1.6.1 Colitis ulcerosa

No existe ningún cuadro clínico ni alteración en las exploraciones complementarias que sean patognomónicas de esta patología, por lo que su diagnóstico se basa en una serie de criterios, descartando al mismo tiempo otras causas de colitis. Los criterios de Lennard-Jones elaborados en 1989, son los más utilizados (51). Según esta valoración los pacientes deben cumplir unos criterios de inclusión y otros de exclusión para poder establecerse el diagnóstico de la CU (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de CU

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Afectación difusa de la mucosa, sin granulomas (histología)	Colitis infecciosa (microbiología)
Afectación del recto (endoscopia)	Colitis isquémica (factores de riesgo, localización, histología)
Afectación, en la continuidad a partir del recto, de una porción del colon (endoscopia o enema opaco)	Proctitis/colitis actínica (antecedente de radioterapia) Úlcera rectal solitaria (localización, histología) Enfermedad de Crohn (afectación de intestino delgado) Lesión anal compleja (exploración física) Granuloma (histología)

Adaptado de Lennard-Jones JE. Scand J Gastroenterol 1989; 24: S170-2.

1.6.2 Enfermedad de Crohn

Igual que en la CU, el diagnóstico de EC se establece basándose en los datos clínicos, las pruebas de imagen (endoscopia y radiología) y los hallazgos

anatomopatológicos. Lennard-Jones definió una serie de criterios en el año 1989, que en la actualidad se siguen utilizando (Tabla 3). Esta guía incluye como concepto básico la teoría de que no existe ningún hallazgo que sea patognomónico por sí mismo. Además nos permite descartar otras causas de inflamación intestinal como las infecciones, neoplasias o causas vasculares. Se considera el diagnóstico de la EC en el caso de la existencia de granulomas no caseificados junto a otro criterio adicional, o en ausencia de granulomas en la histología, por la presencia de al menos otros tres criterios (51).

Tabla 3. Criterios de diagnóstico de Lennard-Jones para la EC

	Clínicos/endosc	Rx	Biopsia	Pieza quirúrgica
- Distribución				
• Af. tracto dig. alto	+	+	+	+
• Af. anal	+	+		+
• Af. discontinua	+	+	+	+
- Lesión tras mural				
• Fisura		+		+
• Absceso	+	+		+
• Fístula	+	+		+
• Estenosis	+	+		+
- Hallazgos histológicos				
• Úlceras			+	+
• Agregados linfoides			+	+
• Retención de mucina			+	+
• Granulomas			*	*
Excluida la infección o isquemia, se considera diagnóstico de EC: 3 criterios (+++) o 1 criterio (+) acompañado de presencia de granulomas (*)				

Adaptado de Lennard-Jones JE. Scand J Gastroenterol 1989; 24: S170-2.

El diagnóstico y la clasificación de la enfermedad es un paso importante que nos permite identificar las diferencias en las características clínicas y comportamiento de diferentes tipos de EC. La revisión de Montreal de la clasificación de Viena del año 2000, se considera como un estándar internacional de subtipos fenotípicos para la EC. Contiene como parámetros: la edad al diagnóstico, localización de las lesiones y el comportamiento de la enfermedad (52).

Tabla 4. Clasificación fenotípica de la EC (Modificación de Montreal) (52)

Edad al diagnóstico (A)	
A1	Diagnóstico a los 16 años o antes
A2	Diagnóstico entre los 17 y los 40 años
A3	Diagnóstico por encima de los 40 años
Localización de la enfermedad (B)	
L1	Íleon terminal (tercio distal intestino)
L2	Colon (exceptuando sólo ciego)
L3	Íleon y colon
* a cada una de estas categorías debe añadirse "+L4" si existe afectación del tubo digestivo proximal al íleon terminal	
Patrón de comportamiento (B)	
B1	No estenosante – no fistulizante
B2	Estenosante
B3	Fistulizante
* a cada una de estas categorías debe añadirse "p" si el paciente presenta enfermedad perianal	

Adaptado de Silverberg MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal world congress of gastroenterology. (52)

Dado el carácter crónicamente progresivo y destructivo de la EC, los sistemas de clasificación utilizados actualmente parecen demasiado estrictos y rígidos. La clasificación de Montreal no parece ser la herramienta más correcta para la enfermedad, ya que ésta cambia su comportamiento según la evolución, por lo que algunos autores proponen la inclusión en la práctica clínica de una puntuación de daños acumulados "Lèmann Damage Score", aunque esta escala aún necesita de más estudios y validación posterior (53).

1.7 Valoración de la actividad inflamatoria y gravedad clínica

Para el manejo de la enfermedad y la toma de decisiones es necesario conocer la gravedad de la enfermedad durante los episodios activos de la misma, que en la práctica clínica puede ser valorada según varios índices.

Existen índices de actividad que pretenden cuantificar el nivel de actividad inflamatoria de estas entidades y evaluar la respuesta clínica o endoscópica a las diversas estrategias del tratamiento. Hay que tener en cuenta que ningún parámetro clínico, bioquímico o endoscópico refleja con exactitud la medición de actividad en la

El y que tampoco se ha estandarizado un índice de aplicación universal, lo que complica la comparación de estudios y compromete su validez.

En la colitis ulcerosa, el índice más utilizado es el de Truelove-Witts (Tabla 5) (54). Es un índice cualitativo que distingue entre enfermedad inactiva y brote leve, moderado o grave. Se desarrolló en el año 1955 como primera herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo en la CU. Con sus modificaciones incluye seis sencillos criterios, por lo que es fácil de utilizar en la práctica clínica. La principal limitación es que no valora la extensión de las lesiones, por lo que no es aplicable para formas distales de la CU. El índice clínico de Mayo (*Mayo Clinic Score*) es otro de los más utilizados en la actualidad, sobre todo en los ensayos clínicos. La ventaja de esta escala es la incorporación de una parte endoscópica, por lo que evalúa con mejor objetividad la actividad clínica. Fue desarrollado en 1987 por Schroder y cols, pero todavía no se ha validado y tampoco hay consenso en sus definiciones de remisión completa o respuesta parcial (tabla 6) (55).

Tabla 5. Índice Truelove-Witts modificado

Variable	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	>6	4-6	<4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)			
Hombre	<10	10-14	>14
Mujer	<10	10-12	>12
Albumina (g/l)	<3.0	3.0-3.2	>3.2
Fiebre (°C)	>38	37-38	<37
Taquicardia (lat/min)	>100	80-100	<80
VSG	>30	15-30	<15
Leucocitos (x 1.000)	>13	10-13	<10
K (mEq/l)	<3	3-3,8	>3,8
Valoración			
Inactivo <11			
Brote leve 11-15			
Brote moderado 16-21			
Brote grave >22			

Adaptado de Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041-8.

Tabla 6. Índice clínico de Mayo

Variable	0	1	2	3
Número de deposiciones	Normal	1-2/día >normal	3-4/día >norma	5/día >normal
Sangre en las deposiciones	No	Algún resto	En la mayoría de las deposiciones	Solo sangre
Hallazgos endoscópicos	Normal	Colitis leve: leve friabilidad, eritema, disminución de la vascularización	Colitis moderada: friabilidad, ausencia del patrón vascular, erosiones	Colitis grave: ulceraciones y sangrado espontaneo
Evaluación global	Normal	Leve	Moderada	Grave
Valoración global del índice	<u>Síntomas</u>	<u>Endoscopia</u>	<u>Médico</u>	<u>Suma total</u>
leve	1-3	1	1	3-5
moderado	3-6	1-2	2	6-10
grave	>6	>2	3	>10

Adaptado de D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2007;132:763---86.

En la EC existe menor correlación entre la actividad clínica y endoscópica, por lo que el desarrollo de herramientas que reflejen de forma correcta la actividad de esta entidad es mucho más difícil. De los índices más utilizados está el índice CDAI (*Crohn's disease activity index*) (Tabla 7), que incluye siete parámetros clínicos y uno analítico (hematocrito). Fue desarrollado en el año 1976, aunque sigue siendo el más empleado, considerándose la prueba estándar en la evaluación de respuesta clínica en la EC (56).

Tabla 7. Índice CDAI

Variable	Factor multiplicador
Número de deposiciones líquidas	2
Dolor abdominal (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave)	5
Estado general (0=bueno, 1=regular, 2=malo, 3=muy malo, 4=terrible)	7
Número de las siguientes manifestaciones clínicas: Artritis/artralgia Iritis/Uveitis Eritema nodoso/pioderma/aftas Fisura anal/fistula/absceso Otras fistulas Fiebre >38.5° en la última semana	20
Toma de antidiarreicos (0=no, 1=sí)	30
Masa abdominal (0=no, 2=dudosa, 5=presente)	10
Diferencia de hematocrito (47% hombres 42% mujeres)	6
Porcentaje de desviación de IMC estándar	1
Valoración	
<150 Remisión	
150-250 Brote leve	
250-350 Brote moderado	
>350 Brote grave	

Adaptado de Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study. Gastroenterology 1976; 70: 439-44.

Entre los índices más prácticos y más fáciles de aplicar en la práctica clínica está el índice de Harvey-Bradshaw (Tabla 8). Se basa en cinco parámetros clínicos y tiene buena correlación con el CDAI, por lo que su uso es más extendido (57).

Tabla 8. Índice de Harvey-Bradshaw

Bienestar general (0 = en general bueno; 1 = leve compromiso; 2 = moderado; 3 = malo; 4 = terrible)
Dolor abdominal (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave)
Número de deposiciones líquidas o blandas al día
Masa abdominal (0 = ausente; 1 = cuestionable; 2 = definida)
Complicaciones (1 por ítem) (Artralgia, uveítis, eritema nodoso, úlceras aftoides, pioderma gangrenoso, fistula anal, fistula nueva, absceso)

Adaptado de Harvey RF, Bradshaw JM. 1980

Existen también índices endoscópicos e histológicos para evaluar las lesiones detectadas en la endoscopia y en el estudio anatomopatológico.

El uso de índices endoscópicos es importante para la adecuada valoración de la curación de la mucosa en ensayos clínicos y en la práctica diaria, sobre todo cuando se ha observado en algunos estudios, que esta curación de la mucosa se asocia con el pronóstico de la enfermedad (58-60). Entre los índices endoscópicos más utilizados en la CU encontramos el Índice de Mayo (Tabla 9), por su facilidad de uso y su mayor reproductividad entre endoscopistas (61).

En la EC no suelen utilizarse en la práctica diaria índices endoscópicos, pero el más utilizado por su simplicidad de aplicación práctica parece ser el índice denominado Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD) (Tabla 10), que se basa en el CDEIS (62). Además algunos estudios afirman encontrar una mejor correlación con datos clínicos y analíticos, por lo que sugieren su uso rutinario (63). La utilización conjunta de estos índices clínicos, endoscópicos e histológicos es una

herramienta esencial para la toma adecuada de decisiones de ampliación del tratamiento o ingreso hospitalario.

Tabla 9. Índice endoscópico de Mayo

Lesiones	Puntos
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve (disminución del patrón vascular, eritema, friabilidad leve)	1
Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
Enfermedad grave (ulceraciones, hemorragia espontánea)	3

Schroeder K.W. Tremaine W.J. Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study N Engl J Med 317 1987 1625–1629.

Tabla 10. Índice SES-CD

Variables	0	1	2	3
Tamaño de las úlceras	No	Aftas Ø 0,1-0,5cm	Úlceras Ø 0,5-2cm	Úlceras grandes Ø >2cm
Superficie ulcerada	No	<10%	10-30%	>30%
Superficie afectada	Segmento sin afectación	<50%	50-75%	>75%
Presencia de estenosis	No	Simple, permite el paso	Múltiple, no permite el paso	No permite el paso
0 - 2 remisión 3 - 6 actividad endoscópica leve 7 - 15 actividad endoscópica moderada > 15 actividad endoscópica grave				

Adaptado de Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004;60:505-12.

1.8 Tratamiento médico y farmacológico de la EII

En la EII el tratamiento tiene dos prioridades: por una parte conseguir la remisión de la inflamación en los pacientes con brote y por otra prevenir la aparición de nuevos brotes mediante un tratamiento de mantenimiento produciendo la curación de la mucosa. El abordaje de la EII siempre tiene que ser multidisciplinario, incluyendo

tanto tratamiento médico (farmacológico y nutricional) como quirúrgico, dependiendo de la evolución de cada paciente.

En la práctica clínica actual el tratamiento de la EII es secuencial, consiguiendo la máxima eficacia con el mínimo riesgo. A pesar de que en la actualidad se sabe más sobre la fisiopatología de la EII y de los factores que influyen en la activación del proceso inflamatorio crónico, se desconoce la causa exacta de la enfermedad. Esto influye en el desconocimiento de los mecanismos exactos de acción de los diferentes tipos de fármacos que se utilizan en la EII. Hay varios grupos de medicamentos utilizados en la actualidad frente la EII, divididos según su potencia de acción, que suele estar relacionada con la toxicidad y posibilidad de aparición de efectos adversos.

Existen dos estrategias terapéuticas en la EII: la estrategia clásica, denominada como secuencial (*step-up*), que se basa en iniciar el tratamiento con los medicamentos de menos potencia, sobre todo en pacientes con actividad leve o moderada, e ir escalonando a nivel superior cuando hay evidencia de una respuesta insuficiente. Sin embargo algunos expertos recomiendan una estrategia algo más novedosa, iniciando el tratamiento con medicación de mayor nivel (*top-down*), e ir descendiendo según la actividad de la enfermedad (64).

- AMINOSALICILATOS: son los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la EII, derivados de la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Hay varias presentaciones de mesalazina o sulfasalazina para toma oral o rectal, sin embargo no existe ninguna diferencia de la eficacia de los diferentes tipos dentro de la misma familia. Estos fármacos se utilizan en el brote agudo, pero sobre todo como tratamiento de mantenimiento. Un reciente estudio demuestra que son los medicamentos más utilizados en los pacientes con EII de afectación colónica, asignando casi el 30% de los costes directos totales (65).
- ANTIBIÓTICOS: los antibióticos más utilizados en los pacientes con EII son el metronidazol y el ciprofloxacino. No parecen tener gran importancia en el manejo habitual de los pacientes con CU (66-68). Sin embargo, parecen tener más indicación cuando hay riesgo de perforación o sospecha de proceso

infeccioso no aclarado (fiebre, leucocitosis, etc.). Por otro lado, en la EC, sus indicaciones incluyen: las fistulas, masas inflamatorias intraabdominales, colitis fulminante y la enfermedad perianal (68).

- CORTICOESTEROIDES: por su acción antiinflamatoria son medicamentos ampliamente utilizados sobre todo en el momento del brote moderado o grave, tanto en la CU como en la EC (69,70). Es importante una vez alcanzada la remisión, su suspensión progresiva por la incidencia de efectos secundarios (alteraciones analíticas, osteoporosis, enfermedades endocrinas, infecciones, complicaciones psiquiátricas, etc.). Hay varias vías de administración dependiendo de la localización y la severidad del brote. Se puede administrar por vía intravenosa (en el caso del brote grave): metilprednisolona e hidrocortisona, oral (durante pauta descendente tras el brote grave o durante el brote moderado): prednisona, prednisolona, budesonida o dexametasona, o tópicamente, a través de supositorios, espumas y enemas (70).
- IMUNOMODULADORES: este grupo está formado por los derivados de las tiopurinas, como 6-mercaptopurina y azatioprina, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) y metotrexato. Estos preparados tardan aproximadamente unas semanas en conseguir efectos terapéuticos, por lo que se utilizan más ampliamente para el mantenimiento. La azatioprina y su metabolito (6-mercaptopurina) son de la familia de las tiopurinas, utilizadas sobre todo en pacientes tras un brote grave, facilitando la suspensión de esteroides o en pacientes corticodependientes (71). Sus efectos adversos más frecuentes son: pancreatitis aguda, mielotoxicidad o hepatotoxicidad, además del aumento de riesgo de la aparición de linfoma (72).

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico, utilizado sobre todo en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Puede ser una buena alternativa a azatioprina en caso de intolerancia o aparición de efectos secundarios. No hay evidencia clínica de su uso en colitis ulcerosa (73).

- TERAPIA BIOLÓGICA: los avances científicos en el conocimiento de la fisiopatología de la EII permiten el desarrollo de nuevos vías de tratamiento de esta patología (74). La aparición de las terapias biológicas ha cambiado el manejo clínico, pronóstico y calidad de vida de muchos pacientes. Son moléculas que ejercen una acción muy selectiva sobre un mecanismo patogénico concreto, por lo que suelen tener efectos rápidos y potentes. Numerosos estudios han evaluado la eficacia clínica de diferentes agentes biológicos en el tratamiento de la EII. Sobre todo los preparados más utilizados en la EII son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta citocina proinflamatoria desempeña un papel importante en la patogenia de la EII, por lo que su bloqueo es tan crucial en la parada de la cascada inflamatoria en la EII. Los principales fármacos de este tipo más utilizados en la EII en la actualidad son Infliximab y Adalimumab, aunque existen otros (Golimumab, Certolizumab, Ustekinumab o Vedolizumab)(75) y se prevé el desarrollo de otras terapias biológicas.

2. GENERALIDADES SOBRE EL USO DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN EII

2.1 Tipos de marcadores de actividad inflamatoria

Los marcadores biológicos tienen diferentes utilidades en la EII, como su diagnóstico, estratificación de subtipos, valoración de actividad o pronóstico y también monitorización de la respuesta al tratamiento. Existen muchos marcadores pero de entre los más utilizados y estudiados destacamos los siguientes: anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-Saccaromyces cerevisiae (ASCA), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y marcadores fecales como calprotectina y lactoferrina. La importancia de los diferentes marcadores todavía no está establecida con exactitud, pero cada vez es más utilizada en la práctica clínica.

- ANCA y ASCA: En la EII, se puede detectar en suero dos tipos de anticuerpos ANCA y ASCA. Los ANCA son un grupo heterogéneo de anticuerpos principalmente IgG, que interactúan con varios antígenos de los gránulos

primarios de los neutrófilos. Se detectan más frecuentemente en pacientes con CU y tienen un patrón característico de tinción perinuclear (pANCA), diferenciándose de la enfermedad de Wegener (76). Los ASCA suelen ser de tipo IgG o IgA y se detectan predominantemente en los pacientes con EC (77). La gran mayoría de los estudios evidencian que la presencia de pANCA no se relaciona con la actividad en la CU, incluso algunos autores describen elevados niveles de este marcador a pesar de la colectomía (78-80). Igual que en la EC, los títulos elevados de ASCA y la actividad inflamatoria parece que son variables independientes (80).

- PCR: Fue la primera proteína descrita presente en la fase aguda de la inflamación. Normalmente se sintetiza en pequeñas cantidades a nivel de hígado, pero como consecuencia de un proceso agudo, su síntesis aumenta rápidamente (81). La PCR tiene una vida media corta, de solo 19 horas, por lo que esa propiedad hace que pueda ser útil en la estimación de la evolución de la actividad de la enfermedad (82). Es una prueba de bajo coste y fácil de realizar, que no requiere ayuno y no cambia con la toma de fármacos. Sobre todo se eleva en la EC, no presentando esta respuesta en la CU (82,83). Algún autor sugiere que esto puede estar relacionado con respuesta inmune de IL-6, más llamativa en los pacientes con la EC en comparación con la CU (84).
- VSG: es un marcador que mide la velocidad con la que los hematíes sedimentan a nivel de un tubo capilar. Los reactantes inflamatorios aceleran dicha velocidad, pero también depende de otros factores como el número y tamaño de los hematíes. Una de las principales limitaciones de la VSG es la presencia de anemia (85). Por otro lado hay cambios de sus niveles con la edad, el tabaquismo o la toma de fármacos (salicilatos) (86). Su prolongada vida media la hace menos útil en la valoración del inicio del proceso inflamatorio (87). En comparación con la PCR, sus niveles son parecidos en pacientes con EC y CU (88).

2.2 Calprotectina y lactoferrina fecal

La calprotectina fecal (CPF), fue descrita por primera vez en 1980 (89). Es una proteína, que se encuentra en el organismo de forma abundante y ampliamente distribuida. Va unida al calcio y está compuesta por dos subunidades S100A8 y S100A9 (90). Está contenida principalmente en los leucocitos polimorfonucleares y también está presente, aunque en una menor proporción, en los monocitos y los macrófagos reactivos.

La calprotectina representa aproximadamente el 5% del contenido total proteico de los neutrófilos y un 60% del contenido total de proteínas que están presentes en su citoplasma (91). Presenta claras propiedades bacteriostáticas y fungicidas y sus niveles plasmáticos se elevan de 5 a 40 veces, en presencia de procesos infecciosos y/o inflamatorios. También se encuentra presente en las heces y la concentración fecal de calprotectina (CPF) es muy superior comparada con sus niveles plasmáticos (aproximadamente unas 6 veces) (92, 93). Se encuentran niveles elevados de la CPF en las heces de pacientes con diversos procesos inflamatorios intestinales, sobre todo en los que afectan al colon.

Su concentración en las heces es estable hasta siete días a temperatura ambiente y tiene una distribución homogénea en las heces, por lo que es fácil utilizarla como biomarcador inflamatorio a nivel de tubo digestivo (91). Su medición se realiza mediante una técnica ELISA, sencilla y que supone un bajo coste, consiguiendo valores normales si son menores de 50 µg/g (92, 93, 94).

Las desventajas de la utilidad de la CPF es que aumenta tras ingesta de algunos fármacos, como antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la bomba de protones y se modifica con la edad, por lo que en niños presenta otros índices de normalidad (96-98).

Otro marcador fecal estudiado en la EII es la lactoferrina. Es una glicoproteína transportadora de hierro, que está presente en los neutrófilos activados, por lo que en diversos estudios se ha evaluado la utilidad de este marcador para el diagnóstico y seguimiento de la EII. Igual que la calprotectina, es muy estable en las heces y su medición se realiza mediante un método de ELISA. Aunque existen estudios que

evidencian paralelismo entre los niveles de la lactoferrina y la actividad en la EII (100), otros muchos dan datos de solapamiento entre sus concentraciones en la enfermedad activa y remisión (91), por lo que su uso es limitado.

2.3 Correlación entre marcadores biológicos y actividad inflamatoria en la EII

Las diferentes escalas de clasificación de la actividad clínica de la EII principalmente se basan en criterios subjetivos, lo que hace que estos sistemas no sean muy fiables. Por esta razón no hay muchas coincidencias entre hallazgos endoscópicos e histológicos comparándolos con los índices clásicos de actividad (91). Las variables analíticas son más objetivas, baratas y sencillas de realizar, y de ahí que sean las más utilizadas para la valoración de actividad clínica.

- PCR: los valores de PCR en la EC demuestran una estrecha correlación con la actividad de la enfermedad, medida según el Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (101) y con otros marcadores inflamatorios, como la excreción fecal de granulocitos o IL-6 (102, 103). También se ha establecido una correlación entre los valores de PCR y lesiones endoscópicas o histológicas (104, 105), aunque algunos autores han demostrado que en aproximadamente el 10% de casos de la EC (sobre todo afectación ileal y fenotipo estenosante) con actividad inflamatoria aguda presentan valores de PCR persistentemente normales (106).

Su utilidad en la CU es mucho más limitada, aunque existen estudios que demuestran que el aumento de este marcador se relaciona con la intensidad y extensión de la enfermedad (107).

A pesar de la correlación con la actividad de la enfermedad de este marcador, no es capaz de discriminar el grado de actividad de la EII, por lo que su uso es más beneficioso para estimar la evolución de un mismo paciente en el tiempo (82, 83).

- Velocidad de sedimentación globular: hay varios estudios que demuestran una correlación positiva con la actividad inflamatoria de la EII, incluso dos estudios muestran que la VSG es uno de los marcadores con mayor correlación con el CDAI (108, 109). La intensidad de esa correlación parece que depende de la localización de la enfermedad, con peores resultados en la CU de afectación

distal y la EC ileal (110, 111). Otros autores afirman que a nivel del colon es donde mejor se evalúa la actividad inflamatoria a través de la VSG. (111).

- Calprotectina fecal: existe una estrecha correlación entre la concentración de la CPF y la excreción leucocitaria cuantificada mediante ¹¹¹indio, que es la prueba de referencia para el diagnóstico de la inflamación a nivel de colon (98, 99). En múltiples estudios se ha confirmado que la CPF puede ser útil en la evaluación de la actividad de la EII, medida por parámetros clínicos, endoscópicos e incluso histológicos (93, 94-97, 113-118). Incluso un estudio demuestra que la CPF se correlaciona más estrechamente con los hallazgos histológicos que con los endoscópicos, por lo que sugiere que es más sensible que la endoscopia para evaluar la curación de la mucosa (118).

2.4 Utilidad de los marcadores biológicos en la predicción de la recidiva

La EII se caracteriza por periodos de inactividad clínica (remisión), alternando con periodos de actividad de la enfermedad (brote). Normalmente estos periodos son impredecibles, por lo que constantemente se busca un predictor de la aparición de la recidiva. Algunos autores afirman que en los pacientes con enfermedad quiescente, la mucosa colónica permanece con cierto grado de inflamación residual (119) y probablemente la recidiva aparece solamente cuando la inflamación alcance una intensidad crítica (120, 121). La estimación del grado de actividad inflamatoria mediante un marcador biológico podría proporcionar una medida para cuantificar el riesgo de sufrir un brote agudo y esto podría suponer un cambio importante en el manejo de la EII.

Por desgracia los estudios prospectivos que evalúan la capacidad predictiva de algunos marcadores utilizan cortos periodos de seguimiento y con pocas determinaciones de estos parámetros, por lo que su precisión resulta escasa.

- PCR: existen estudios que demuestran alta probabilidad de recidiva y elevadas cifras de PCR en pacientes con EC (122-123). Sin embargo esta capacidad predictiva es muy limitada, ya que casi un tercio de los pacientes que sufrían recidiva tenían previamente los niveles de PCR normales (122). Otros autores

no establecen como valor predictivo la PCR en cuanto a la aparición de brote (124, 125). Tampoco se podría utilizar este marcador en pacientes con la CU, por su escasa correlación con la actividad.

- VSG: existe un estudio que correlaciona aumento de la VSG con la aparición de la recidiva en la EII (126), demostrando que este marcador era uno de los más útiles para valorar a pacientes con EC con actividad clínica o remisión. Por otro lado, muchos autores han sido incapaces de demostrar el valor predictivo de la VSG en cuanto a la presentación de una recidiva (125,126).
- Calprotectina fecal: es el marcador biológico más prometedor para predecir la recidiva de la EII (120, 128). Tibble et al., en uno de sus primeros estudios han demostrado, que el 90% de los pacientes con remisión clínica que tenían la CPF elevada presentaron una recidiva en el plazo de un año, mientras solo ocurrió eso en el 10% de los pacientes que tenían valores normales de la CPF (121). Según este estudio la sensibilidad y la especificidad de la CPF para predecir el brote fue respectivamente del 90% y 83%. En otro estudio más reciente, que evaluó a los pacientes en remisión clínica y CPF elevada, se demostró una probabilidad de recidiva 2 veces mayor para los pacientes con la EC y 14 veces mayor en la CU (129). Estas diferencias podrían estar causadas por otro tipo de patrón de la inflamación intestinal de estas entidades. También en la CU en más del 50% de los casos, la remisión clínica conlleva una normalización endoscópica e histológica (130). Ese paralelismo es menos evidente en los casos de la EC, en los que aparece solo en 10% de los pacientes (131). Puede ser que en los pacientes con patrón fenotípico inflamatorio, esa capacidad de predicción de la CPF podría mejorar, pero faltan estudios para corroborarlo.

2.5 Importancia de los marcadores biológicos en la monitorización de la respuesta al tratamiento en la EII

Se ha comprobado que los pacientes que no alcanzan la curación de la mucosa tras toma del tratamiento, tienen mayor riesgo de presentar una recidiva clínica, por lo tanto se aconseja como principal objetivo terapéutico la normalización de lesiones endoscópicas e histológicas (128). Sin embargo, no es posible la confirmación sistemática de la curación de la mucosa, por su elevado coste y complicaciones, por lo que se precisa la utilización de marcadores biológicos para valorar esta curación.

- PCR: este marcador posee una ventaja, ya que no presenta cambios con la toma de antiinflamatorios o inmunomoduladores, por lo que las modificaciones de sus valores durante el tratamiento suelen estar relacionados con la inflamación u otro proceso patógeno añadido (81, 82). Se ha comprobado que el descenso de la PCR tras la toma de un tratamiento resulta ser un buen marcador de disminución de la inflamación intestinal, aunque no exista una mejoría clínica evidente (82, 83, 132). Existen estudios que demuestran que un valor de PCR elevado (>5mg/l) se asocia a una mejor respuesta al tratamiento biológico (134). Sin embargo otros autores evidencian que los valores de la PCR superiores a 45 mg/l en un brote grave de CU pueden predecir la necesidad de tratamiento quirúrgico (133).
- Calprotectina fecal: se ha visto que la normalización de CPF en pacientes con EII tras recibir un tratamiento está directamente relacionada con la curación de la mucosa (107).

3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La EII se caracteriza por presentar una sintomatología de curso crónico con brotes de actividad clínica alternado con fases de remisión, por lo que es necesario una adecuada valoración de la actividad inflamatoria intestinal, basada clásicamente en la evaluación de los signos y síntomas mediante índices clínicos (como el índice CDAI, Harvey-Bradshaw, Mayo, Truelove). Como se ha comentado en los párrafos anteriores, los síntomas de EII son poco específicos y además, algunos de estos pacientes están

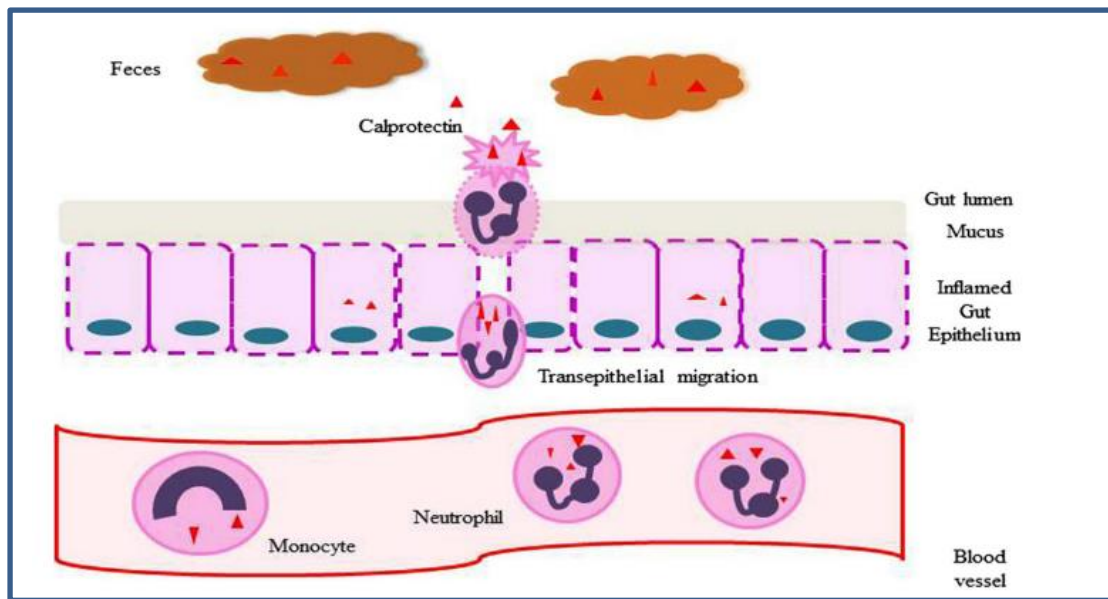
asintomáticos a pesar de la actividad inflamatoria, por lo que la utilidad de los índices clínicos parece ser insuficiente. Los parámetros analíticos como VSG, PCR, plaquetas tienen muy baja sensibilidad y especificidad, por lo que su uso exclusivo no nos permite una adecuada valoración del paciente. Por otro lado, la colonoscopia es una prueba invasiva, costosa, incómoda para el paciente y con potenciales complicaciones graves, por lo que en los últimos años se han realizado más estudios que comparan la actividad histológica y endoscópica con marcadores fecales.

3.1 Calprotectina fecal

La calprotectina fecal (CPF), fue descrita por primera vez en 1980 por Fagerol et al., llamada en principio L1 proteína (89). Es una proteína, que se encuentra en el organismo de forma abundante y ampliamente distribuida. Va unida al calcio y zinc y está compuesta por dos subunidades S100A8 y S100A9 (90). Está contenida principalmente en los leucocitos polimorfonucleares y también está presente, aunque en una menor proporción, en monocitos y los macrófagos reactivos.

La CPF representa aproximadamente el 5% del contenido total proteico de los neutrófilos y un 60% del contenido total de las proteínas que están presentes en su citoplasma (91). La interrupción celular y la muerte de los neutrófilos desencadena la liberación de la calprotectina, pero también puede secretarse de forma activa (135). Por lo tanto, su presencia en heces indica la migración de los neutrófilos y la infiltración inflamatoria a nivel de tracto intestinal (82, 83). La figura 2 presenta esquemáticamente la liberación de la calprotectina en la EII.

Figura 2 Liberación de la CPF a nivel del intestino.



Tomado de Ikhtaire S, Shajib MS, Reinisch W, Khan WI, Fecal calprotectin: its scope and utility in the management of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2016 May;51(5):434-46.

Roseth et al. realizaron un estudio pionero cuyos resultados demostraron que la concentración de la calprotectina en las heces se correlaciona significativamente con el infiltrado de neutrófilos a nivel de la mucosa intestinal, evidenciando su estrecha correlación con la excreción de los leucocitos medida con indio-111 (112). Sin embargo, un estudio reciente evaluó la capacidad de CPF en la monitorización del efecto de IMA-638 (anticuerpo monoclonal contra IL-13) como tratamiento biológico de CU, y demostró que no había correlación entre niveles de mRNA de sus genes correspondientes (S100A8 y S100A9) en las biopsias del colon (136). Por lo tanto, se especula que también la calprotectina fecal se secreta a través de la síntesis local de novo, independientemente de la fuente celular.

La calprotectina pertenece a la familia S100, tiene un peso molecular de 36.5 kDa y está compuesta de una cadena ligera (MRP 8) y dos pesadas (MRP 14) (91). Presenta claras propiedades bacteriostáticas y fungicidas y sus niveles plasmáticos se elevan de 5 a 40 veces, en presencia de procesos infecciosos y/o inflamatorios (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante) (137). También se encuentra presente en las heces y la concentración fecal de calprotectina (CPF) es muy superior comparada con sus niveles plasmáticos (aproximadamente unas 6 veces) (91, 92). Se encuentran

niveles elevados de CPF en las heces de pacientes con diversos procesos inflamatorios intestinales, sobre todo en los que afectan al colon. Sin embargo, la concentración de la calprotectina sérica no refleja la inflamación de la mucosa en la EII (138).

Su concentración en las heces es estable hasta siete días a temperatura ambiente y tiene una distribución homogénea en éstas, por lo que es fácil utilizarla como biomarcador inflamatorio a nivel de tubo digestivo (91).

3.2 Métodos de medición de la calprotectina fecal

Los métodos actuales para medir la CPF se basan en diferentes métodos inmunoquímicos, que están basados principalmente en un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y test rápidos utilizando dispositivos *point-of-care test* (POCT). Los kits comerciales de ELISA actualmente disponibles, utilizan anticuerpos mono- y policlonales, consiguiendo buenos resultados con menos de 5g de muestra de heces (139). Un reciente estudio demostró una reducción significativa (28%) de los niveles de la CPF en heces después de 7 días, mientras que no se apreciaba ningún cambio en los 3 primeros días tras recoger la muestra (140).

Hasta la fecha no se ha establecido un patrón de oro para la cuantificación de la CPF, pero las más utilizadas son las técnicas ELISA. Es una técnica cuantitativa (141), que tiene la ventaja de poder procesar varias muestras al mismo tiempo y por lo tanto resulta más rentable (142).

Actualmente se están investigando los dispositivos POCT cualitativos y cuantitativos para la detección de la CPF (141, 142). Estas técnicas rápidas se basan en el método inmunoensayo cromatográfico, dando resultados en 30 minutos (143,144). Esto es muy ventajoso en la práctica clínica diaria, donde un resultado rápido es necesario para una adecuada toma de las decisiones. Un estudio, realizado por Coorevits L et al., ha encontrado una correlación significativa entre los dos métodos (ELISA y POCT) utilizando el mismo valor de corte en 142 muestras, por lo que es probable que los test rápidos puedan sustituir en el futuro al método ELISA (145).

3.3 Valor de corte para CPF en la EII

Es importante establecer un valor de corte estándar de la CPF para un uso más eficiente, preciso y rentable en el manejo de pacientes con EII. Los niveles de corte de la CPF dependen mucho de tipo de ensayo clínico, la edad del paciente y también de las circunstancias en las que se utiliza la prueba. La mayoría de los estudios menciona como un nivel de 50 $\mu\text{g/g}$, pero un mayor nivel de corte para pacientes ya diagnosticados de EII y un menor para los individuos sanos en el cribado de enfermedades orgánicas (146).

Se ha visto que los niveles de la CPF cambian con la edad. Es importante recordar que los bebés durante su primer año de vida tienen los niveles de CPF aumentados, independientemente si son bebés a término o prematuros, esto probablemente está relacionado con el aumento de la permeabilidad del intestino que conduce a la migración transepitelial de los neutrófilos (147). Cuando los niños tienen entre 4 y 5 años sus niveles de CPF alcanzan niveles comparables con los adultos, por lo que el límite de 50 $\mu\text{g/g}$, se puede utilizar en niños a partir de los 4 años (148).

Usando el valor de corte de 50 $\mu\text{g/g}$, un meta-análisis encontró 95% de sensibilidad y 91% de especificidad para diferenciar los pacientes con EII de los individuos sanos (154). Otro meta-análisis reciente, realizado por Mosli et al., basado en 19 estudios, ha visto que el punto de corte óptimo para detección de la actividad endoscópica fue de 50 $\mu\text{g/g}$ en pacientes sintomáticos, aunque la mayor precisión en el diagnóstico de la EII fue utilizando un corte de 100 $\mu\text{g/g}$ (149). La sensibilidad y especificidad de la detección de la actividad de la enfermedad utilizando un corte de 250 $\mu\text{g/g}$ fueron de 90% y 73%, respectivamente. Por lo que es fácil percatarse de que el resultado varía con el cambio de corte. Todavía queda por determinar un límite aceptable para la identificación y el manejo de la EII.

3.4 Interferencias en los resultados de la CPF

Aunque la excreción de la CPF en las heces normalmente es constante (118), algunos individuos presentan una concentración de este marcador lábil con mayor variación día a día. Esta variación se observó en los pacientes que fueron remitidos para realización de una colonoscopia y carecían de patología orgánica (150). Estos

cambios probablemente se deben a las modificaciones de la dieta o la actividad física (151).

Un estudio reciente, realizado por Lason et al., evaluó la variación de la concentración de la CPF en un solo día en 18 pacientes con CU activa (287 muestras de heces) y encontraron una variabilidad de los valores de la CPF (coeficiente de variación del 52%) en muestras fecales tomadas en un solo día, especialmente en pacientes con altos niveles de este marcador, por lo que se recomendó utilizar las muestras de heces de la madrugada por su mejor valoración (152). Otro estudio polaco, realizado por Dobrzanski et al., mostró que había una variación diurna insignificante de la CPF en personas sanas, pero una variación clínicamente aceptable en pacientes con EII (tanto en CU como en EC) (153). Se puede especular que esa variación observada en pacientes con EII puede deberse a un ritmo circadiano en el reclutamiento de las células inflamatorias y a la acción glucocorticoide a nivel del intestino.

No se ha encontrado ningún alimento que interfiera con los resultados de la prueba, aunque el consumo excesivo de alcohol puede influir en los niveles de CPF, sobre todo en pacientes con valores altos de CPF (167). Se ha visto que algunos fármacos, como AINEs o inhibidores de la bomba de protones, se asocian a niveles elevados de CPF, por lo que se aconseja suspender estos tratamientos antes de la extracción de la muestra (98, 155).

Existen enfermedades que interfieren en los resultados de los niveles de la CPF como pancreatitis aguda, reflujo esófago-gástrico, enfermedad ulcerosa, celiaquía, gastroenteritis aguda y otras menos prevalentes (146).

3.5 Utilidad de la calprotectina fecal en EII

- Diagnóstico diferencial: las manifestaciones de la EII no son específicas y tampoco existe un signo o síntoma patognomónico, por lo que en todos los pacientes con dolor abdominal y diarrea crónica recurrente debería plantearse el diagnóstico de EII. Sin embargo, muchos de los pacientes que tienen estos síntomas tienen una endoscopia negativa para lesiones mucosas (156), por lo que es importante distinguir que pacientes se beneficiarían de la realización de endoscopia y cuales sufren patología funcional. El diagnóstico del síndrome de

intestino irritable (SII) basado en los criterios de Roma podría ser erróneo, ya que casi 1/3 de pacientes con EII cumplen los criterios de Roma para SII (156). Por esta razón sería deseable cuantificar el riesgo de padecer la EII con una prueba simple y no invasiva. Hace más de una década se propuso la medición de la calprotectina fecal como marcador de la inflamación a nivel del colon. Existen muchos estudios que valoran el uso de la CPF para distinguir la enfermedad orgánica de la funcional (113, 156-160). En un estudio pionero, Tibble et al., demuestran que los niveles de la CPF son más bajos en la patología funcional que en la patología orgánica (colitis colágena, EII, cáncer, diverticulosis) (156). La sensibilidad y especificidad de la CPF para identificar la patología orgánica se estima respectivamente en 89% y 79%. En otro estudio, Carroccio et al., han identificado causa orgánica en pacientes con diarrea crónica con una sensibilidad de 64% y especificidad de 80% (159). Se han observado falsos positivos en pacientes en tratamiento con Aspirina o AINEs y falsos negativos solamente en pacientes con enfermedad celiaca. En otro reciente estudio prospectivo multicéntrico con más de 800 pacientes, la CPF ha tenido una sensibilidad del 89% y especificidad del 62% para identificar cualquier enfermedad orgánica (160). Gisbert et al., en un meta-análisis incluyeron 2475 pacientes, calculando la sensibilidad y la especificidad para distinguir entre enfermedades orgánicas y funcionales, el 83% y 84% respectivamente (146).

- Diagnóstico de EII: Se ha visto que los niveles de la calprotectina fecal están constantemente más elevados en pacientes con EII comparando pacientes con SII o controles sanos (156-160). En la tabla 11 están incluidos los resultados de los estudios más importantes para investigación de la CPF en pacientes con EII. Tibble et al., han validado por primera vez la CPF como marcador de la inflamación intestinal comparando su niveles con la excreción de leucocitos marcados con indio 111 (113).

Tabla 11. Precisión diagnóstica de la CPF en EII

Autores	Número de pacientes	Tipo de pacientes	Corte de CPF (µg/g)	Sensibilidad	Especificidad	VPP (%)	VPN (%)
Tibble, JA (113)	220	EC	30	1.00	0.97	86	100
Limburg, PJ (158)	110	CU/EC	100	0.94	0.83	63	93
Costa, F (94)	239	CU/EC	50	0.81	0.82	88	74
Chung-Faye, G (161)	148	CU/EC	25	0.80	0.74	87	65
Kaiser, T (162)	171	CU/EC	50	0.63	0.86	90	51
D'Inca, R (163)	144	CU/EC	80	0.79	0.74	92	53
Langhorst, J (164)	139	CU/EC	50	0.82	0.84	89	74
Schoepfer, AM (165)	136	CU/EC	50	0.83	1.00	100	74

Adaptado de 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(1):56–66.

La mayoría de los estudios comparan pacientes con EII con pacientes con SII o voluntarios sanos, es decir, los extremos distales del espectro clínico, por lo que esto podría sobrestimar la precisión diagnóstica de la CPF y perjudicar su utilidad en la práctica clínica.

Von Roon et al., realizó un meta-análisis con 30 estudios prospectivos incluyendo casi 6000 pacientes, que tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de la CPF para EII, comparando este marcador con el diagnóstico histológico. Se calculó una sensibilidad del 95% y una especificidad del 91%, evidenciando también que los pacientes con EII presentaban valores de la CPF más elevados que en los pacientes sanos (>219 µg/g) (154). Otro excelente meta-análisis realizado por Van Rheenen et al., comparó la precisión diagnóstica de este marcador en pacientes con sospecha de EII (166). Se incluyeron datos de más de mil pacientes, seleccionando estudios con rigurosa metodología donde los valores de la CPF se midieron antes de la endoscopia. La sensibilidad y la especificidad fueron de 93% y 96% respectivamente, también

se ha observado que en niños y adolescentes la especificidad fue significativamente menor (76%).

- Monitorización de la actividad endoscópica en EII: la EII tiene un curso crónico, recidivante y remitente, por lo que es necesaria una supervisión constante a lo largo de la enfermedad. Junto con los síntomas y los índices de la actividad clínica (como Harvey-Bradshaw para EC o Mayo para CU), se utilizan marcadores inflamatorios analíticos tales como: leucocitos, hemoglobina, VSG y PCR. Mientras que los síntomas son más subjetivos y se correlacionan poco con la actividad endoscópica, los biomarcadores no son lo suficientemente sensibles para reflejar la inflamación intestinal con exactitud, como hemos mencionado en los párrafos anteriores (101, 164, 165). La endoscopia junto con la biopsia son las pruebas más definitivas para evaluar la inflamación de la mucosa en el transcurso de la enfermedad (168).

En los últimos años, muchos estudios han demostrado que los niveles de la CPF se correlacionan con la inflamación endoscópica e histológica en pacientes con EII (146). Presentamos un resumen de los estudios más importantes en la tabla 12.

Limburg et al. afirman que las concentraciones altas de la CPF pueden predecir la gravedad de la inflamación intestinal en pacientes con diarrea crónica, evidenciando que los niveles elevados de la CPF se encontraban con un grado histológico de la inflamación avanzado (158). La sensibilidad de la detección de la inflamación histológica en EC y CU fue del 94%, utilizando el corte de 100 µg/g. Schoepfer et al. encontraron una correlación significativa entre los niveles de CPF y la puntuación endoscópica basada en el índice SES-CD (169). Además, se demostró que la CPF era el único marcador válido para discriminar la actividad endoscópica. En este estudio, la CPF detectó actividad endoscópica con una sensibilidad del 89%, una especificidad del 72% y una precisión del 87% con un valor de corte de 70 µg/g. Un meta-análisis reciente de 13 estudios, concluyó que la CPF era una prueba fiable para detectar la actividad de la EII, con una sensibilidad de 92% y especificidad de 60% para el

valor de corte de 50 µg/g, aunque fue más preciso en los pacientes con CU (170). Otro meta-análisis, realizado por Mosli et al., demostró que la sensibilidad, especificidad y la odds ratio en el diagnóstico de la actividad de la EII fueron de 88%, 73% y 19, respectivamente. La exactitud de la detección de la actividad fue mayor en la CU en comparación con EC, concluyendo que la CPF era un biomarcador sensible para determinar la actividad endoscópica, especialmente en la CU (149). En general, la correlación de la CPF con la endoscopia e histología es superior a su correlación con los índices clínicos, por lo que se puede utilizar para detección de la actividad inflamatoria subclínica en pacientes asintomáticos (160). También se ha observado que los niveles altos de la CPF se relacionan con hallazgos compatibles con la EII en la prueba de cápsula endoscópica, por lo que la CPF es un buen predictor de lesiones inflamatorias tanto en la colonoscopia como en la cápsula (171). La CPF es uno de los marcadores biológicos más prometedores en el manejo de la EII, sin embargo se necesitan más estudios para su validación (172).

Tabla 12. Correlación entre la CPF y la actividad endoscópica.

Autores	Número de pacientes/endoscopias	Tipo de pacientes	Índice de actividad endoscópica	Correlación con la CPF
Bunn, SK (114)	22/22 (niños)	CU/EC	Saverymuttu	0.75
D'Inca, R (163)	46/46	CU	Mayo	0.51
D'Inca, R (163)	31/31	EC	SES-CD	0.48
Langhorst, J (164)	42/42	CU	Rachmilewitz	0.49
Roseth, AG (173)	62/64	CU	Mayo	0.57
Jones, J (174)	164/164	EC	SES-CD	0.72
Schoepfer, AM (169)	140/140	EC	CDEIS	0.75
Schoepfer, AM (165)	134/134	CU	Rachmilewitz	0.51
Denis, MA (175)	28/28	EC	CDEIS	No significativa
Xiang, JY (176)	66/66	CU	Sutherland	0.87
Hanai, H (177)	31/31	CU	Matts's	0.81
Langhorst, J (178)	31/31	CU	Rachmilewitz	0.51
Sipponem, T (179)	61/87	EC	SES-CD	0.76
Sipponem, T (180)	77/106	EC	CDEIS	0.73
Fagerberg, UL (181)	39/39	CU/EC	Study score	0.52

Adaptado de 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(1):56–66.

- Predicción de la recidiva de la EII: como se ha mencionado en los párrafos anteriores, la EII cursa con periodos de remisión y brote. El momento de una recaída clínica de la EII es impredecible, por lo tanto, sería útil poder identificar pacientes con mayor probabilidad o riesgo de sufrir un brote y ajustar el tratamiento previamente a su presentación. Al estudiar la utilidad de la CPF en la EII, se ha demostrado que la CPF tiene potencial para predecir la recaída (121, 128, 182), observando que el 90% de los pacientes con valores altos de

CPF tuvieron un brote en un año (120). También se ha observado que los pacientes con EII que tenían los valores de la CPF superiores a 50 $\mu\text{g/g}$ mostraron tener un mayor riesgo de recaída dentro del siguiente año, calculando la sensibilidad y la especificidad en 90% y 80%, respectivamente (121). Mao et al., obtuvo una sensibilidad y especificidad de 78% y 73%, respectivamente, con el límite de 150-340 $\mu\text{g/g}$ (183).

En otro estudio se objetivo que los pacientes con EII que tenían bajos niveles de la CPF (valor de corte por debajo de 56 $\mu\text{g/g}$) junto con curación endoscópica de la mucosa habían mantenido la remisión durante el seguimiento (184).

- Monitorización de la respuesta al tratamiento: por norma general, la respuesta al tratamiento en la EII se evalúa a través de los índices clínicos de la actividad de la enfermedad, marcadores no específicos como PCR y la endoscopia. Sería deseable la evaluación de la inflamación intestinal usando una prueba simple, no invasiva y barata. Un estudio, realizado por Roseth et al., observó durante 18 semanas concentraciones seriadas de la CPF en pacientes con CU, evidenciando una disminución de los niveles de la CPF con el tratamiento y resolución clínica, endoscópica e histológica de la enfermedad (107). En un estudio reciente con una muestra de 60 pacientes con EII (34 con EC y 26 con CU), se logró una remisión clínica sostenida en la mayoría de los pacientes después del tratamiento con Infliximab y Adalimumab, demostrándose también la normalización de los niveles de calprotectina (185). Wagner et al., comparó los niveles de la CPF en los respondedores frente a no respondedores al tratamiento, encontrando que los niveles del marcador se redujeron en pacientes con CU que respondieron frente a los que no (186). Ho et al., también demostraron que los niveles de la CPF eran más altos en pacientes con CU, que no habían tenido una respuesta tras el tratamiento con corticoesteroides e Infliximab, requiriendo una colectomía. Basándose en estos datos se calculó una sensibilidad y especificidad para predecir la colectomía en 24% y 97.4%, respectivamente, con un valor de corte de 1922.5 $\mu\text{g/g}$ (187).

- Predicción de la curación mucosa: en los últimos años, ha habido un auge de evidencia científica en cuanto a la cicatrización de la mucosa, transformándose en un objetivo terapéutico muy importante en pacientes con EII (58). En los ensayos clínicos de la EII, la curación mucosa (CM) se ha definido como la ausencia completa de las lesiones ulcerativas. Esta definición tiene varias limitaciones, como la falta de validación, clasificación y sólo una vaga o carente definición de la mejora de las lesiones de la mucosa (59, 60). La CM se ha asociado a la remisión de la enfermedad, hospitalización menos frecuente, menor necesidad del tratamiento quirúrgico y menor incidencia del cáncer colorrectal en pacientes con EII (60). Se ha sugerido en varios estudios que la CPF puede ser un buen marcador para evaluar la CM. Un estudio reciente mostró que los niveles de la CPF por debajo de 250 µg/g tenían un 94% de sensibilidad y un 62% de especificidad para predecir la CM en pacientes con EC (188).

Otro estudio demostró que en 15 pacientes con EC que recibieron tratamiento anti-TNF α , las concentraciones de la CPF disminuyeron significativamente en aquellos que habían alcanzado CM (189). Aunque los datos son muy prometedores, se necesitan más investigaciones en este campo.

II. JUSTIFICACIÓN

La EII se caracteriza por su curso crónico y recurrente e incluye dos formas principales de la inflamación intestinal: colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Esta patología es más prevalente en los países desarrollados, afectando aproximadamente a 1-2 individuos por cada 1000 personas, con aumento de su incidencia en los últimos años (190, 191). Actualmente se desconoce la etiología de esta entidad, pero parecen existir una serie de factores que producen un gran impacto en dicha enfermedad, tales como: la desregulación de la respuesta inmune de la mucosa intestinal, factores genéticos, la microbiota intestinal y factores ambientales (21-30, 38-40). La CU y EC tienen características patológicas distintas, sin embargo la presentación clínica de ambas depende más de la localización de la enfermedad y su extensión, mostrando síntomas que se superponen en ambos trastornos (dolor abdominal, diarrea, rectorragia). No existe ningún indicador, parámetro o valor de laboratorio, que nos permita establecer un diagnóstico precoz de la CU o la EC, por lo que el diagnóstico se confirma a través de la recopilación de datos bioquímicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos (51). La detección y monitorización del grado de inflamación intestinal es actualmente la piedra angular del diagnóstico y control en la EII, por lo que el estudio del nivel de inflamación es un elemento primordial en nuestra práctica clínica diaria (59, 168). Los síntomas pueden ser un indicador importante de la inflamación y la actividad de la enfermedad, pero son datos de carácter subjetivo y carente de especificidad.

Algunos aspectos de la EII todavía representan ciertos retos para los que tratamos con este trastorno a diario, tales como: el diagnóstico, el pronóstico, la evaluación de la actividad, la gravedad de la enfermedad y el resultado de la terapia. Para cada uno de estos aspectos, no existe un sólo "*gold standard*" presente en las pruebas complementarias, por lo que para el establecimiento del diagnóstico de la enfermedad, los facultativos médicos tienden a analizar en su conjunto: datos de carácter sintomatológico, de exploración clínica, valores de laboratorio, estudio radiológico y endoscópico junto con la biopsia.

Muchas han sido las razones por las que se han estudiado los marcadores analíticos en el manejo de la EII en los últimos años. En primer lugar, para obtener una medición objetiva de la actividad de la enfermedad. En segundo lugar, para evitar

procedimientos invasivos (sobre todo de tipo endoscópico). Un biomarcador ideal debe tener muchas cualidades: debe ser fácil y rápido de realizar, económico y reproducible. El marcador analítico ideal debe ser capaz de identificar los individuos en riesgo de sufrir enfermedad y debe ser específico para la enfermedad. También tiene que ser capaz de detectar la actividad de la enfermedad y controlar los efectos del tratamiento, y finalmente debe servir como valor predictor de la recaída o recurrencia de la enfermedad. Si tal marcador analítico existiese, facilitaría enormemente el trabajo del gastroenterólogo o cirujano que trata a los pacientes con EII.

Actualmente, el patrón de oro o "*gold estándar*" en la detección de la actividad de la inflamación intestinal es el estudio endoscópico con biopsia (60). Sin embargo, es un procedimiento costoso e invasivo, además requiere un endoscopista experto y un régimen preparatorio incómodo para el paciente. Todos los pacientes con EII necesitan una monitorización de la enfermedad, ya sea por un episodio de brote, como para el cribado de lesiones con displasia, por lo que las endoscopias juegan un papel determinante en este caso. Por lo tanto, es deseable encontrar un marcador analítico fácil, rápido, no invasivo, barato y efectivo para detección y monitorización de la inflamación intestinal en pacientes con EII.

Los marcadores biológicos son una manera no invasiva de medir objetivamente la inflamación intestinal y pueden desempeñar un papel coadyuvante, o incluso primario en la evaluación de la actividad de la enfermedad (192). Estos marcadores se clasifican en tres categorías: serológicas, fecales y otros. Entre los diversos marcadores serológicos disponibles destacan los anticuerpos ANCA y ASCA, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VSG) (104). Sin embargo, estos marcadores tienen baja sensibilidad y especificidad para la detección de la inflamación intestinal y no se correlacionan con los síntomas y los índices de la enfermedad (80, 83, 104). Por otro lado, los marcadores fecales tienen la ventaja teórica de tener mayor especificidad para el diagnóstico de enfermedades gastrointestinales como la EII, ya que sus niveles no se elevan en procesos extradiGESTIVOS (192). Otro beneficio potencial de los marcadores fecales es que pueden evitar la necesidad de exploraciones endoscópicas, ya que se correlacionan estrechamente con las lesiones de la mucosa colónica (Tabla 11).

Los biomarcadores fecales, tales como la calprotectina fecal, son un método no invasivo que se puede utilizar para facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento a seguir y nos aportan la información sobre el curso de la enfermedad (185). La calprotectina fecal ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la EII, se correlaciona con la actividad de la enfermedad de la mucosa y puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento o la recaída (149, 170). Con la creciente evidencia científica que apoya su uso en la última década, este biomarcador fecal ha cambiado significativamente la toma de decisiones en la EII. Pero todavía hay muchas preguntas sobre su uso en la práctica clínica.

En este estudio nos proponemos evaluar la utilidad de la monitorización de la calprotectina en los pacientes con EII para medir la actividad inflamatoria y así facilitar una toma rápida de decisiones. En nuestro medio no se conoce el grado de relación entre la actividad endoscópica de la EII del colon y niveles de CPF, así como entre este último y su grado de correlación con la endoscopia, por este motivo diseñamos el presente estudio.

En nuestro estudio pretendemos demostrar si los niveles de calprotectina fecal pueden ser un factor predictivo del nivel de gravedad de los hallazgos endoscópicos y del pronóstico clínico a largo plazo en los pacientes con la EII de afectación colónica.

III. OBJETIVOS

1) OBJETIVOS GENERALES

El siguiente trabajo tiene como objetivos generales:

1. Analizar la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en un grupo de pacientes diagnosticados de CU o EC de afectación colónica/íleo-colónica, sometidos a una endoscopia digestiva baja durante el año 2015 en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.
2. Demostrar si los niveles de la calprotectina fecal pueden ser un marcador válido del nivel de la gravedad en los hallazgos endoscópicos en la EII.
3. Comparar dos métodos de medición de la calprotectina fecal, para confirmar la existencia de relación entre sus niveles y la actividad endoscópica, así como determinar la sensibilidad y la especificidad para diagnóstico de la actividad endoscópica.

2) OBJETIVOS SECUNDARIOS

El siguiente trabajo tiene como objetivos secundarios:

1. Determinar en nuestro medio los niveles de corte de la CPF para diagnosticar con mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo el brote activo.
2. Demostrar la eficacia de la CPF para predecir el brote agudo grave.
3. Evaluar la relación existente entre los niveles de la CPF y la puntuación de los índices de gravedad clínico-analíticos:
 - a. Evaluar la relación entre los niveles de la CPF y marcadores biológicos (PCR, VSG, leucocitosis, trombocitosis, anemia)
 - b. Evaluar la relación entre los niveles de la CPF e índices clínicos
4. Evaluar la eficacia de otros marcadores biológicos e índices de actividad clínica para predecir la actividad endoscópica.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y selección de pacientes

Para alcanzar los objetivos fijados, se ha realizado un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y analítico (estudio de cohortes) en un periodo de seguimiento de un año, desde enero de 2015 hasta enero de 2016.

La Sección de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia atiende alrededor de 320 pacientes diagnosticados de CU y 200 pacientes con EC, de los cuales, el 15% - 20% presenta afectación colónica y el 40 % - 45 % afectación ileo-cólica, a los que periódicamente se les realiza colonoscopia para controles periódicos para vigilancia de lesiones displásicas o para la valoración de la actividad inflamatoria endoscópica por sospecha clínica de aparición de brote agudo.

Los criterios establecidos para nuestro estudio son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de CU y EC con afectación colónica (también íleo-cólica) en base a un conjunto de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos y de análisis histológico de muestras de biopsias.
- Sometidos a colonoscopia/rectoscopia por cualquier indicación médica.
- Firma del consentimiento informado (Anexo 1).

Criterios de exclusión:

- Tratamiento con anti-inflamatorios en últimas 4 semanas previas a la endoscopia.
- Antecedente de enfermedad ulcerosa en el tracto digestivo superior o colitis infecciosa en los últimos dos meses.
- Pacientes en los que durante la colonoscopia se observó macroscópicamente una lesión sugestiva de neoplasia maligna, confirmada posteriormente en el examen histológico.

2. Variables a estudiar

La obtención de los datos para el estudio de investigación se ha realizado a través de la consulta del registro previo de las historias clínicas digitalizadas por medio del programa SELENE del Hospital General Universitario Reina Sofía, así como en los registros de las historias clínicas en formato digitalizado en el programa EDC. Los datos obtenidos fueron transferidos posteriormente a una tabla de Excel (Microsoft Office®, Microsoft Corporation, Mountain View, CA, EEUU) y a una base de datos generada con el programa estadístico SPSS v22.

La recogida de los datos extraídos se ha plasmado sobre un Cuaderno de recogida de Datos (CRD), diseñado específicamente para este estudio, en el cual se contemplan las variables descritas posteriormente.

Se ha recogido información de las historias clínicas de los pacientes según los cuestionarios de la CU (Anexo 2) y la EC (Anexo 3), incluyendo datos demográficos, cuadro sintomático y parámetros analíticos, clasificando las variables de la siguiente forma:

2.1 Demográficas

Se definieron las características demográficas de cada paciente, incluyendo:

- Sexo.
- Edad (Fecha de nacimiento).
- Edad al diagnóstico.

2.2. Datos de la EII

- Tipo de EII: CU o EC.
- Localización: ileo-colica o cólica para EC; proctitis, colitis izquierda o colitis extensa para CU (según la clasificación de Montreal).
- Patrón de la EC: inflamatorio, estenosante, fistulizante.
- Presencia de manifestaciones extraintestinales.
- Tipo de tratamiento.

- Cirugías previas.

2.3 Datos de la actividad clínica

En caso de pacientes con CU (según índice clínico de Mayo y Truelove-Witts) se han recogido:

- Número de deposiciones, considerando la aparición de **diarrea** a partir de 3 deposiciones al día.
- Presencia de **sangre en las heces**, clasificando en deposiciones sin sangre, sangrado leve – no en todas las deposiciones, sangrado importante – en todas las deposiciones.
- **Estado general** (buen estado general, compromiso leve, moderado, grave).
- **Fiebre** (<37º, 37-38º, >38º).
- Frecuencia cardiaca, considerando la **taquicardia** con FC >100.
- **IMC**, calculado según el método Du Bois
 - < 18.5 bajo peso
 - 18.5 - 24.9 peso normal
 - 25 - 29.9 sobrepeso
 - >30 obesidad

En el caso de pacientes con EC (basándose en la escala de Harvey-Bradshaw y CDAI) se han recogido:

- Número de deposiciones líquidas al día, considerando la aparición de la **diarrea** en caso de más de 3 deposiciones al día.
- Presencia del **dolor abdominal**, clasificando en ausente, leve, moderado, grave).
- **Estado general**, clasificando en bueno, regular, malo, muy malo y terrible.
- Presencia de **masa abdominal**, clasificando en ausente, dudosa y presente.

- Toma de **anti-diarreicos**.
- **IMC**, calculado según el método Du Bois
 - < 18.5 bajo peso
 - 18.5 - 24.9 peso normal
 - 25 - 29.9 sobrepeso
 - >30 obesidad

2.4 Variables analíticas

De cada paciente se han recogido los valores de los siguientes marcadores biológicos, realizados en periodos más cercanos a la prueba endoscópica (+/- un mes):

- **PCR** (0-0,5 mg/dl), de acuerdo a los niveles de referencia del laboratorio de nuestro centro se ha considerado que los niveles de PCR eran patológicos por encima de 0,5 mg/dl.
- **VSG** (0-20 mm/h) de acuerdo a los niveles de referencia del laboratorio de nuestro centro se ha considerado que los niveles de VSG eran patológicos por encima de 20 mm/h
- **K** (3,6-5,5 mEq/L)
- **Albumina** (3,3-4,8 g/dl)
- Leucocitos totales (3.600-10.800/ μ L), se considera que un paciente presenta **leucocitosis** cuando el recuento de leucocitos sea mayor de 11000/ μ L.
- **Neutrófilos** totales (1.800-7.500/ μ L)
- Plaquetas (140.000-350.000/ μ L), se considera que un paciente presenta **trombocitosis** cuando el recuento de plaquetas sea mayor de 350000/ μ L.
- Hemoglobina (12-14 g/dl en mujeres; 13-18 g/dl en hombres) se considera que un paciente presenta **anemia** cuando los niveles de Hb sean menores de 12 g/dl en mujeres y de 13 g/dl en varones.

2.5 Calprotectina fecal

El primer método de determinación de CPF fue desarrollado en 1992 por Roseth et al., utilizando la técnica de ELISA (93). En la actualidad esta técnica ha sido mejorada y validada por varios estudios. Este método emplea muestras pequeñas de heces (5g) mezcladas con una solución, obteniendo resultados significativos en cuanto a la relación con la prueba de oro que es la excreción fecal en 3 días de granulocitos marcados con Indio 111 (112), pero mucho menos costosa y más fácil de emplear.

Los valores normales del punto de corte son menores de 50 mg/l o 50 µg/g.

En nuestro estudio, a todos los pacientes que por criterio de sospecha de actividad clínica en EII o por control periódico rutinario en periodo asintomático se les ha sometido a la endoscopia, se ha optado por analizar también el valor de la CPF en +/- dos semana antes o después de la colonoscopia. Esta muestra se ha procesado a través del laboratorio de Bioquímica del Hospital General Universitario Reina Sofía y enviado al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para su cuantificación mediante el método de análisis fluoroenzimoinmuno tipo ELISA.

Dependiendo de la fecha de la extracción de la muestra, los resultados se han medido según dos técnicas de medición distintas. En ambos caso, se cuantificaron los resultados en el laboratorio de bioquímica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Hasta el 1 de abril de 2015 se ha cuantificado la calprotectina fecal mediante el método de análisis fluoroenzimoinmuno tipo ELISA con tecnología EliATM, con medida de analizador automático Phadia 250 de Thermo Scientific, en el estudio llamado "Método 1". A partir del 1 de abril de 2015 el metodo utilizado para medición de la CPF fue el test ELISA Bühlmann fCAL, llamado "Método 2". Ambos test son cualitativos y tienen el mismo intervalo de medición (30-1800 µg/g).

2.6 Variables endoscópicas

Paralelamente en el momento de la realización de la colonoscopia, el endoscopista recogió en su informe los datos de actividad inflamatoria o la ausencia

de la misma, aplicando la clasificación de los índices endoscópicos referidos en el párrafo siguiente.

Para la clasificación de la actividad endoscópica en los pacientes con CU se ha utilizado el índice de Mayo (Tabla 13):

Tabla 13. Índice endoscópico de Mayo

Lesiones	Puntos
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve (disminución del patrón vascular, eritema, friabilidad leve)	1
Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
Enfermedad grave (ulceraciones, hemorragia espontánea)	3

Schroeder K.W. Tremaine W.J. Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study N Engl J Med 317 1987 1625–1629.

Para la clasificación de la actividad endoscópica en los pacientes con EC hemos utilizado el índice SES-CD (Tabla 14):

Tabla 14. Índice SES-CD

Variables	0	1	2	3
Tamaño de las úlceras	No	Aftas Ø 0,1-0,5cm	Úlceras Ø 0,5-2cm	Úlceras grandes Ø >2cm
Superficie ulcerada	No	<10%	10-30%	>30%
Superficie afectada	Segmento sin afectación	<50%	50-75%	>75%
Presencia de estenosis	No	Simple, permite el paso	Múltiple, no permite el paso	No permite el paso
0 - 2 remisión 3 - 6 actividad endoscópica leve 7 - 15 actividad endoscópica moderada > 15 actividad endoscópica grave				

Adaptado de Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004;60:505-12.

Posteriormente a la colonoscopia y tras el análisis de los datos, se ha considerado:

- **Actividad endoscópica:** en el caso del índice de Mayo mayor igual a 1, en cuanto a los pacientes con CU (índice endoscópico Mayo >0) y en el caso de los pacientes con EC, según SES-CD el valor por encima o igual a 3 (índice SES-CD >2).
- **Actividad endoscópica moderada/grave:** índice de Mayo >1 , SES-CD >6
- **Actividad endoscópica grave:** índice de Mayo >2 , SES-CD >15

3. Análisis y tratamiento de los datos

Para el análisis estadístico se ha empleado la aplicación informática SPSS-22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics v 22.0 for Windows; Armonk. NY. USA).

Las técnicas y test estadísticos empleados han sido:

- En variables cualitativas (nominales): tablas de frecuencias y porcentajes.
- En variables cuantitativas: exploración de datos con gráfico Q-Q de ajuste a la normalidad, histograma, coeficientes de asimetría y curtosis/altura junta al Test de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk (específico para muestras de $N < 50$) y descripción con las herramientas habituales de centralidad (media, mediana) y variabilidad (desviación estándar, rango: Mín/Máx. y amplitud intercuartil)
- Para la diferencia de medias entre grupos: Anova de 1 factor de efectos fijos y su alternativa el Test H de Kruskal-Wallis; Test T de Student y U de Mann-Whitney.
- Para la estimación de la sensibilidad y especificidad: curvas ROC y tablas de contingencia.
- Para la correlación entre pares de variables numéricas: coeficiente de Spearman
- Para el cruce de variables categóricas: Test Chi-cuadrado de independencia

El análisis estadístico se ha estructurado en sus dos partes habituales.

Una primera donde se procede a realizar una aproximación descriptiva de la población de estudio, en todas las variables que se han recogido, tanto las de resultado (Variable dependiente VD) como las que se pueden considerar como factores de predicción (Variable independiente VI) de éstos. En esta parte, las variables categóricas se describen en la forma habitual: frecuencia y porcentaje. Las variables de tipo cuantitativo, se describen con: rango (mínimo/máximo), media (con IC al 95%) mediana, desviación típica y amplitud intercuartil. Así mismo, se ha utilizado con ellas el Test de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk (específico para muestras de $N < 50$ casos) para comprobar la normalidad de las distribución de las estas variables (se considera desvío significativo solo si $p < .01$) junto a sus índices descriptivos de asimetría y curtosis (altura). Se completa esta exploración con gráficos Q-Q de normalidad y diagramas de Caja y bigotes para la detección de posibles valores fuera de rango (en especial los *outliers far out*) que puedan ser distorsionadores de los valores promedio de estas variables.

En la segunda parte se procede a realizar un estudio bivariado de las relación de los factores definidos con las VD de resultado, empleando para ello los test adecuados al tipo de variables que se cruzan. Así se han utilizado los procedimientos de Anova de 1 factor de efectos fijos y la H de Kruskal-Wallis para el contraste de la significación de la diferencia entre las medias de varios grupos; así como la T de Student y su alternativa el Test U de Mann-Whitney, cuando solo se comparan dos grupos. Se ha recurrido a las curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos en función de la sensibilidad y especificidad diagnóstica. El método de correlación de Spearman para correlacionar entre sí variables de tipo cuantitativo/ordinal. Y el Test Chi-cuadrado de independencia, para correlacionar pares de variables categóricas o categorizadas.

En todas estas pruebas estadísticas inferenciales, se considera significación cuando $p < .05$ (n.c. 5% habitual).

V. RESULTADOS

A. COLITIS ULCEROSA

1ª PARTE: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.- Descripción de las características de la muestra.

Se dispone de una muestra de 40 pacientes con colitis ulcerosa. Como variables socio-demográficas se han recogido las siguientes variables: sexo, fecha de nacimiento y la edad al diagnóstico.

Algo más de la mitad de estos pacientes: 23 (un 57.5%) son hombres (IC al 95% de confianza: 40.9 – 72.9) aunque no alcanzan a ser mayoría estadística frente a las mujeres (17; 42.5%).

A partir de la fecha de nacimiento de los sujetos, se calculó la variable “Edad actual” conservando la parte fraccional para más exactitud. Esta variable presenta una clara tendencia hacia la normalidad (fig. 3) a pesar de que se aprecia una cierta asimetría, pero que se ve confirmada por el Test de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk, según el cual este desvío observado no es significativo para $p > .05$ (p exacta = .727). Nuestros casos tienen, actualmente, entre 21 y 79 años con mediana en 49.5 años. La edad media de la muestra es de 47.4 años (IC al 95%: 43.4 – 51.5) con desviación estándar de 12.7 años.

Por lo que respecta a la Edad que tenían en el momento del diagnóstico, esta otra variable tiene un buen grado de simetría (fig. 4) que le permite mantenerse dentro de los márgenes de una distribución normal de la que tampoco se aleja significativamente ($p > .05$) según el Test SW de bondad de ajuste (p exacta = .364). El rango de valores observados, va desde los 17 a los 59 años con mediana en 37 años. La edad media de estos pacientes en el momento del diagnóstico era de 37.2 años (IC al 95%: 33.7 – 40.7) con desviación estándar de 11 años.

Figura 3: Histograma. Edad de la muestra con C.U.

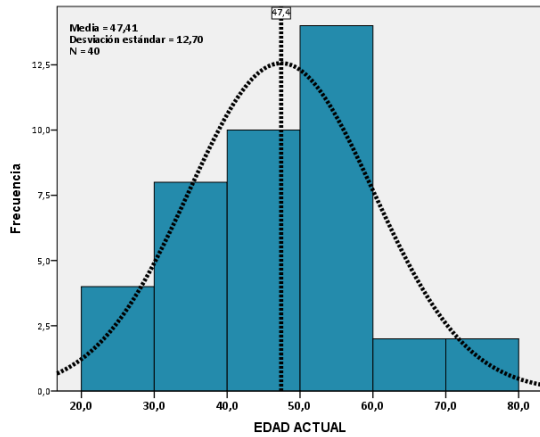
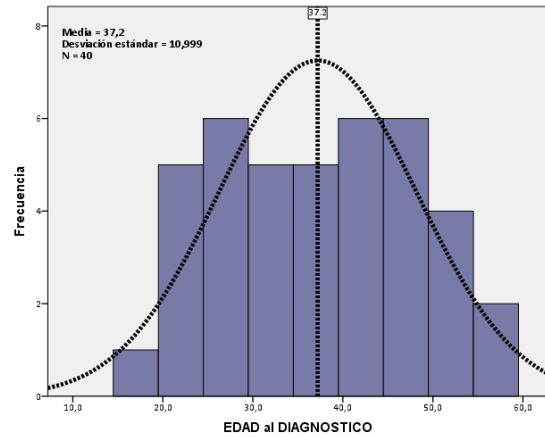


Figura 4: Histograma. Edad al diagnóstico de C.U.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Así mismo, se recogieron otras variables descriptivas de la muestra relacionadas con la enfermedad, en concreto: Tratamiento y Extensión (Montreal).

Se apreció una gran variedad de tratamientos distintos, personalizados, en la mitad de la muestra, de tal manera que solo había 1 pacientes de cada tipo. En la otra mitad se observan los dos tratamientos más comunes que son: solo Mesalazina (9 pacientes, un 22.5%) y Azatioprina (AZA)+Mesalazina (8 casos, 20%). Ante la diversidad de situaciones antes comentada se opta, con fines de mejorar la estadística descriptiva, agrupar los distintos tratamientos en 4 grupos: 1) tratamiento biológico, 2) AZA, 3) solamente Mesalazina y 4) Corticoides. De esta manera se observa que:

- un 27.5% de los pacientes (11) son tratados con corticoides,
- un 25% (10) de casos en el grupo AZA
- otro 25% (10) en el grupo Mesalazina
- un 20% (8) tienen un tratamiento biológico
- 1 paciente (2.5%) no tiene tratamiento

Al respecto de la Extensión (Montreal) se han encontrado tres posibilidades con frecuencia muy pareja: 16 pacientes (40%) en izquierda, 13 (32.5%) en pancolitis y 10 (25%) en proctitis. Un paciente tiene extensión indeterminada (2.5%).

2.- Actividad clínica.

Según el índice clínico de Mayo y Harvey-Bradshaw y para sus cálculos, se han recogido las variables: Número de deposiciones al día, Presencia de sangre en heces, Estado general, Fiebre y Frecuencia cardiaca.

Al respecto del número de deposiciones diarias, se han observado valores en el rango entre 1 y 8, siendo lo más frecuente: 2 (18; 45%) y 1 (12; 30%). El número medio es de 2.28 (IC al 95%: 1.77 – 2.78). Cinco pacientes (un 12.5%; IC: 4.2 – 26.8) presentan síntomas de diarrea al tener más de 3 deposiciones diarias (3 casos con cuatro y 2 con 8).

En cuanto a aparición de sangre en heces, un mayoritario 60% no tiene (24) por tanto el restante 40% sí (16). Y de estos 16 casos, en 5 de ellos se ha considerado que es muy importante (12.5%).

La inmensa mayoría de los pacientes no presenta fiebre (39 de 40; un 97.5%)

La frecuencia cardiaca de casi toda la muestra (97.5%) se encuentra entre 54 y 88 ppm; solamente 1 caso con 107 pulsaciones (taquicardia) extiende el rango observado hasta ese valor. La mediana es de 67.5 ppm. La media es de 68.1 (IC: 65.1 – 71.2) con desviación estándar de 9.6 ppm.

Y finalmente, la Valoración global del estado general del paciente, nos informa de que más de la mitad de la muestra (24; el 60%) se clasifican como estado normal. En el resto: 13 (32.5%) están calificados como leve, 2 (5%) como moderado y solamente 1 (2.5%) como grave.

Así mismo, para completar los datos de esta sección se midió el índice de masa corporal (BMI) de los sujetos participantes en este estudio. Su exploración como variable cuantitativa se presenta en la tabla 15. Se observa que esta variable tiene una clara tendencia hacia el modelo de una campana de Gauss de la que no difiere de forma significativa ($p > .05$) según el Test SW de bondad de ajuste (p exacta = .874). La media de la muestra es de 23.41 (IC al 95%: 22.36 – 24.45) con desviación estándar de 3.26 puntos.

En función de los valores de corte habituales: un 27.5% (IC: 14.6 – 43.9) de sujetos tienen valores indicativos de sobrepeso, más un 2.5% (IC: 0.1 – 13.1) que presenta obesidad. Solo un 7.5% (IC: 1.6 – 20.4) tiene bajo peso. Un mayoritario 62.5% tiene peso normal (IC: 45.8 – 77.3).

Tabla 15: Análisis exploratorio y descriptivo. Índice de masa corporal. (N=40).

Variable	Exploración: Forma			Centralidad		Rango (Mín. / Máx.)	Variabilidad	
	Asimetría	Curtosis	Test SW: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
BMI	0.388	0.210	.87 ₄ ^{NS}	23.41	23.17	17.01 / 32.18	3.26	4.35

NS = Desvío no significativo (p>.05) la variable se distribuye normalmente

Tabla 16: Análisis descriptivo. BMI: Clasificación clínica. (N=40)

Variable	Categoría	Número de casos	%
BMI – Cat.	Bajo peso (<18.5)	3	7.5 %
	Peso normal (18.5 - 24.9)	25	62.5 %
	Sobrepeso (25 - 29.9)	11	27.5 %
	Obesidad (>30)	1	2.5 %

Al respecto al índice clínico de Mayo: la mitad de la muestra (50%; 20) tienen valores en el tramo del 0 al 2. En la otra mitad: 13 pacientes (32.5%; IC: 18.6 – 49.1) tienen un brote leve y los 7 restantes (un 17.5%; IC: 7.3 – 32.8) uno brote moderado. Mientras que según el índice Truelove: 32 pacientes (un 80%; IC: 64.4 – 90.9) están en estado inactivo, 7 (17.5%; IC: 7.3 – 32.8) en estado de brote leve y 1 paciente (2.5%; IC: 0.1 – 13.2) con un brote grave.

3.- Variables analíticas.

La tabla 17 resume los valores de la exploración de la forma de cada variable junto a los índices descriptivos de las mismas. En la exploración se ha encontrado que solamente dos variables (Hemoglobina y Plaquetas) se distribuyen normalmente (con p>.05 en el Test SW) más una (Potasio) cuyo desvío es tan leve que se puede admitir que tiende hacia la normalidad. En las restantes (Albúmina, Leucocitos, Neutrófilos, VSG, PCR y Calprotectina) los desvíos son altamente significativos (p<.001 en el Test

SW) por lo que es imposible admitir que se acerquen a una campana normal de Gauss. A pesar de ello y de las asimetrías que se observan, en bastantes de estas variables, que los valores de mediana y media son similares. Las excepciones se aprecian en: VSG donde dos valores elevados (51 mm y 57 mm) incrementan la media, en PCR donde un solo sujeto (que tiene 14.97 mg/dl) produce el mismo efecto en la media, y en Calprotectina donde varios pacientes con valores altos (por ejemplo 16 con >600 y de ellos 9 con >1500) elevan notablemente la cuantía de la media.

El resto de índices descriptivos se aprecia en la citada tabla 17.

Tabla 17: Análisis exploratorio y descriptivo. Variables analíticas. (N=40, excepto en VSG).

Variable	Exploración: Forma			Centralidad		Rango (Mín. / Máx.)	Variabilidad	
	Asimetría	Curtosis	Test SW: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
<i>Hemoglobina</i>	-0.805	1.332	.134 ^{NS}	14.25	14.35	9.80 / 16.90	1.46	1.52
<i>Albumina</i>	-2.596	10.478	.000**	4.50	4.55	2.40 / 5.20	0.46	0.38
<i>Leucocitos</i>	1.579	2.872	.000**	6.78	6.24	3.94 / 13.50	1.98	2.27
<i>Neutrófilos</i>	1.528	2.868	.000**	3.94	3.35	2.10 / 8.94	1.56	2.20
<i>Plaquetas</i>	0.379	0.787	.489 ^{NS}	250.33	248.50	116.00 / 406.00	61.54	72.75
<i>Potasio</i>	-0.917	3.058	.010 *	4.42	4.45	2.70 / 5.30	0.47	0.68
<i>VSG (N=39)</i>	2.014	4.368	.000**	13.74	10.00	2.00 / 57.00	12.42	10.00
<i>PCR</i>	5.115	28.341	.000**	0.81	0.10	0.10 / 14.97	2.49	0.24
<i>Calprotectina</i>	0828	-0.995	.000**	649.65	293.00	28.00 / 1800.00	666.90	1212.80

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

* = Desvío leve significativo ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

Empleando los puntos de corte normativos habituales, se ha clasificado a los pacientes en los grupos diagnósticos que les corresponde. El resumen de este resultado se presenta en la tabla 18 que sigue.

Se ha observado:

- Un 12.5 % (IC: 4.2 – 26.8) de pacientes con **anemia**.
- Un 2.5% (IC: 0.1 – 13.1) de casos con **albumina baja**, un 17.5% (IC: 7.3 – 32.8) tienen albumina alta.
- Un 5% (IC: 0.6 – 16.9) de sujetos con **leucocitosis**.
- Un 5% (IC: 0.6 – 16.9) de pacientes con neutrófilos altos.
- Y un 5% (IC: 0.6 – 16.9) de pacientes con **trombocitosis**.

- Un 2.5% (IC: 0.1 – 13.1) de casos con el potasio bajo.
- Un 20.5% (IC: 9.3 – 36.5) de pacientes con **VSG** patológico.
- Un 17.5% (IC: 7.3 – 32.8) de casos con **PCR** patológico.
- Un más que notable 80.0% (IC: 64.4 – 90.9) tienen valores patológicos de **Calprotectina fecal**.

Tabla 18: *Análisis descriptivo.* Variables analíticas. Clasificación clínica. (N=40, excepto en VSG).

Variable	Categoría	Número de casos	%
Hemoglobina	<i>Anemia</i>	5	12.5 %
	<i>Normal</i>	30	75.0 %
	<i>Alta</i>	5	12.5 %
Albúmina	<i>Baja</i>	1	2.5 %
	<i>Normal (3.3 - 4.8)</i>	32	80.0 %
	<i>Alta</i>	7	17.5 %
Leucocitos	<i>Normal (3600 - 11000)</i>	38	95.0 %
	<i>Leucocitosis (>11000)</i>	2	5.0 %
Neutrófilos	<i>Normal (1800 - 7500)</i>	38	95.0 %
	<i>Altos</i>	2	5.0 %
Plaquetas	<i>Bajas</i>	1	2.5 %
	<i>Normal (140 - 350)</i>	37	92.5 %
	<i>Trombocitosis (350)</i>	2	5.0 %
Potasio	<i>Bajo</i>	1	2.5 %
	<i>Normal (3.8 - 5.2)</i>	38	95.0 %
	<i>Alta</i>	1	2.5 %
VSG (N=39)	<i>Normal</i>	31	79.5 %
	<i>Patológico (>20)</i>	8	20.5 %
PCR	<i>Normal</i>	33	82.5 %
	<i>Patológico (>0.50)</i>	7	17.5 %
Calprotectina	<i>Normal</i>	8	20.0 %
	<i>Patológico (>100)</i>	32	80.0 %

En cuanto al método de determinación de la CPF: 13 (32.5%) se han realizado con el método 1 y los restantes 27 (67.5%) con el 2.

4.- Variables endoscópicas.

En un 25% (10) de los casos la endoscopia revela remisión. Del resto, un 20% (8) presentan una actividad endoscópica leve, un 42.5% (17) moderada siendo lo más frecuente, y un 12.5% (5) ya alcanza el nivel grave.

Por último, solamente 12 casos presentan pólipos (30%; IC: 16.6 – 46.5); y de entre estos 12: la mitad (6) son de tipo inflamatorio, 4 son adenomas, 1 hiperplásico y 1 hamartamatoso.

2ª PARTE: ANÁLISIS INFERENCIAL

Esta segunda parte del análisis de datos está destinada a utilizar los métodos estadísticos adecuados y necesarios para dar respuesta a las cuestiones planteadas en los objetivos de la presente investigación.

1.- Estudio de la asociación entre los niveles de Calprotectina fecal y los hallazgos endoscópicos de la actividad.

En primer lugar se desea encontrar un valor de corte óptimo para asociar los niveles de CPF con la presencia de actividad endoscópica al menos moderada (valores >1 en el índice de Mayo). Como se ha visto en la anterior parte descriptiva, 22 pacientes, un 55% (IC: 38.5 – 70.7), tiene actividad moderada o grave.

La fig. 5 presenta los valores medios de CPF y la fig. 6 los valores de las medianas de CPF, de los grupos que se establecen en la muestra en función de la actividad endoscópica. Ambos nos llevan a una conclusión similar: CPF se incrementa de forma asociada a una mayor actividad. El mayor incremento en los valores medios se presenta entre el nivel leve (329.25 µg/g) y el moderado (911.53 µg/g). Este salto también se aprecia en los valores de la mediana (de 293 µg/g a 855 µg/g) aunque en ellas también el cambio desde el CPF de moderada al de grave (855 µg/g hasta 1584 µg/g) es alto.

Figura 5: Diagrama de medias. Valores medios de CPF en función de la Actividad Endoscópica

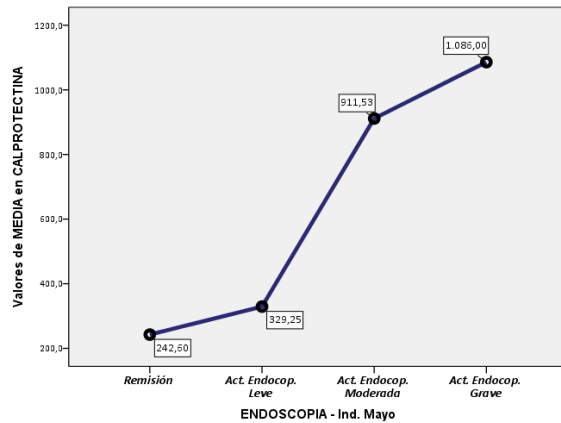
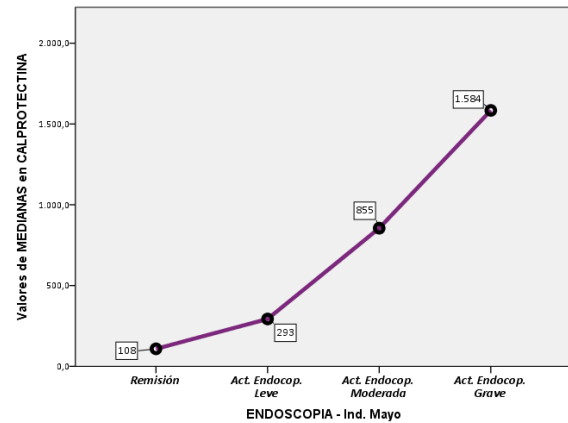


Figura 6: Diagrama de medianas. Valores de las medianas de CPF en función de la Actividad Endoscópica



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Se empleó el método Anova de 1 factor para comprobar la significación de las diferencias entre estos valores medios, aunque dada la falta de normalidad de la variable (comentada en la parte descriptiva), se acompañó también de su alternativa no-paramétrica: el Test H de Kruskal-Wallis, que de forma equivalente compara los promedios. Los resultados de ambos (tabla 19) nos indican que, a pesar de lo pequeño de la muestra, las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas ($p < .05$). El método Anova además nos indica que el grado de asociación entre las variables (26.5%) es elevado (valor de correlación: $r = .515$). Es decir que estos resultados confirman la impresión obtenida desde los gráficos de que la CPF se incrementa de forma asociada a una mayor actividad.

Tabla 19: Análisis inferencial. Significación de las diferencias en valores de CPF en función de la Actividad Endoscópica. Pacientes con CU (N=40)

Variable	Remisión (n=10)		Act. Endoscópica Leve (n=8)		Act. Endoscópica Moderada (n=17)		Act. Endoscópica Grave (n=5)	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana
CPF	242.60 (297.58)	108.00	329.25 (176.47)	293.00	911.53 (732.89)	855.00	1086.00 (886.06)	1584.00
ANOVA de 1 f.e.f.	Valor F=4.33 ; $p = .011$ * ; Tamaño del efecto: $R^2 = .265$							
Test Kruskal-Wallis	Valor $\chi^2 = 7.82$; $p = .049$ *							

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

Para encontrar un valor de corte que diferencie los casos en remisión o con actividad leve, de los pacientes con actividad moderada o grave (>1), se procede a

crear una variable dicotómica en la Actividad que una a los casos en esos dos grupos. Tras esto se comprueba que en el primero de ellos, el valor medio es 281.11 $\mu\text{g/g}$ (d.e. 248.33) con mediana 231.50 $\mu\text{g/g}$, claramente menores que los promedios de los casos del grupo con actividad moderada/grave: media 951.18 $\mu\text{g/g}$ (d.e. 751.25) y mediana 1002.00 $\mu\text{g/g}$; de manera que estas diferencias son significativas: según Anova para $p < .001$ ($F=13.09$; $p=.0009$) y según Kruskal-Wallis para $p < .05$ ($\text{Chi}^2=6.01$; $p=.014$).

Esta significación nos permite emplear el procedimiento de la Curva ROC para tratar de determinar el valor de corte que maximice la sensibilidad y la especificidad de los valores CPF para predecir la actividad endoscópica moderada/grave. La curva ROC de esta asociación (fig. 7) tiene un área de .727 (IC al 95%: .567 - .887) estadísticamente significativa para $p < .05$ (p exacta = .014). Tras esto se concluye que es posible encontrar un punto de corte en la CPF. El valor de este punto de corte debe ser tal que maximice de forma equilibrada los valores de sensibilidad (S) y especificidad (E) por encima del 80% para ambos. Sin embargo las coordenadas de S y 1-E en la curva ROC nos impiden encontrar un valor que satisfaga este criterio. Ante esta situación, si se prefiere maximizar la sensibilidad, un buen punto de corte será el valor CPF = 200 al que le corresponde S= 68.2% y E= 53.3%. Y si por el contrario se prefiriese maximizar la especificidad, un punto de corte bastante óptimo sería el valor CPF = 300 que tiene S= 59.1% con E= 77.8%. La figura 8 muestra los valores de CPF de ambos grupos y en las horizontales punteadas ambos valores de corte. La superposición de los grupos es el motivo por el que no es posible encontrar un punto de corte óptimo que equilibre S y E. Si bien la mayoría de los pacientes del grupo interés (moderado/grave) se sitúan por encima de cualquiera de los dos puntos de corte propuestos, se observa como existen sujetos con valores CPF aun teniendo actividad de estos grados, por debajo de los citados puntos.

Figura 7: Curva ROC. Valores de CPF para discriminar a los casos con Actividad endoscópica moderada/grave.

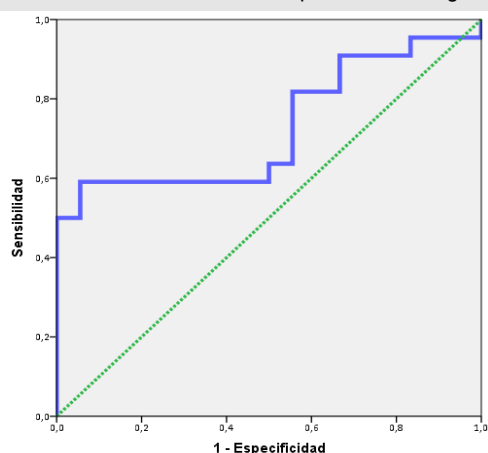
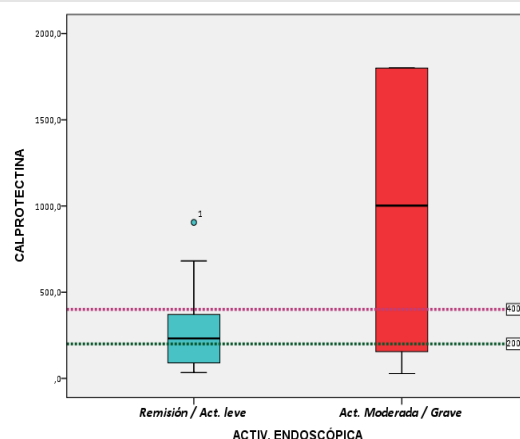


Figura 8: Diagrama de caja. Valores de CPF en función de su Actividad endoscópica.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

La tabla 20 resume los valores de S y E junto a los VPP y VPN de algunos puntos de corte CPF para Actividad >1, que pueden ser de interés.

Tabla 20: Análisis inferencial: Curva ROC. Valores de S, E y VP, de algunos puntos de corte CPF para predecir Actividad endoscópica moderada/grave, en pacientes con CU.

Punto de corte CPF	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
100	90.9 %	33.3 %	62.5 %	75.0 %
150	77.3 %	44.4 %	63.0 %	61.5 %
200	68.2 %	44.4 %	60.0 %	53.3 %
250	59.1 %	55.6 %	61.9 %	52.6 %
300	59.1 %	66.7 %	68.4 %	57.1 %
400	59.1 %	77.8 %	76.5 %	60.9 %
500	59.1 %	83.3 %	81.3 %	62.5 %
800	54.5 %	94.4 %	92.3 %	63.0 %

A continuación nos planteamos crear otra variable dicotómica que distribuya a los pacientes en dos grupos: remisión / cualquier actividad endoscópica (Mayo>0). Una vez hecho se comprueba que mientras que los casos en remisión (10) tienen como se sabe (tabla 19) un valor medio de 242.60 µg/g y mediana de 108.00 µg/g, los pacientes del nuevo grupo formado por todos los que tienen alguna actividad (30) tienen: una media de 785.33 µg/g (d.e. 703.18) y una mediana de 402.00 µg/g que son promedios netamente superiores, siendo estas diferencias significativas (p<.05): según Anova para p<.05 (F=5.55; p=.024) y según Kruskal-Wallis para p<.01 (Chi²=6.74; p=.009).

Por tanto, se procede de nuevo a utilizar el procedimiento de la Curva ROC para tratar de encontrar un valor de corte que maximice la sensibilidad y la especificidad de los valores CPF para predecir cualquier tipo actividad endoscópica. La curva ROC de esta nueva asociación (fig. 9) tiene un área de .777 (IC al 95%: .611 - .943) estadísticamente significativa para $p < .05$ (p exacta = .010). A la vista de las coordenadas de S y 1-E de la curva ROC nos permite encontrar varios puntos candidatos a ser valores de corte, con buena sensibilidad y especificidad (ver tabla 21). A la vista de estos resultados, parece que sin duda, el valor CPF = 150, es el más óptimo con una buena sensibilidad del 80% manteniendo la especificidad en un notable 70%. Si se desea una mayor sensibilidad, el corte en CPF = 100 alcanza un 90%, aunque esto va en detrimento de la especificidad (solo un 50%).

Figura 9: Curva ROC. Valores de CPF para discriminar a los casos con cualquier Actividad endoscópica.

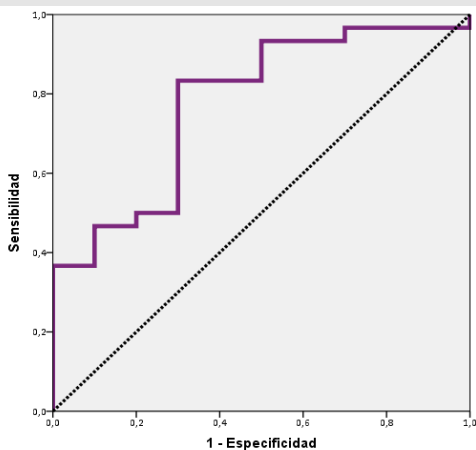
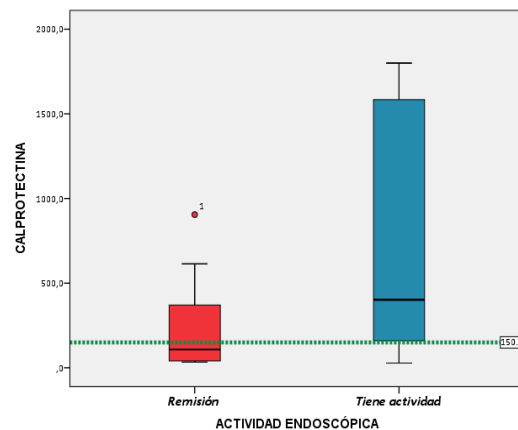


Figura 10: Diagrama de caja. Valores de CPF en función de su Actividad endoscópica.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Tabla 21: Análisis inferencial: Curva ROC. Valores de S, E y VP, de algunos puntos de corte CPF para predecir Actividad endoscópica moderada/grave, en pacientes con CU.

Punto de corte CPF	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
100	90.0 %	50.0 %	84.4 %	62.5 %
150	80.0 %	70.0 %	88.9 %	53.8 %
200	73.3 %	70.0 %	88.0 %	46.7 %
250	60.0 %	70.0 %	85.7 %	36.8 %
300	53.3 %	70.0 %	84.2 %	33.3 %
400	50.0 %	80.0 %	88.2 %	34.8 %

Para finalizar con este apartado, se ha analizado la posible relación entre los valores de CPF y la presencia de pólipos. Para ello hemos empleado los test de Student y su alternativa Mann-Whitney. Según nuestros datos, los 12 pacientes con pólipos tienen una media de 481.92 $\mu\text{g/g}$ (d.e. 515.33) junto a una mediana de 276 $\mu\text{g/g}$; en tanto que los 28 casos que no los tienen presenta valores promedios en CPF más elevados: media 721.54 (d.e. 718.59) y mediana 293 $\mu\text{g/g}$. Según Student, esta diferencia no es estadísticamente significativa para $p > .05$ (valor $t=1.04$; $p=.304$), algo que se confirma con el Test de MW también con $p > .05$ (valor $Z=0.49$; $p=.635$). Por tanto no tenemos evidencias estadísticas de relación entre estas variables.

2.- Determinación de la influencia del método de medida en los valores de la CPF.

En este apartado se procede a comprobar si los valores que se obtiene en CPF pudieran estar modificados en función del método de medida empleado para obtenerlos, dado que en el tiempo de estudio se han empleado dos procedimientos distintos. Para ello de forma similar a algunos de los análisis anteriores se procede a contrastar los valores promedio (media y mediana) con el conocido test T de Student y su alternativa el Test U de Mann-Whitney ante la falta de normalidad de la distribución de los valores CPF.

En los 13 casos de pacientes medidos con el método 1 el valor medio de CPF es 246.85 $\mu\text{g/g}$ (con d.e. de 247.28) en tanto que la mediana es de 148 $\mu\text{g/g}$. Por su parte los 27 casos medidos con el método 2 tienen un valor medio muy superior, de 843.59 $\mu\text{g/g}$ (d.e. 720.22) junto a la media de 681 $\mu\text{g/g}$ que también es claramente más alta. Estos valores nos llevan a concluir que la diferencia entre estos promedios es muy significativa: según Student para $p < .001$ (Valor $t=3.86$; $p=.0005$) y según Mann-Whitney para $p < .01$ (valor $Z=2.50$; $p=.006$). Por tanto se concluye que hay diferencias de los valores CPF en función del método empleado. Lo que no puede asegurar la estadística es que estas diferencias significativas estén provocadas por el método, ya que puede ser que sean las características de los pacientes las que actuando como variables de confusión generen realmente la diferencia observada.

Para tratar de verificar esta posible diferencia entre métodos, en primer lugar se procede a comprobar si los grupos (muestras) que se generan en función del método de medida son, o no, equivalentes en los hallazgos endoscópicos. Para ello, se ha cruzado la variable método con la variable dicotómica que se creó con el índice endoscópico de Mayo: remisión / actividad (>0) considerando a éste como el *gold standar* del estado del paciente, mediante el conocido método Chi-cuadrado de independencia, que si bien es cierto, que se trata de una prueba estadística para determinar la existencia/ausencia de relación entre variables categóricas, de la existencia de la misma se puede inferir la existencia de diferencias significativas en la variable de respuesta entre las categorías del factor a partir de los valores de los residuos estandarizados corregidos que son valores similares a las Z de la normal (se considera indicativo de significación cuando estos residuos son ≥ 2).

Según este test estadístico, de los 13 casos medidos con el método 1: un 76.9 (10) tiene actividad endoscópica (3 no; 23.1%); en tanto que de los 27 medidos con el método 2: un 74.1% (20) tienen actividad (7 no; 25.9%). Estos datos nos indican que no habiendo relación significativa entre las variables, no se pueden admitir diferencias significativas entre los grupos generados por el método de medida; es decir que los grupos son equivalentes entre sí en cuanto a la actividad endoscópica. Y esto podría ser un apoyo a la anterior conclusión de que los valores CPF varían con el método y se ven incrementadas en el segundo de ellos.

Tras este resultado se procede a comprobar cómo afecta esta cuestión a la sensibilidad y la especificidad del CPF con respecto a la Actividad endoscópica. Para ello se va a repetir parte del análisis del apartado anterior, segmentando a la muestra en función del método de medida de CPF. Debemos tener en cuenta que la consiguiente reducción del N, disminuye la potencia estadística.

En el grupo medido con el método 1 (n=13) hay 3 casos en remisión según la endoscopia y 10 con actividad Mayo>0. La curva ROC correspondiente (fig. 11) tiene un área de .500 (IC: .105 - .895) por tanto no significativa con $p > .05$ ($p = .999$) de modo que nos lleva a la conclusión de que este método no es eficaz para la predicción del resultado endoscópico.

En el grupo medido con el método 2 (n=27) tenemos 7 pacientes en remisión y los 20 restantes con actividad Mayo>0. Su curva ROC (fig. 12) presenta un área de .879 (IC al 95%: .727 - 1) altamente significativa para p<.01 (p exacta = .003). Viendo las coordenadas de S y 1-E de esta curva determinamos que los valores 100 y 150 de CPF tienen una muy elevada sensibilidad (tabla 9) ambos alcanzan el 95%, si bien el punto 150 tiene mejor especificidad (71.4%) que el corte en 100 (E = 57.1%). Por tanto, estadísticamente es más óptimo el punto de corte 150 para este método 2. Cortes mayores (tabla 22) mantiene buena especificidad, pero pierden en sensibilidad, de modo que no se consideran adecuados.

Figura 11: Curva ROC. Valores de CPF obtenidos por el método 1, para discriminar a los casos con cualquier Actividad endoscópica (Mayo>0).

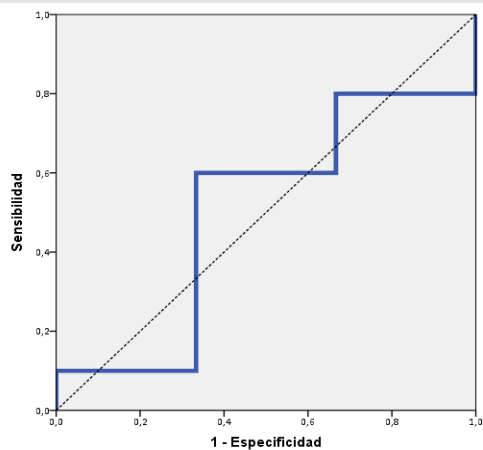
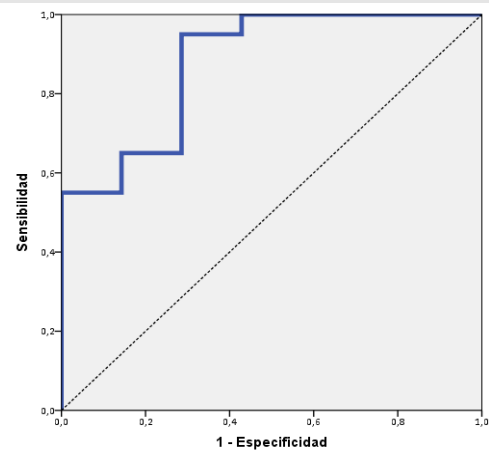


Figura 12: Curva ROC. Valores de CPF obtenidos por el método 2, para discriminar a los casos con cualquier Actividad endoscópica (Mayo>0).



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Tabla 22: Análisis inferencial: Curva ROC. Valores de S, E y VP, de algunos puntos de corte de CPF medidos por el método 2 para predecir Actividad endoscópica (Mayo>0) en pacientes con CU

Punto de corte CPF	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
100	95.0 %	57.1%	86.4 %	80.0 %
150	95.0 %	71.4 %	90.5 %	83.3 %
200	90.0 %	71.4 %	90.0 %	71.4 %
250	80.0 %	71.4 %	88.9 %	55.6 %

Una vez comprobada estas diferencias entre los métodos, hemos decidido la conveniencia de repetir el análisis presentado en el apartado 1 que estudia la relación entre CPF y Actividad endoscópica, segmentando la muestra en los dos grupos que se generan en función del método. A continuación se exponen estos resultados.

Para el método 1 (ver medias y medianas en las figuras 13 y 14) se observan valores promedio muy similares en los 4 grupos determinados por la actividad endoscópica. Por ello es razonable que las diferencias que se observan no sean estadísticamente significativas ($p > .05$) ni según Anova ni según el test de Kruskal-Wallis (tabla 23). Este resultado es coherente con la imposibilidad de calcular sensibilidad y especificidad del CPF en este método encontrada anteriormente.

Figura 13: Diagrama de medias. Valores medios de CPF medidos con el método 1, en función de la Actividad Endoscópica

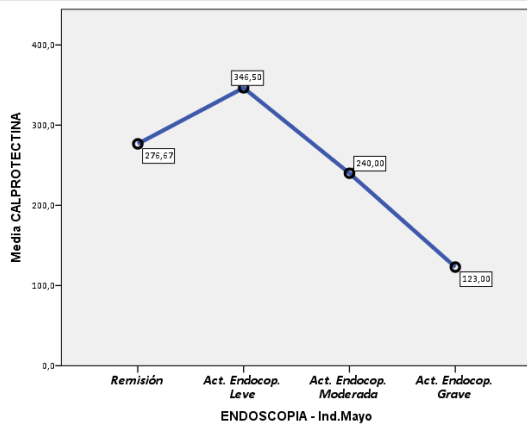
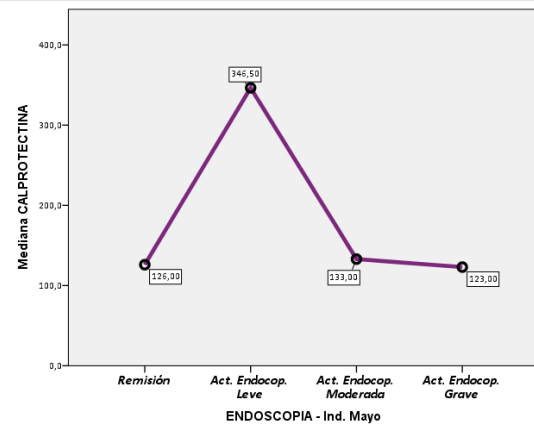


Figura 14: Diagrama de medianas. Valores de las medianas de CPF medidos con el método 1, en función de la Actividad Endoscópica



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Tabla 23: Análisis inferencial. Significación de las diferencias en valores de CPF medidos por el método 1 en función de la Actividad Endoscópica. Pacientes con CU (N=13)

Variable	Remisión (n=3)		Act. Endoscópica Leve (n=2)		Act. Endoscópica Moderada (n=6)		Act. Endoscópica Grave (n=2)	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana
CPF	276.67 (292.69)	126.00	346.50 (174.66)	346.50	240.00 (303.45)	133.00	123.00 (134.35)	123.00
ANOVA de 1 f.e.f.	Valor F=4.33 ; p=.869 ^{NS}							
Test Kruskal-Wallis	Valor Chi ² =2.24 ; p=.524 ^{NS}							

NS = NO significativo al 5% ($p > .05$)

Para el método 2 (medias y medianas en las figuras 15 y 16) se comprueba claramente que los valores de la CPF se incrementan a partir del nivel de actividad moderada y es aún más alto en la actividad grave. Siendo estas diferencias altamente significativas para $p < .01$ (tabla 24) con cualquiera de los dos procedimientos

estadísticos empleados. Anova además nos permite que se estime el tamaño del efecto cuyo valor (64.5%) indica una elevada relación entre CPF y endoscopia (.803). Estos resultados son totalmente concordantes con la buena eficacia predictiva y los valores de S y E antes encontrados con este mismo grupo de pacientes.

Figura 15: Diagrama de medias. Valores medios de CPF medidos con el método 2, en función de la Actividad Endoscópica

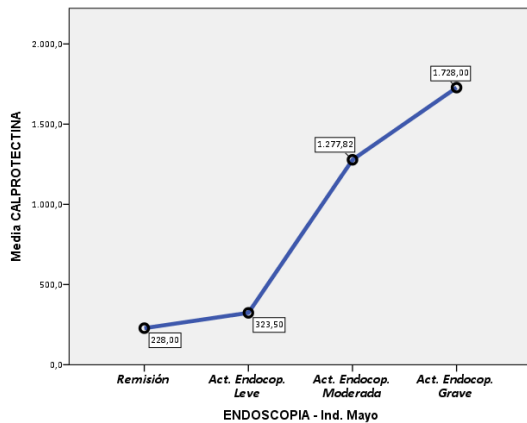
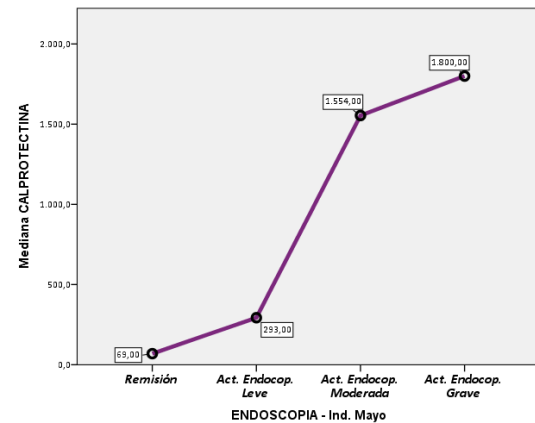


Figura 16: Diagrama de medianas. Valores de las medianas de CPF medidos con el método 2, en función de la Actividad Endoscópica



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Tabla 24: Análisis inferencial. Significación de las diferencias en valores de CPF medidos por el método 2 en función de la Actividad Endoscópica. Pacientes con CU (N=27)

Variable	Remisión (n=7)		Act. Endoscópica Leve (n=6)		Act. Endoscópica Moderada (n=11)		Act. Endoscópica Grave (n=3)	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana
CPF	228.00 (321.63)	69.00	323.50 (193.24)	293.00	1277.82 (628.65)	1554.00	1728.00 (124.71)	1800.00
ANOVA de 1 f.e.f.	Valor F=13.92 ; p=.000 ** ; Tamaño del efecto: R ² =.645							
Test Kruskal-Wallis	Valor Chi ² =15.25 ; p=.000 **							

** = Altamente significativo para el 1% (p<.01)

3.- Determinar los niveles de corte de CPF para diagnosticar con mayor sensibilidad, especificidad y VP, el brote agudo grave.

Como se vio en la inicial descriptiva solamente 5 pacientes tienen actividad endoscópica grave. De modo que es complicado que se obtengan resultados estadísticos fiables con tan reducida muestra. Según se puede comprobar en la tabla 19 y en las figs. 5 y 6, estos pacientes tienen los promedios más elevados la CPF (media 1086.00 y mediana 1584 µg/g).

Se genera una nueva variable dicotómica a partir de los resultados de la endoscopia que agrupa a los casos: Mayo ≤ 2 / brote activo grave (Mayo > 2) para contrastar los valores promedios anteriores con los del grupo que no presenta brote activo. Estos 35 casos tiene una media: 587.31 (d.e. 621.12) y una mediana: 104.99 $\mu\text{g/g}$, claramente menores que los valores observados en los pacientes con brote activo. Según el test de Student aplicado esta diferencia no logra alcanzar significación estadística con $p > .05$ (valor $t=1.60$; $p=.060$) aunque se queda cerca de serlo y se podría hablar de una casi significación ($p < .10$) que apunta a la que la diferencia sería significativa en un estudio con una muestra de mayor tamaño. En el mismo sentido el test de MW tampoco logra probar la significación de la diferencia $p > .05$ (valor $Z=0.92$; $p=.186$).

A la vista de este resultado va ser difícil que la curva ROC determine un punto de corte válido para este propósito que nos hemos fijado. Y afectivamente así ha sido. La curva (fig. 17) tiene un área de .629 que a priori sí que indica validez predictiva, pero no logra significación con $p > .05$ (p exacta = .357) por lo que el IC del área (.293 - .964) no nos permite encontrar un punto de corte significativo.

Aun así, las coordenadas de la curva nos permiten ver que el punto de corte CPF=100 tiene tanto sensibilidad como especificidad en torno al 80%, mientras que el valor de corte 150, manteniendo la sensibilidad en el 80% pierde especificidad (66%). Pero no tiene sentido que estos valores sean los mismos que se encontraron para la predicción de la actividad Mayo >0 , lo que redundaría en la falta de eficacia. No obstante, los datos apuntan que con muestra mayor sí que se puede encontrar.

El análisis anterior está realizado con la muestra completa. Sería conveniente segmentarla en función de método de medida de CPF tras ver los resultados anteriores que los diferencian. Pero esto hace que se reduzca aún más el N de casos.

Si nos centramos en el método 2, de los 27 pacientes medidos con él, solamente 3 tienen brote activo según la endoscopia. Su media en CPF es de 1728.00 (d.e. 124.71) y su mediana es de 1800 $\mu\text{g/g}$, netamente superiores a los promedios de los 24 casos que no tiene brote activo aunque tengan alguna actividad: media 733.04 (d.e. 685.75) y mediana: 352.50 $\mu\text{g/g}$. Esta diferencia es estadísticamente significativa

para $p < .05$ tanto para Student ($t=2.47$; $p=.021$) como para el test de MW ($Z=2.09$; $p=.017$). Esto nos sugiere que parece posible encontrar un punto de corte en los valores CPF para el segundo método de medida.

Y, efectivamente, el área bajo la curva ROC (fig. 18): $.875$ (IC: $.736 - 1$) es estadísticamente significativa para $p < .05$ (p exacta = $.037$) de modo que podemos hablar de eficacia predictiva. El problema lo encontramos a la hora de determinar el punto de corte. De hecho cualquier valor de CPF desde 100 hasta 1550 $\mu\text{g/g}$ tiene sensibilidad del 100%. Por tanto esto sugiere que solo con valores de corte a partir de unos 1550 $\mu\text{g/g}$ se podría discriminar a los pacientes con brote activo. Se precisan estudios posteriores con un N mayor (y este segundo método de medida) para poder encontrarlo.

Figura 17: Curva ROC. Valores de CPF para discriminar a los casos con brote activo (Mayo=3 en endoscopia).

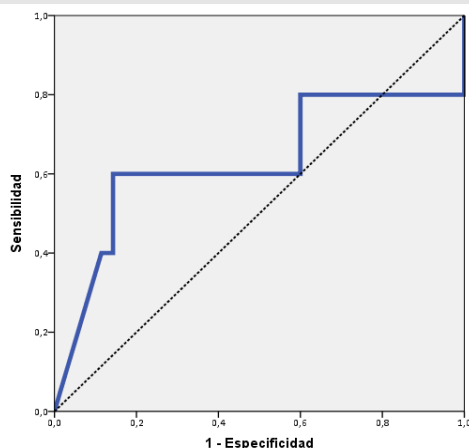
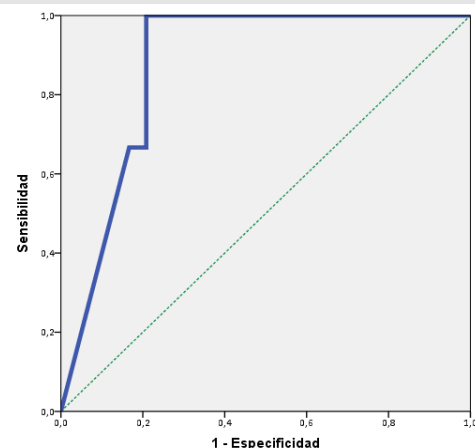


Figura 18: Curva ROC. Valores de CPF obtenidos para discriminar a los casos con brote activo (Mayo=3 en endoscopia).



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

4.- Evaluar la relación existente entre los niveles de CPF y la puntuación de índices de gravedad clínico-analíticos.

Se procede a correlacionar los valores de CPF con algunas de las variables de la analítica: Hemoglobina, Albúmina, Leucocitos, Plaquetas, VSG y PCR; así como con el índice de Mayo-clínico y con el índice Truelove. Para esto, a la vista de la falta de ajuste a la normalidad de muchas de estas variables (sobre todo CPF) así como la naturaleza ordinal de los dos últimos índices, se opta por emplear en todos estos análisis, el coeficiente no-paramétrico de Spearman. Este coeficiente, como el clásico

de Pearson, toma valores en el rango [-1 ; +1] donde el signo negativo indica asociaciones de sentido inverso y el positivo de tipo directo y donde la intensidad (valor absoluto entre 0 y 1) es mayor cuanto más alto sea el coeficiente.

Los resultados obtenidos nos indican que la CPF está relacionada de forma significativa con:

- **Leucocitos** ($p < .001$) con un valor de .512, por tanto directo (se asocian los valores altos en ambas variables) y de intensidad elevada;
- **VSG** ($p < .001$) con un valor muy parecido al anterior: .511, también directo y elevado por tanto;
- **Índice de Mayo-clínico** ($p < .01$) con un valor de .417, directo y elevado, que concuerda con los resultado antes obtenidos y comentados (tabla 5 y figs. 3 y 4);
- **PCR** ($p < .01$) con un coeficiente de .389, directo y de intensidad moderada-alta;
- **Plaquetas** ($p < .05$) siendo el valor del coeficiente .312, de nuevo directo pero de intensidad solo moderada.

Y también se han encontrado correlaciones de menor intensidad, no significativas ($p < .05$) pero cerca de serlo ($p < .10$) es decir que se podría hablar de casi significación y que se podrían considerar como casi significaciones, con:

- **Índice Truelove** ($p = .074$) con un valor de .233, directo y que se puede considerar como de intensidad moderada baja;
- **Hemoglobina** ($p = .076$) siendo el coeficiente: -.230, es decir con intensidad moderada leve, pero de sentido inverso, es decir que se asocian los valores altos en CPF con los valores bajos en Hb;
- Y por último, con **Albúmina** ($p = .091$) con un valor de -.215, similar al anterior, de modo que podrían estar asociados los valores altos de CPF con los valores bajos de albúmina.

Viendo estas correlaciones, se procede a comprobar la significación de las diferencias en todas estas diferencias en función de los dos valores de corte de CPF que ofrecen más sensibilidad (100 y 150).

En la tabla 25 se presentan los resultados de los test de Student y Mann-Whitney obtenidos para el punto de corte CPF = 100. Se ha encontrado que aunque tanto las medias como las medianas de los pacientes con CPF>100 son siempre superiores en todas las variables (excepto Albúmina) a los pacientes con CPF menor, las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas ($p>.05$).

La tabla 26 resume los resultados de los procedimientos estadísticos aplicados para los grupos que se generan con el corte en CPF=150, para el cual sí que aparecen varias significaciones. Así, en el caso de VSG se han encontrado diferencias altamente significativas ($p<.01$) tales que los casos con CPF>150 tiene valores promedio claramente más altos en VSG. También en Leucocitos, en PCR y en el índice de Mayo-clínico se encuentran diferencias significativas (para $p<.05$) en el mismo sentido que la anterior. En el resto de las variables no se llegan aun a probar la significación estadística ($p>.05$) aunque en el caso de las plaquetas se podrían hablar de una casi significación ($p<.10$); en tanto que en Albúmina y en el índice Truelove los datos apuntan a que con muestras mayores se podrían dar significaciones. Solo en Hb la semejanza entre grupos CPF es bastante sólida.

Tabla 25: *Análisis inferencial.* Significación de las diferencias en valores analíticos y clínicos en función del punto de corte CPF=100. Pacientes con CU (N=40). P-valores a 1 cola.

Variables	CPF <= 100 (n=8)		CPF > 100 (n=32)		T Student		Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Valor	p-valor	Valor	p-valor
Leucocitos	6.40 (1.86)	5.81	6.87 (2.03)	6.28	0.60	.277 ^{NS}	0.71	.246 ^{NS}
VSG	8.00 (3.34)	9.00	15.23 (13.48)	10.00	1.49	.072 ^{NS}	1.16	.128 ^{NS}
PCR	0.26 (0.41)	0.10	0.95 (2.77)	0.11	0.70	.242 ^{NS}	1.19	.123 ^{NS}
Plaquetas	247.00 (28.96)	246.50	251.16 (67.61)	252.00	0.17	.433 ^{NS}	0.22	.418 ^{NS}
Hb	14.15 (0.97)	14.10	14.27 (1.57)	14.45	0.21	.418 ^{NS}	0.74	.235 ^{NS}
Albúmina	4.59 (0.36)	4.60	4.47 (0.48)	4.50	0.63	.266 ^{NS}	0.92	.185 ^{NS}
Mayo – clínico	2.38 (2.88)	1.50	3.28 (2.73)	3.00	0.83	.205 ^{NS}	1.02	.156 ^{NS}
Índice Truelove	10.13 (1.89)	9.00	10.31 (2.82)	9.50	0.18	.430 ^{NS}	0.32	.396 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($p>.05$)

Tabla 26: Análisis inferencial. Significación de las diferencias en valores analíticos y clínicos en función del punto de corte CPF=150. Pacientes con CU (N=40). P-valores a 1 cola.

Variables	CPF <= 150 (n=13)		CPF > 150 (n=27)		T Student		Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Valor	p-valor	Valor	p-valor
Leucocitos	5.95 (1.60)	5.54	7.17 (2.06)	6.45	1.87	.035 *	2.20	.014 *
VSG	7.23 (3.49)	8.00	17.00 (13.98)	12.00	3.36	.001**	2.31	.009**
PCR	0.22 (0.33)	0.10	1.10 (3.00)	0.12	1.51	.071 ^{NS}	1.76	.039 *
Plaquetas	232.62 (72.52)	233.00	258.85 (54.96)	266.00	1.27	.106 ^{NS}	1.49	.070 ^{NS}
Hb	14.47 (1.56)	14.30	14.14 (1.43)	14.40	0.66	.257 ^{NS}	0.51	.311 ^{NS}
Albúmina	4.60 (0.29)	4.60	4.44 (0.52)	4.50	1.00	.161 ^{NS}	1.21	.117 ^{NS}
Mayo – clínico	1.92 (2.40)	1.00	3.67 (2.76)	4.00	1.95	.029 *	2.07	.019 *
Índice Truelove	9.77 (1.54)	9.00	10.52 (3.03)	10.00	0.84	.204 ^{NS}	1.26	.109 ^{NS}

N.S. = NO significativo (p>.05) * = Significativo al 5% (p<.05) ** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Si consideramos solamente a los pacientes en los que CPF se ha medido con el método 2, los valores de la CPF está relacionada de forma significativa con (por orden):

- **Leucocitos** (p<.001) con un valor muy elevado (.683) y en sentido directo (se asocian los valores altos en ambas variables);
- **Índice de Mayo-clínico** (p<.001) con un relación directa y de intensidad muy elevada (.644);
- **VSG** (p<.01) con un valor similar a la de la muestra completa (.518), que nos indica una asociación directa y elevada;
- **PCR** (p<.01) con un coeficiente de .498, se observa una relación directa y de intensidad elevada;
- **Plaquetas** (p<.05) siendo el valor del coeficiente .394, también directo pero de intensidad moderada-alta.
- **Índice Truelove** (p<.05) con un valor de .387, directo y de intensidad moderada alta;
- Y por último, con **Albúmina** (p<.05) con un valor de -.325, de intensidad ya solo moderada y que nos indica que tienden a estar asociados los valores altos de CPF con los valores bajos de albúmina.

Y también se han encontrado una correlación de menor intensidad y ya no significativa (p>.05) con la Hb (p exacta = .133) tal que su valor (-.222) podría estar señalando una leve asociación de los valores altos en CPF con los valores bajos en Hb.

En comparación con el método 1 solo se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa (VSG con $p < .05$ y valor: .529).

Para proceder al estudio de la posible relación entre los valores CPF y la variable **Valoración global del paciente**. Puesto que esta última es categórica la metodología más adecuada es el Anova de un factor junto a su alternativa de Kruskal-Wallis.

Considerando a la muestra completa, la figura 19 representa los valores medios de CPF y la fig. 20 los valores de las medianas de CPF, de los grupos de casos que se establecen en la muestra su Valoración global. Ambos nos llevan a una conclusión semejante: los valores de CPF se incrementan en los estados leve y moderado con respecto al valor normal y desde este se vuelve a incrementar al llegar a la categoría grave de la valoración. Llama la atención que en el nivel moderado los promedios sean menores que en el grado leve, pero esto puede estar vinculado al reducido N de casos moderados (solo 2).

Figura 19: Diagrama de medias. Valores medios de CPF en función de la Valoración global del paciente.

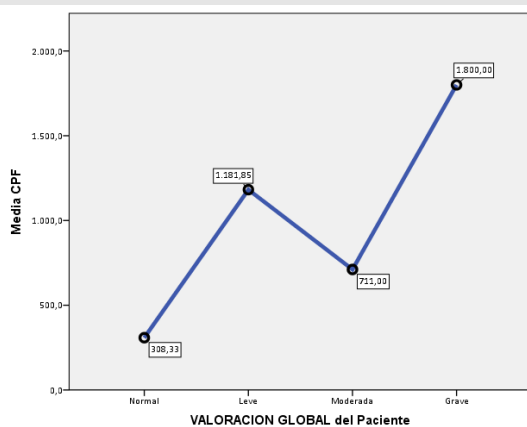
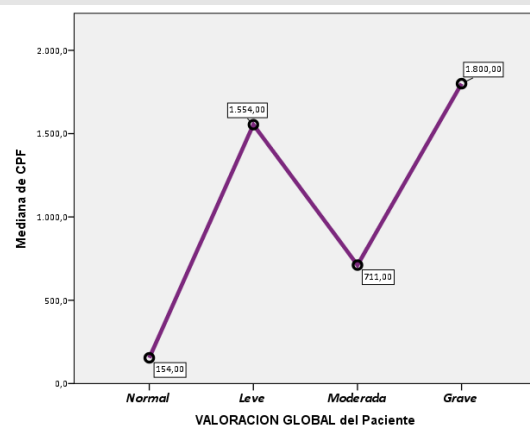


Figura 20: Diagrama de medianas. Valores de las medianas de CPF en función de la Valoración global del paciente.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Tanto el test de Anova de 1 factor como su alternativa no-paramétrica el Test H de Kruskal-Wallis, nos indican que estas diferencias son estadísticamente significativas para $p < .01$ (tabla 27). Además el método Anova nos indica que el grado de asociación entre las variables (45%) es elevado (valor de correlación: $r = .670$). En consecuencia estos resultados confirman la conclusión que se veía desde los gráficos anteriores.

Tabla 27: Análisis inferencial. Significación de las diferencias en valores de CPF en función de la Valoración global del paciente. Pacientes con CU (N=40)

Variable	Normal (n=24)		Valoración Leve (n=13)		Valoración Moderada (n=2)		Valoración Grave (n=1)	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana
CPF	308.33 (385.48)	154.00	1181.85 (657.39)	1554.00	711.00 (965.91)	711.00	1800.00 (--)	1800.00
ANOVA de 1 f.e.f.	Valor F=9.82 ; p=.000 ** ; Tamaño del efecto: R ² =.450							
Test Kruskal-Wallis	Valor Chi ² =14.82 ; p=.002 **							

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Para terminar el estudio de evaluación de los marcadores biológicos e índices clínicos, se analizó la sensibilidad y especificidad de diversos factores analíticos y clínicos con respecto a la actividad endoscópica (Mayo>0). La falta de suficientes casos dentro de la muestra que presenten perfil con alteraciones como leucocitosis, trombocitosis (ver descriptivos) etc..., dificulta este análisis por lo que los resultados (resumidos en tabla 28) deben ser considerados con prudencia. Para estos cálculos se han empleado los puntos de corte habituales y predeterminados: anemia Hb inferior a 12 en mujeres e inferior a 13 en hombres, leucocitosis mayor a 11000, trombocitosis mayor a 350000, etc. Los resultados obtenidos presentan muy bajos valores en sensibilidad en la gran mayoría de estos factores. La excepción viene de la mano de la anemia (86.7%) y quizás ligeramente del índice Mayo-clínico (63.3%). Sin embargo la anemia tiene muy baja especificidad. El resto de factores, concuerdan en bajas sensibilidades y alta especificidad (del 90%).

Tabla 28: Análisis inferencial. Valores de S, E y VP, de algunos factores clínicos para predecir Actividad endoscópica (Mayo>0), en pacientes con CU. (N=40).

Factor	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
Anemia	86.7 %	10.0 %	74.3 %	20.0 %
Lecocitosis	3.3 %	90.0 %	50.0 %	23.7 %
Trombocitosis	3.3 %	90.0 %	50.0 %	23.7 %
VSG > 20	24.1 %	90.0 %	87.5 %	29.0 %
PCR > 0.5	20.0 %	90.0 %	87.5 %	27.3 %
Mayo-clínico	63.3 %	90.0 %	95.0 %	45.0 %
Truelove	23.3 %	90.0 %	87.5 %	28.1 %

B. ENFERMEDAD DE CROHN

1ª PARTE: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.- Descripción de las características de la muestra.

Se dispone de una muestra de 17 pacientes con enfermedad de Crohn. Se han registrado las mismas variables sociodemográficas que en el otro grupo: sexo, fecha de nacimiento y edad al diagnóstico.

Poco más de la mitad de estos pacientes: 9 (52.9%) son varones estando por tanto muy equilibrado con respecto a las mujeres frente a las mujeres (8; 47.1%). Se descarta la estimación de los IC de confianza al 95% puesto que el N tan reducido de este grupo genera resultados muy poco precisos, baste como ejemplo que el IC de la presencia de varones, arriba citada, es 27.8 – 77.0%.

Como en el anterior grupo, desde la fecha de nacimiento de los pacientes se calculó la variable “Edad actual” conservando la parte fraccional para más exactitud. La variable presenta una clara tendencia hacia la normalidad (fig. 21) que es confirmada por el Test de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk con $p > .05$ (p exacta = .917). Nuestros casos tienen, en la actualidad, entre 13.5 y 70 años con mediana en 46.6 años. La edad media de este grupo es de 45.2 años (IC al 95%: 37.3 – 53.1) con desviación estándar de 15.3 años.

Por su parte la Edad que tenían en el momento del diagnóstico presenta un cierto grado de asimetría (fig. 22) aunque ello no la aleja de forma significativa del modelo de la normal de Gauss ($p > .05$; Test SW: p exacta = .763). El rango de valores observados, se sitúa entre los 11 a los 68 años con mediana de 33 años. La edad media de estos sujetos en el momento del diagnóstico era de 35.2 años (IC al 95%: 27.8 – 42.6) con desviación estándar de 14.4 años.

Figura 21: Histograma. Edad de la muestra con E.C.

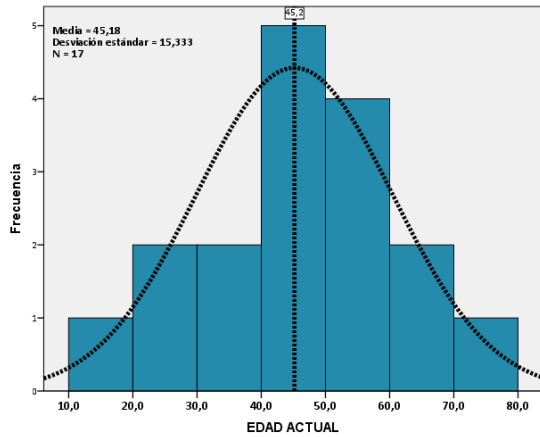
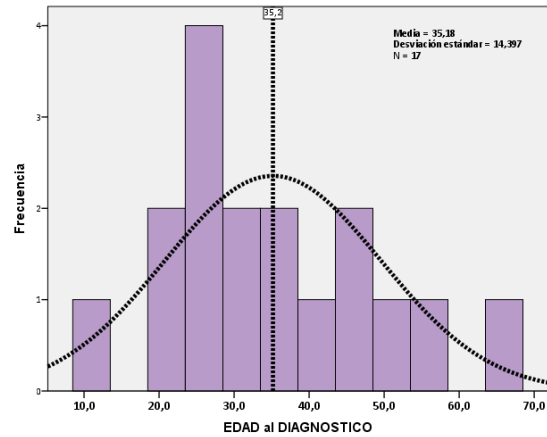


Figura 22: Histograma. Edad al diagnóstico de E.C.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Así mismo, se recogieron otras variables descriptivas de la muestra relacionadas con la enfermedad, en concreto: Tratamiento, Extensión, Patrón y Cirugías previas.

Al respecto de los tratamientos, lo más común fue la combinación de AZA+Mesalazina (4; 23.5%) seguido de Budesonida (3; 17.6%). El resto de tratamientos son diferentes y personales de cada paciente. Por ello, y siguiendo la misma clasificación anterior: 1) tratamiento biológico, 2) AZA, 3) Mesalazina y 4) Corticoides; se ha encontrado que:

- un 35.3% (6) de casos en el grupo AZA
- un 29.4% (5) de pacientes tratados con corticoides
- un 17.6% (3) con tratamiento biológico
- y solo 1 paciente 5.9% con Mesalazina (solamente).
- 2 pacientes no tienen tratamiento

En cuanto a la Extensión la mayoría (12; 70.6%) son de tipo ileo-cólica y los 5 restantes (29.4%) de tipo colonica.

En cuanto al fenotipo el patrón inflamatorio de la EC es el más común (11 casos; 64.7%) de lejos. Le sigue el estenosante (4; 23.5%) y el fistulizante (2; 11.8%).

Y para terminar este apartado, solamente 2 pacientes, un 11.8%, han tenido cirugía previa.

2.- Actividad clínica.

Basándonos en la escala Harvey-Bradshaw, se han recogido las variables: Número de deposiciones al día, Complicaciones extraintestinales, Dolor abdominal, Masa abdominal, Bienestar y Uso de antidiarreicos.

En cuanto al número de deposiciones diarias, se han encontrado valores en el rango entre 1 y 8, donde lo más habitual ha sido: 1 (7 casos; el 41.2%). El número medio es de 2.35 deposiciones. Solamente 2 pacientes (un 11.8%) presentan síntomas de diarrea con más de 3 deposiciones diarias (uno con 5 y uno con 8).

La gran mayoría de los casos (15; el 88.2%) no tienen complicaciones extraintestinales; por tanto solo los otros 2 (11.8%) sí que las tienen.

Algo más de la mitad (10; 58.8%) no tiene dolor abdominal. Entre los que sí: 5 (29.4%) es de grado leve y 2 (11.8%) de intensidad moderada. Y solo 2 pacientes presentan masa abdominal.

Ningún paciente emplea antidiarreicos.

Por otro lado, 6 casos (35.3%) informan que su grado de bienestar es bueno en general. Los 11 restantes (64.7%) indican el estado de leve compromiso.

Y para terminar con este apartado, se tomaron los datos del BMI los 17 participantes con E. Crohn. Analizado como variable cuantitativa se aprecia una evidente tendencia hacia el modelo normal de Gauss, sin que su diferencia con respecto a este modelo alcance significación estadística con $p > .05$ (Test SW de bondad de ajuste: p exacta = .948). El valor medio del BMI de esta muestra es de 23.32 (IC al 95%: 21.16 – 25.48) con desviación estándar de 4.21 puntos.

Mediante los valores de corte habituales se ha determinado que un: 29.4 % de los pacientes tiene sobrepeso, a los que se puede unir otro 5.9 % (solo 1) con obesidad. El reducido N de sujetos desaconseja la estimación de los IC, puesto que su amplitud será demasiado elevada (escasa precisión). Por el otro extremo un 11.8% (2 pacientes) están el grupo con bajo peso.

Tabla 29: *Análisis exploratorio y descriptivo.* Índice de masa corporal. (N=17)

Variable	Exploración: Forma			Centralidad		Rango (Mín. / Máx.)	Variabilidad	
	Asimetría	Curtosis	Test SW: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
BMI	-0.238	0.614	.948 ^{NS}	23.32	23.37	13.88 / 31.60	4.21	5.69

NS = Desvío no significativo (p>.05) la variable se distribuye normalmente

Tabla 30: *Análisis descriptivo.* BMI: Clasificación clínica. (N=17)

Variable	Categoría	Número de casos	%
BMI – Cat.	<i>Bajo peso (<18.5)</i>	2	11.8 %
	<i>Peso normal (18.5 - 24.9)</i>	9	52.9 %
	<i>Sobrepeso (25 - 29.9)</i>	5	29.4 %
	<i>Obesidad (>30)</i>	1	5.9 %

3.- Variables analíticas.

La tabla 31 contiene el resumen de los valores de la exploración de la forma de las variables junto a sus índices descriptivos. En la exploración se ha encontrado que solamente tres variables (Plaquetas, PCR y Calprotectina) presentan desvíos con respecto a la normal que son altamente significativos (p<.001 en el Test SW) de manera que no se puede admitir que se distribuyan normalmente. En todas ellas, estos desvíos se deben a la presencia de algún sujeto con un valor tan elevado, con respecto a los demás, que generan asimetría y además incrementan la media del grupo. Las demás variables, o se distribuyen normalmente (p>.05) o tienen ligeros desvíos que nos permiten aceptar que tiende hacia la campana normal.

El resto de índices descriptivos se aprecia en la citada tabla 31.

Tabla 31: Análisis exploratorio y descriptivo. Variables analíticas. Pacientes con EC (N=17).

Variable	Exploración: Forma			Centralidad		Rango (Mín. / Máx.)	Variabilidad	
	Asimetría	Curtosis	Test SW: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
Hemoglobina	-0.010	-0.708	.770 ^{NS}	13.65	13.40	10.30 / 16.90	1.88	3.00
Albúmina	-0.726	0.432	.252 ^{NS}	4.35	4.30	3.40 / 4.90	0.39	0.55
Plaquetas	2.979	10.181	.000**	301.47	251.00	154.00 / 846.00	155.56	76.50
Leucocitos	0.530	-0.178	.502 ^{NS}	8.46	8.00	3.17 / 16.50	3.83	6.02
Neutrófilos	1.322	2.311	.039 *	5.64	5.30	1.70 / 15.60	3.63	4.40
Potasio	0.218	-0.218	.962 ^{NS}	4.61	4.50	3.90 / 5.40	0.39	0.55
VSG	1.016	0.563	.017 *	19.88	12.00	4.00 / 60.00	16.16	26.00
PCR	3.039	9.829	.000**	0.85	0.43	0.10 / 5.71	1.40	0.71
Calprotectina	0.435	-1.729	.002**	783.98	485.00	15.60 / 1800.00	763.15	1707.00

NS = Desvío no significativo (p>.05) la variable se distribuye normalmente

* = Desvío leve significativo (p<.05) la variable tiende hacia el modelo normal

** = Desvío grave significativo (p<.01) la variable no se ajusta a la normalidad

Utilizando los puntos de corte normativos habituales, se ha clasificado a los pacientes en los grupos diagnósticos que les corresponde. El resumen de este resultado se presenta en la tabla 32, que sigue y se comentan a continuación, se han estimado los IC a pesar de lo antes comentado dado el interés de estas variables, pero se comprueba cómo su precisión estadística es muy baja:

Se ha observado:

- Solo 1 paciente presenta valores de **anemia** (5.8%; IC: 0.1 – 28.7)
- Ningún caso con albúmina baja. Un paciente la tiene alta
- Un 23.5% (IC: 6.8 – 49.9) de sujetos con **leucocitosis**
- Un 17.6% (IC: 3.8 – 43.4) de pacientes con **neutrófilos altos**
- Y otro 17.6% (IC: 3.8 – 43.4) con **trombocitosis**
- Solo 1 paciente (5.8%; IC: 0.1 – 28.7) tiene potasio alto. Ninguno bajo.
- Un 41.2% (IC: 18.4 – 67.1) de casos con valores **VSG** patológicos
- Y otro 41.2% (IC: 18.4 – 67.1) con valores **PCR** patológicos
- Y finalmente un elevado 76.5% (IC: 50.1 – 93.2) presentan valores patológicos de **Calprotectina**

Tabla 32: *Análisis descriptivo.* Variables analíticas. Clasificación clínica. (N=17).

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	Número de casos	%
Hemoglobina	<i>Anemia</i>	3	17.6 %
	<i>Normal</i>	14	82.4 %
Albúmina	<i>Normal (3.3 - 4.8)</i>	16	94.1 %
	<i>Alta</i>	1	5.9 %
Leucocitos	<i>Bajo (<3600)</i>	2	11.8 %
	<i>Normal (3600 - 11000)</i>	11	64.7 %
	<i>Leucocitosis (>11000)</i>	4	23.5 %
Neutrófilos	<i>Bajos</i>	1	5.9 %
	<i>Normal (1800 - 7500)</i>	13	76.5 %
	<i>Altos</i>	3	17.6 %
Plaquetas	<i>Normal (140 - 350)</i>	14	82.4 %
	<i>Trombocitosis (350)</i>	3	17.6 %
Potasio	<i>Normal (3.8 - 5.2)</i>	16	94.1 %
	<i>Alta</i>	1	5.9 %
VSG	<i>Normal</i>	10	58.8 %
	<i>Patológico (>20)</i>	7	41.2 %
PCR	<i>Normal</i>	10	58.8 %
	<i>Patológico (>0.50)</i>	7	41.2 %
Calprotectina	<i>Normal</i>	4	23.5 %
	<i>Patológico (>100)</i>	13	76.5 %

Es necesario comentar acerca del método de determinación de la CPF que en 5 pacientes (29.4%) se han empelado el método 1 y en los 12 restantes (70.6%) se ha usado el 2.

Al respecto de los valores obtenidos al calcular CDAI indicativos de brote: solo 2 pacientes (11.8%) llegan a valores de nivel moderado y 1 más de grado leve (5.9%). Por tanto, los 14 restantes (82.4) están en valores de remisión.

Y en cuanto al índice de Harvey-Bradshaw, el 82.4% de los casos (14) tienen valores 1-5 indicativos de remisión. Del resto: solo 1 (5.9%) se clasifica en enfermedad leve y los otros 2 (11.8%) como de enfermedad moderada. Resultados que concuerdan por completo con los observados en CDAI. De hecho si calculásemos una correlación entre estas dos variables daría 1 (correlación perfecta).

4.- Variables endoscópicas.

El 35.3% (6) de los casos tienen valores de remisión según la endoscopia SES-CD (<2). Del resto, en un 47.1% (8) se observa una actividad endoscópica leve y en un 17.6% (3) actividad moderada (SES-CD entre 7 y 15).

Solo 2 pacientes (11.8%) tiene pólipos. En ambos casos, el pólipo es inflamatorio. Evidentemente el resto (15; 88.2%) no tienen.

Y por último, también solo en 2 sujetos se aprecia estenosis (11.8%) y en el resto, no.

2ª PARTE: ANÁLISIS INFERENCIAL

De nuevo esta segunda parte del análisis de datos está destinada a emplear los métodos estadísticos adecuados y necesarios para dar respuesta a los objetivos de esta investigación.

1.- Determinación de la influencia del método de medida en los valores de la CPF.

Siguiendo la línea conductora trazada por los resultados del análisis realizado con los pacientes CU, se ha decidido comenzar esta parte del estudio estadístico por determinar si se mantiene en los pacientes con EC la diferencia observada en los valores que se obtienen al medir CPF con los dos métodos diferentes que se han empleado. El reducido N de casos no recomienda al uso de métodos paramétricos (la T de Student) en esta muestra, por tanto se recurre únicamente a procedimientos de tipo no-paramétrico, en concreto el Test U de Mann-Whitney.

En método 1 de medición (n=5), la media es de 526.32 µg/g (con d.e. 733.09) en tanto que en el método 2 (n=12) la media es algo mayor: 891.33 µg/g (d.e. 847.00). Sin embargo donde se aprecia más claramente la diferencia es en las medianas: 213.00 en el método 1 vs 847.00 en el método 2. Sin embargo, esta diferencia no alcanza a probar su significación estadística con $p > .05$ (valor $Z = 0.69$; p exacta = .521). En

consecuencia, aunque se puede intuir que el método afecta a las mediciones, no tenemos evidencias estadísticas, que apoyen esta sospecha.

Por si esto estuviese asociado a la composición de los grupos que se genera por la variable Método de medida de CPF se procede a verificar con los datos de los que disponemos, la equivalencia entre grupos. Como ya se hizo en el grupo CU se procede a cruzar esta variable del método con la variable *gold standar* del estado del paciente definido desde los valores SES-CD de la endoscopia. Se ha empleado el Test Chi-cuadrado, observándose que de los 5 pacientes medidos con el método 1: 2 están en remisión (40%), 1 con actividad leve (20%) y los 2 restantes (40%) con actividad moderada); mientras que de los 12 del grupo medido con el método 2: 4 están en remisión (33.3%), 7 con actividad leve (58.3%) y solo 1 con moderada (8.3%). Es decir que siendo los porcentajes similares en cuanto a remisión, en el grupo 1 hay claramente más pacientes con actividad moderada (que eleva su media en CPF) en tanto que el grupo 2 hay bastantes más casos con actividad leve (lo que reduce su media en CPF). El Test Chi-cuadrado no logra demostrar que estas claras diferencias sean significativas con $p > .05$ (valor $\chi^2 = 3.11$; $p = .207$), pero se debe a lo reducido del N de estudio. Aun así la composición (en porcentajes) de los grupos nos hace sospechar que éstos no son equilibrados entre sí en cuanto a su composición. De modo que la igualdad entre los promedios observados en CPF podría estar determinada por este hecho, aunque realmente los métodos generen valores distintos.

Ante esta sospecha, fundada, aunque sin sustento estadístico, se decide que en los análisis que sigue se van a separar a los pacientes, donde sea necesario, en función del método de la medición de la CPF.

2.- Estudio de la asociación entre los niveles de Calprotectina fecal y los hallazgos endoscópicos de la actividad.

A continuación se procede a tratar de encontrar un punto de corte óptimo que asocie los niveles de CPF con la presencia de actividad endoscópica ($SES-CD > 2$), donde

como sabemos tenemos a 11 de los 17 pacientes con EC (un 64.7%; IC: 38.3 – 85.8): 3 medidos con el método 1 y 8 con el método 2.

Se comienza analizando a los 5 pacientes medidos con el método 1. En ellos se aprecia que el valor medio en CPF de los 2 casos en remisión es de 301.50 $\mu\text{g/g}$ (d.e. 259.51) claramente menor que la media de los casos con alguna actividad: 676.20 (d.e. 978.23). Mientras que por el contrario la mediana en el grupo de remisión es superior (301.50 también) que en el grupo con actividad endoscópica (213.00). El test de MW de contraste no detecta diferencias significativas entre estos dos grupos con $p > .05$ (valor $Z=0.00$; $p=.999$). En esta misma línea, el método ROC (fig. 23) no es capaz de detectar una curva con área significativa (.500; IC: 0 – 1) y por tanto nos lleva a la conclusión de que según estos datos, los valores de CPF no son eficaces en la predicción de la actividad endoscópica.

Tras esto, se consideran solamente a los 12 pacientes EC medidos con el método 2, de los cuales: 8 tienen actividad y los otros 4 están en remisión. En los primeros la media de CPF es muy superior: 1277.25 $\mu\text{g/g}$ (d.e. 664.57) que la media de los casos en remisión (119.50; d.e. 104.07) En los valores medianos, la diferencia se acentúa aún mucho más: 84.00 $\mu\text{g/g}$ en los pacientes en remisión vs 1547.00 en los que tienen actividad. Ahora, esta diferencia sí que alcanza significación estadística para $p < .05$ en el Test de MW (valor $Z=2.05$; p exacta unilateral = .024). Este resultado concuerda con la información que nos facilita la curva ROC (fig. 24) donde su área (.875; IC: .646 – 1) es significativa ($p < .05$).

Figura 23: Curva ROC. Valores de CPF medidos con el método 1 para discriminar a los pacientes de EC con actividad endoscópica SES-CD>2

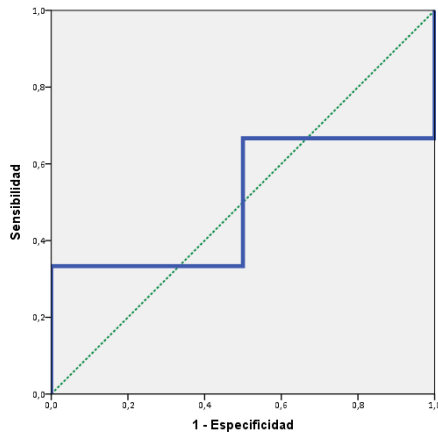
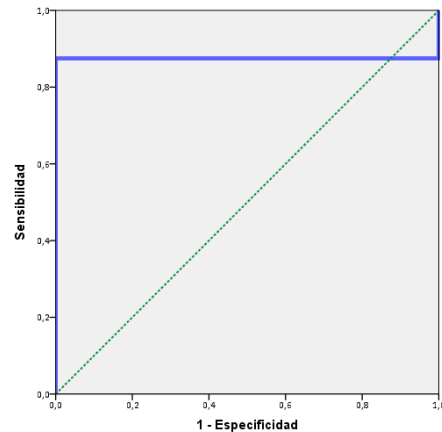


Figura 24: Curva ROC. Valores de CPF medidos con el método 2 para discriminar a los pacientes de EC con actividad endoscópica SES-CD>2



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Las coordenadas de la curva (tabla 33) determinan que es más óptimo el valor de corte CPF 150 que el valor CPF 100, puesto que teniendo la misma sensibilidad (87.5%) el corte en 150 tiene mejor especificidad (75% por 50%).

Tabla 33: Análisis inferencial: Curva ROC. Valores de S, E y VP, de algunos puntos de corte CPF para predecir Actividad endoscópica (SES-CD ≥ 3), en pacientes con EC.

Punto de corte CPF	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
50	87.5 %	25.0 %	70.0 %	50.0 %
100	87.5 %	50.0 %	77.8 %	66.7 %
150	87.5 %	75.0 %	87.5 %	75.0 %
250	87.5 %	75.0 %	87.5 %	75.0 %

3.- Determinar la relación entre los niveles de Calprotectina fecal y los valores analíticos.

Para este análisis, tal y como ya se hizo con el grupo de CU, se ha empleado el coeficiente no-paramétrico de Spearman. El N tan reducido casi imposibilita que se obtengan correlaciones que lleguen a tener significación estadística salvo que su intensidad fuese muy elevada. Por ello es importante priorizar el valor (en términos absolutos, escala: 0 – 1, como sabemos) antes que el valor de la p-sig.

Los resultados que hemos obtenido, con la muestra completa (17 pacientes) nos llevan a concluir que los valores de la CPF correlacionan con:

- **VSG** ($p < .001$), de forma directa y con intensidad muy elevada (.796) es decir que se asocian los valores altos en ambas variables;
- **Albúmina** ($p < .01$), también con alta intensidad pero en sentido inverso (-.650) por lo que los valores altos en CPF se asocian a valores bajos en albúmina;
- **Plaquetas** ($p < .05$) con eleva fortaleza y sentido directo (.557);
- **PCR** ($p < .05$) con intensidad alta y sentido directo (.497);
- Hb, con intensidad aún alta y sentido inverso (-.459);
- Neutrófilos, ya con intensidad moderada o moderada-baja y en sentido directo (.356) y con Leucocitos de forma similar (.342);
- Y finalmente, con Potasio ya el valor de correlación obtenido (-.296) nos lleva a pensar que de haber relación (en sentido inverso) ésta sería ya baja/leve.

Si consideramos solamente los casos del método 2 ($n=12$) los resultados que son muy similares en las tres más fuertes y algo menos en el resto; es decir que CPF correlaciona con:

- **VSG** ($p < .01$) con un valor muy elevado en intensidad y de sentido directo (.775);
- **Albúmina** ($p < .05$) en intensidad que sigue siendo muy alta pero con sentido inverso (-.665);
- **Plaquetas** ($p < .05$) con intensidad eleva y sentido directo (.583);
- **PCR**, con intensidad moderada y sentido directo (.387);
- Neutrófilos, con intensidad moderada y en sentido directo (.395) y muy similar con Leucocitos (.378) y con PCR (.387).
- Y prácticamente no correlaciona ni con Hb (-.160) ni con Potasio (-.190).

Con el grupo de CPF medido con el método 1 se ha desestimado el cálculo de las correlaciones debido al N tan pequeño (estadísticamente el mínimo admitido es 6).

4.- Determinar la relación entre los niveles de Calprotectina fecal y los valores clínicos.

Se incluye en esta sección la relación de los valores CPF con las variables CDAI y Harvey-Bradshaw.

Empleando de nuevo el método de Spearman, válido si se considera que estas dos variables son de tipo ordinal (numéricas, pero sin unidad de medida), se ha obtenido que la CPF correlaciona en la muestra total, con:

- **CDAI** ($p < .05$) con intensidad elevada y sentido directo (.584)
- **Harvey-Bradshaw** ($p < .05$) con algo menos de intensidad y también sentido directo (.486).

Si consideramos solamente los casos del grupo donde CPF se ha medido con el método 2 ($n=12$), se ha encontrado que las correlaciones son algo más fuertes en intensidad y ambas significativas con $p < .05$: .621 con Harvey-Bradshaw y .673 con CDAI.

Aunque se pensó en analizar estas relaciones con test de la significación de las diferencias entre promedios (tipo Kruskal-Wallis) los n reducidos de las categorías que definen los factores (ver apartado de la parte descriptiva), impiden que este procedimiento estadístico determine significaciones que realmente sí pueden existir.

5.- Determinar los niveles de corte de CPF para diagnosticar con mayor sensibilidad, especificidad y VP, el brote activo.

No se puede hacer este estudio porque no hay casos con brote agudo grave en este grupo. No existen casos con SES-CED > 15.

6.- Valores de S y E de otras variables con respecto a: Actividad endoscópica

Se analizó la sensibilidad y especificidad de diversos factores analíticos y clínicos con respecto a la actividad endoscópica (SES-CD>2). La falta de suficientes pacientes tanto en el total, como entre la muestra que presenten perfil con alteraciones como leucocitosis, trombocitosis (ver descriptivos) etc..., dificulta este análisis, por lo que los resultados (resumidos en tabla 34) una vez más deben ser considerados con prudencia.

Se han observado bajos valores en sensibilidad en la gran mayoría de estos factores. Solamente la anemia (81.8%) y tal vez VSG>20 (con 63.6%) y PCR>0.5 (54.5%) pueden ser eficaces. No obstante la anemia, como ya ocurriera en el caso de los pacientes con CU presenta una muy baja especificidad.

Tabla 34: *Análisis inferencial.* Valores de S, E y VP, de algunos factores clínicos para predecir Actividad endoscópica (SES-CD>2), en pacientes con EC. (N=17).

Factor	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
Anemia	81.8 %	16.7 %	64.3 %	33.3 %
Lecocitosis	36.4 %	100 %	100 %	46.2 %
Trombocitosis	27.3 %	100 %	100 %	42.9 %
VSG > 20	63.6 %	100 %	100 %	60.0 %
PCR > 0.5	54.5 %	83.3 %	85.7 %	50.0 %
CDAI	27.3 %	100 %	100 %	42.9 %
Harvey-Bradshaw	27.3 %	100 %	100 %	42.9 %

7.- Relación entre CPF y Actividad endoscópica moderada-grave (SES-CD>6)

En este apartado se plantea el estudio de la capacidad predictiva de los valores de CPF con respecto a la actividad endoscópica moderada/grave (SES-CD>6) aunque es importante comentar que en nuestra muestra no se ha presentado ningún caso con actividad grave y solo disponemos de 3 con actividad moderada (17.6%) y de ellos solamente 1 se ha medido con el método 2.

Ante esta situación, no es recomendable hacer este análisis por falta de potencia estadística.

C. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

3ª PARTE: ANÁLISIS INFERENCIAL

1.- Comparación de valores CPF en función de la enfermedad

Para terminar el estudio estadístico, se procede a comparar ambos grupos de pacientes en cuanto a sus valores en CPF.

Para este análisis se ha recurrido a métodos estadísticos ya empleados con anterioridad: contraste de la significación de promedios con T de Student junto su alternativa no paramétrica el Test U de Mann-Whitney. Estos procedimientos se han aplicado tanto con la muestra completa, como segmentada en función de los métodos de medida de CPF y sus resultados se resumen en la tabla 35.

Como se puede ver en ella, se ha comprobado que no existen diferencias que sean estadísticamente significativas ($p > .05$ en ambos métodos estadísticos) entre los valores de CPF de los pacientes con C.U. y los pacientes con E. de Crohn. Aunque es cierto que en los valores medidos con el método 1 se aprecia una cierta diferencia que podría apuntar a mayores valores de CPF en pacientes con EC mientras que en los valores medidos con el método 2, los promedios son muy similares en ambos grupos de enfermedad.

Tabla 35: *Análisis inferencial.* Significación de las diferencias en los valores de CPF en función de la enfermedad: CU vs EC (N=57). P-valores a 2 colas.

Muestra	CPF de los Pac. con C.U.		CPF de los Pac. con E.C.		T Student		Mann-Whitney		
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Valor	p-valor	Valor	p-valor	
Total	N=57	649.65 (666.90)	293.00	783.98 (763.15)	485.00	0.66	.508 ^{NS}	0.20	.846 ^{NS}
Método 1	N=18	246.85 (247.28)	148.00	526.32 (733.09)	213.00	1.25	.229 ^{NS}	0.39	.718 ^{NS}
Método 2	N=39	843.59 (720.22)	681.00	891.33 (780.35)	847.00	0.19	.853 ^{NS}	0.11	.921 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($p > .05$)

Por tanto se concluye que no hay una relación que permita emplear CPF como factor diferencial entre estos dos tipos de enfermedades, sobre todo empleando el método 2º de medida de la CPF.

2.- Estudio conjunto de CU+EC: eficacia de los valores de la CPF para predecir la actividad endoscópica.

En este último apartado del estudio estadístico, y tras el resultado anterior, se procede a unificar en una sola muestra de estudio a los casos CU con los casos EC. La intención es determinar, en esta situación, la eficacia de los valores de la CPF con respecto a la actividad endoscópica.

Para ello:

- Se han considerado solamente los valores CPF obtenidos por el **método 2** (N=39)
- En los pacientes CU se define a la actividad endoscópica como **Mayo>0** (=>1)
- Y en los pacientes EC se define a la actividad endoscópica como **SES-CD>2** (=>3)

Se ha comenzado por comprobar la significación de la diferencia en los valores promedio de la CPF entre los grupos creados por la variable Actividad endoscópica: remisión / actividad, mediante los habituales Test de Student y de Mann-Witney. Los resultados (tabla 36) nos muestran claramente que los promedios (media y mediana) de los pacientes con actividad son mucho más elevados que los promedios de los casos en remisión, siendo esta diferencia altamente significativa para $p<.01$ según ambos procedimientos estadísticos.

Tabla 36: *Análisis inferencial.* Significación de las diferencias en los valores de CPF (método 2) en función de la existencia de Actividad endoscópica. Pacientes CU + EC (N=39). P-valores a 1 cola.

Variables	Pac. En Remisión (n=11)		Pac. Con Actividad Endoscópica (n=28)		T Student		Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Valor	p-valor	Valor	p-valor
CPF (método 2)	188.54 (261.37)	69.00	1121.39 (684.45)	1353.00	4.37	.000**	3.77	.000**

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

Por tanto es factible emplear el método de la curva ROC para determinar el punto de corte en CPF adecuado en orden a la detección de la actividad endoscópica.

La curva ROC de esta asociación (fig. 25) tiene un elevado área de .890 (IC al 95%: .783 - .996) altamente significativa para $p<.001$ (p exacta = .0002). Observando las coordenadas de la curva se ha podido comprobar que los cortes en los valores 100

y 150 µg/g son los que presentan mayor sensibilidad para la detección de la actividad endoscópica, alcanzando en ambos un 92.9%. Sin embargo, el corte en 150 acompaña a esta elevada S, una mejor especificidad que el corte en 100, en concreto un 72.7% vs un 54,5%. Por tanto, estadísticamente es más aconsejable realizar el corte en el valor de CPF 150 µg/g. En la tabla 37 se presentan además de estos dos valores, las S y E juntos a los VP de otros puntos, comprobándose que a mayor valor de CPF se pierde sensibilidad, lo que reafirma el valor 150 µg/g como el más adecuado.

Figura 25: Curva ROC. Valores de CPF medidos con el método 2 para discriminar a los pacientes de CU o de EC con actividad endoscópica

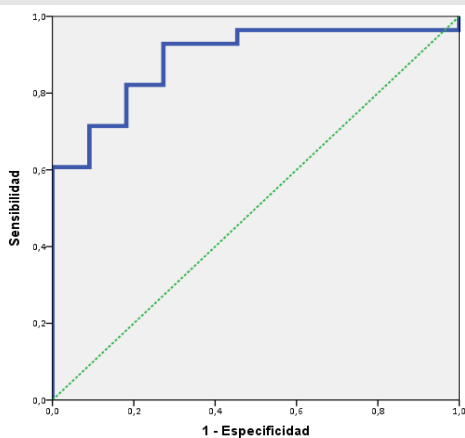
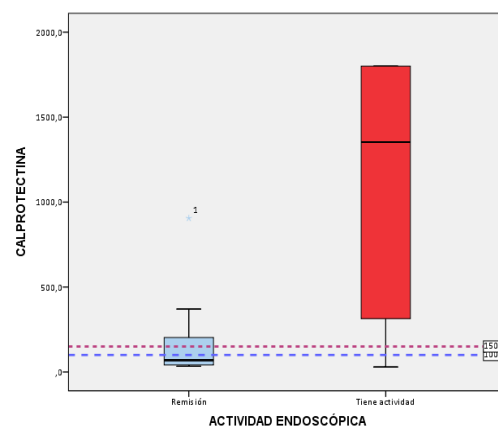


Figura 28: Diagrama de caja. Valores de CPF medidos con el método 2 en función de su Actividad endoscópica.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Tabla 37: Análisis inferencial: Curva ROC. Valores de S, E y VP, de algunos puntos de corte CPF medido con el método 2, para predecir Actividad endoscópica en pacientes con CU o con EC.

Punto de corte CPF	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
100	92.9 %	54.5 %	83.9 %	75.0 %
150	92.9 %	72.7 %	89.7 %	70.0 %
200	89.3 %	72.7 %	89.3 %	72.7 %
250	82.1 %	72.7 %	88.5 %	61.5 %

Se decide ampliar el estudio midiendo las medianas y medias. La fig. 29 representa los valores de las medias de CPF en tanto que la fig. 30 los valores de las medianas de CPF recogidos con el método 2, de los 4 grupos que se establecen según la actividad endoscópica. Ambos nos llevan a una conclusión similar y ya obtenida en análisis anteriores: el CPF se incrementa cuando hay mayor actividad.

Se empleó Anova junto a su alternativa el Test H de Kruskal-Wallis, para comprobar la significación de la diferencia entre estos promedios. Los resultados de ambos (tabla 38) confirman que las diferencias entre los grupos son altamente significativas ($p < .01$). El método Anova además nos indica que el grado de asociación entre las variables (46.3%) es muy elevado (valor de correlación: $r = .680$), verificando lo que se veía desde los gráficos anteriores.

Figura 29: Diagrama de medias. Valores medios de CPF medida con el método 2, en función de la Actividad Endoscópica. Casos CU y EC.

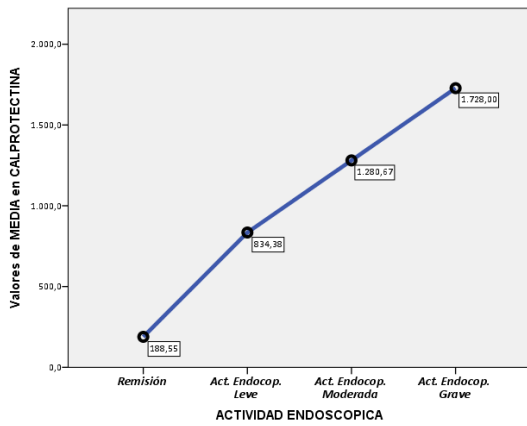
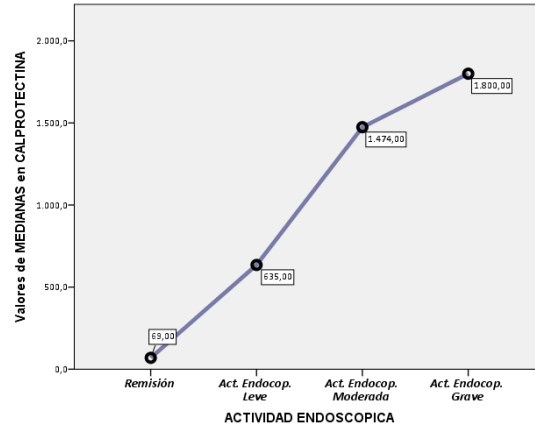


Figura 30: Diagrama de medianas. Valores de las medianas de CPF medida con el método 2, en función de la Actividad Endoscópica. Casos CU y EC.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 22

Tabla 38: Análisis inferencial. Significación de las diferencias en valores de CPF medidos con el método 2 en función de la Actividad Endoscópica. Pacientes con CU y pacientes con EC (N=39)

Variable	Remisión (n=11)		Act. Endoscópica Leve (n=13)		Act. Endoscópica Moderada (n=12)		Act. Endoscópica Grave (n=3)	
	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana	Media (D.E.)	Mediana
CPF	188.55 (261.37)	69.00	834.38 (717.94)	635.00	1280.67 (599.48)	1474.00	1728.00 (124.71)	1800.00
ANOVA de 1 f.e.f.	Valor F=10.05 ; p=.000 * ; Tamaño del efecto: $R^2 = .463$							
Test Kruskal-Wallis	Valor $\chi^2 = 17.62$; p=.001**							

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

VI. DISCUSIÓN

1. Diferencias entre diferentes métodos de medición de la calprotectina fecal

Varios parámetros bioquímicos en sangre y heces han sido investigados por su posible capacidad para detectar la inflamación intestinal, de entre los cuales, la CPF mostró mejores niveles de correlación en comparación con otros biomarcadores (104). Este biomarcador es una proteína liberada por los neutrófilos del intestino cuando éste se encuentra inflamado. Algunos autores coinciden en que la medición de sus parámetros en la EII, podría resultar muy útil en el abordaje diagnóstico y terapéutico de dicha enfermedad (82, 83).

La medición de la CPF se realiza generalmente a través de técnica ELISA, sin embargo, existen varios métodos de medición de esta técnica y también otros más automatizados (Liaison and Liaison XL, Diasorin, Elia Calprotectin, Thermoscientific). Últimamente se están desarrollando técnicas mucho más rápidas y menos costosas, incluso de uso domiciliario por los propios pacientes (POCT) (143), pero no existen muchos estudios comparativos de los tipos de medición de este marcador (194).

En nuestro estudio, nos hemos planteado la posibilidad de distinguir la actividad endoscópica en la EII usando dos métodos distintos de medición de la calprotectina fecal, a través de la técnica ELISA. Aunque la muestra de este estudio es pequeña, existen diferencias apreciables entre los dos métodos en cuanto a su relación con el nivel de actividad inflamatoria.

Según el análisis de nuestro estudio estadístico, el método 1 no nos sirve para predecir la actividad endoscópica en los pacientes con CU y EC. Subjetivamente en la monitorización de los pacientes con el método 1 previamente al estudio ya se sospechaba su escasa correlación con la clínica y los hallazgos endoscópicos. Esto puede deberse a que el tamaño muestral utilizado para este método sea insuficiente y se requiera de un estudio retrospectivo para la comprobación de estos datos. Sin embargo, los datos obtenidos con el método 2, han demostrado la validez de éste último para la predicción de la actividad endoscópica en los pacientes con EII.

En los pacientes con CU con cualquier tipo actividad endoscópica (índice Mayo endoscópico >0) la CPF es capaz de detectar inflamación intestinal con una sensibilidad del 95% y especificidad del 71.4%, para punto de corte de 150µg/g (AUC 0.879, p<.01). En pacientes con EC, la detección de la actividad es un poco más baja presentando una sensibilidad del 87.5% y especificidad del 75% para el mismo valor del corte (AUC 0.87, p<.05). Estos datos son comparables con un estudio de meta-análisis realizado por Lewis et al. (193), en donde los valores de sensibilidad y la especificidad de la CPF oscilaron entre el 70% y 100% en los pacientes con CU y entre el 40% y 100% para los pacientes con EC respectivamente. No obstante, algunos de los estudios incluidos en nuestra revisión, evalúan la actividad clínica a través de índices clínicos, en vez de utilizar la actividad endoscópica. Aunque han demostrado ser estudios válidos, al utilizar diferentes herramientas de medición, nos es imposible extrapolar sus resultados para la comparación posterior con los resultados obtenidos en nuestro estudio, por lo que no nos resultan muy útiles.

Existen pocos estudios que comparan las diferentes técnicas de medición de la calprotectina fecal en la EII (194-198). Uno de los más recientes, realizado por Kristensen et al. (197), demuestra que la CPF es un factor predictor válido para predecir la actividad endoscópica en los pacientes con CU, con una precisión de entre el 73.1% y 88.7%, dependiendo del tipo de método utilizado en la técnica ELISA, aunque no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al rendimiento diagnóstico.

Las heces son un material heterogéneo y la medición del nivel de la CPF se realiza de forma puntual, por lo que resulta normal encontrar ligeras variaciones en la medición de este marcador. Sin embargo, un estudio reciente encontró que algunos de los kits de ELISA disponibles actualmente muestran concentraciones de la CPF mucho más elevadas (194). Por lo que se hace necesaria la verificación de la precisión diagnóstica de los diferentes métodos mediante la comparación de los niveles de la CPF y los hallazgos endoscópicos.

En nuestro estudio, hemos incluido datos tanto de pacientes con CU como de EC utilizando la CPF como marcador de la inflamación, obteniendo resultados muy

prometedores. Se ha observado que los niveles de la CPF se correlacionan muy estrechamente con la actividad endoscópica (Mayo >0 , SES-CD >2 , n=39), evidenciando una sensibilidad de 92.9% y especificidad de 72.7% (curva ROC 0.89, p $<.001$). Estos datos son muy comparables con otros estudios realizados en el pasado (Tabla 6).

2. Calprotectina fecal como marcador analítico de la actividad endoscopia en EII

Los índices de clasificación de actividad clínica de la EII se sustentan en su mayoría por criterios subjetivos, lo que los hace poco fiables en nuestra práctica clínica diaria. De ahí que la correlación entre los índices clásicos de la actividad inflamatoria y los hallazgos endoscópicos e histológicos se aleje mucho de ser perfecta (91, 104, 193). Disponer de variables analíticas más objetivas, que pudieran predecir la actividad clínica, endoscópica y anatomopatológica podría suponer una gran mejora de nuestra actividad asistencial, ya que los marcadores biológicos tienen una indudable ventaja sobre las pruebas invasivas como la endoscopia. La obtención de estos marcadores resulta más barata, sencilla y menos molesta para el paciente.

Existen muchos estudios que han demostrado que los niveles de la CPF se relacionan con la inflamación intestinal, e incluso con hallazgos histológicos en la EII sin lesión macroscópica (tabla 7). No obstante, los estudios realizados discrepan en cuanto al valor de corte que se ha de tomar para los índices de especificidad, sensibilidad y niveles de la CPF que actúe como indicador de la actividad endoscópica. Los resultados del presente estudio confirman que el valor de la CPF, puede ser un buen factor predictor de la actividad endoscópica en los pacientes con EII. Los datos obtenidos en nuestro estudio nos han permitido establecer un valor de corte en los niveles de la CPF y tomarlo como indicador válido para la detección precoz de la actividad inflamatoria en la EII.

De acuerdo con las publicaciones anteriormente citadas, nuestro estudio ha demostrado que los niveles de la CPF se correlacionan estrechamente en función de la actividad endoscópica en pacientes con la EII y estos resultados son estadísticamente

significativos (valor de correlación para CU: $r=.515$ $p<0.5$). La curva ROC de esta asociación tiene un área de .727 (IC al 95%: .567 - .887) estadísticamente significativa para $p<.05$ (p exacta = .014), lo que significa aceptable grado de exactitud diagnóstica. Cabe destacar, que estas diferencias se ven incrementadas cuando se realiza el subanálisis de la muestra de CU y utilizando el método 2 de la medición del marcador (valor de correlación para CU con el método 2 $r=.803$, $p<.01$), presentando para el corte de 150 $\mu\text{g/g}$ una sensibilidad y especificidad de 95% y 71.4%, respectivamente. El porcentaje de sensibilidad y especificidad para el mismo nivel de corte en los pacientes con EC es del 87.5% y 75%, respectivamente. Algunos autores ya afirmaban en sus estudios que los valores de la CPF servían mejor como marcador biológico en la CU que en la EC (146, 149, 163, 165). La eficacia de este marcador en los pacientes con la CU podría estar relacionada con el hecho de que la CPF tiene mejor sensibilidad para detectar inflamación a nivel del colon que en el íleon. Por tanto, esto podría corroborar la hipótesis de que la naturaleza de la propia enfermedad podría también modificar la precisión de la CPF como detector y factor predictor de la actividad inflamatoria, ya que la afectación en la EC es transmural, mientras que en la CU es solamente mucosa.

En nuestro estudio también hemos observado que la calprotectina fecal es un buen marcador para definir el brote agudo grave en los pacientes con CU, evidenciando una buena relación entre los hallazgos endoscópicos y su nivel (AUC .875, $p<.05$). Sin embargo, al tratarse de una muestra pequeña no hemos podido obtener un punto de corte óptimo para su diagnóstico.

En las guías europeas para manejo de la CU, la remisión endoscópica se considera el objetivo principal de la terapia de mantenimiento (60). Sin embargo, no disponemos de una definición clara de este término, y tanto la normalización completa de la mucosa como la inflamación endoscópica leve han sido consideradas como indicadores de mejoría clínica en muchos de los ensayos clínicos (59). La falta de validación de los diferentes índices de actividad endoscópica, representa un desafío en la búsqueda de los niveles de corte de la CPF para definir la actividad endoscópica y la curación mucosa. D'Haens et al. (188), definiendo la remisión endoscópica como índice endoscópico de Mayo igual a 0, encontró un nivel de corte de la CPF de 250 $\mu\text{g/g}$ para

la CU y EC, con una combinación óptima de sensibilidad y especificidad. En otro estudio realizado por Lobatón et al., ha encontrado como óptimo punto de corte el valor de 250 $\mu\text{g/g}$, valorando actividad con Mayo >1 (actividad moderada-grave). Sin embargo, si solo se consideraba la puntuación de Mayo por encima o igual a 1, el nivel de corte disminuyó a 160 $\mu\text{g/g}$ (145). Utilizando el índice endoscópico de Rachmilewitz, que no se puede comparar con la puntuación de Mayo, Schoepfer et al., encontró que el punto óptimo de la CPF es en 50 $\mu\text{g/g}$ (165). Como podemos ver en estos ejemplos, es difícil encontrar un punto de corte óptimo de la CPF para diagnóstico de la curación mucosa, ya que los estudios existentes no se pueden comparar por el uso de distintas clasificaciones endoscópicas y los niveles de corte deberían estar relacionados con la práctica clínica de cada centro, dependiendo de los índices de la actividad endoscópica utilizados y de la técnica de medición de la CPF. En nuestro estudio encontramos el punto de corte para la CPF en 150 $\mu\text{g/g}$ para diagnóstico de la actividad endoscópica de la EII, utilizando como referencia el índice Mayo >0 y SES-CD >3 , ya que resultan fáciles de aplicar en la práctica clínica. Nuestros hallazgos parecen estar de acuerdo con las conclusiones del estudio realizado por Labaere et al. (198), en cuanto a que necesitamos más estudios y muestras de mayor tamaño para poder establecer los niveles de corte de la CPF con más precisión.

Por otro lado, hemos evaluado la utilidad de la calprotectina fecal para valorar la gravedad de la actividad endoscópica en la EII. En ambas enfermedades hemos observado una estrecha relación entre la concentración de la CPF con la gravedad de las lesiones endoscópicas. En nuestra muestra de pacientes con EII, se observan diferencias significativas de los valores de la media y la mediana al comparar los pacientes en remisión y actividad endoscópica, teniendo en cuenta el grado de su actividad (tabla 38 del apartado de los resultados). Este dato refuerza todavía más nuestra hipótesis de que la CPF resulta ser un buen marcador para la inflamación intestinal en pacientes con la EII.

El análisis de la curva ROC nos muestra otro dato interesante al comparar los grupos del índice endoscópico de Mayo. La precisión diagnóstica de la CPF como marcador para distinguir entre la remisión completa (Mayo 0-1) y la actividad endoscópica es menor que cuando definimos como remisión endoscópica un valor en

el índice de Mayo = 0 (AUC 0.879 vs 0.875). Aunque esta diferencia es pequeña y no significativa, nos podemos plantear la hipótesis de que en el caso de la inflamación microscópica con un colon aparentemente normal, poder tener un resultado patológico del nivel de la CPF, lo que podría relacionarse con actividad histológica. Este dato también ha sido descrito en un estudio reciente, realizado por Kristensen et al. (197). Sin embargo, actualmente estas hipótesis carecen de sentido clínico y se necesita de más investigaciones al respecto.

3. Otros marcadores biológicos y su utilidad para predecir la actividad endoscópica

Disponer de variables analíticas sencillas, baratas y objetivas en el manejo de la actividad clínica en la EII, supondría para el facultativo una herramienta de gran valor. Por lo general, los pacientes con enfermedad grave inflamatoria intestinal presentan con más frecuencia marcadores inflamatorios anormales en comparación con los pacientes con ausencia o nivel de inflamación bajo. Esto ha sido demostrado en un estudio prospectivo realizado por Tromm et al. (199), al investigar los marcadores como la VSG, PCR, albúmina, inhibidor de proteinasa α , colinesterasa y relacionarlos con la actividad endoscópica.

Uno de los primeros estudios sobre los marcadores analíticos en la EII, mostró una buena correlación entre la actividad clínica y los valores de la VSG (110). No obstante, esta correlación dependía mucho de la localización de la enfermedad y solamente fue observada en la rectitis ulcerosa y en la EC de afectación ileal. Durante muchos años se ha estudiado el valor de la PCR como predictor de la actividad sobre todo en la EC. No obstante, hasta el 10% de los pacientes con actividad inflamatoria presentan valores normales de este marcador (106).

En nuestro estudio, hemos evaluado los principales marcadores biológicos utilizados en la práctica clínica habitual (VSG, PCR, albúmina, leucocitos, hemoglobina, plaquetas) y su relación con la actividad endoscópica. Los resultados obtenidos presentan valores muy bajos de sensibilidad en la gran mayoría de estos marcadores. El grado de anemia, constituye una excepción a los marcadores anteriormente mencionados en cuanto a los valores de sensibilidad (del 86.7% para CU y del 81.8%

para EC). Por otro lado, podríamos destacar la sensibilidad del Índice de Mayo-clínico para la CU (63.3%), la VSG y la PCR para la enfermedad de Crohn (63.6% y 54.5% respectivamente). Aunque los porcentajes de sensibilidad obtenidos en nuestro estudio son claramente esperanzadores, debemos tener en cuenta que se trata de una muestra pequeña y con poca incidencia de alteraciones analíticas, por lo que entendemos que estos datos deben ser considerados con prudencia. No obstante, los resultados obtenidos presentan cierta similitud con los resultados de algunos de los estudios citados previamente.

4. Relación de los niveles de la calprotectina fecal con índices clínico-analíticos

La CPF como marcador para el diagnóstico y seguimiento de la EII, presenta un mayor interés que otros parámetros biológicos tales como: PCR, VSG y nivel de leucocitos. Aun así, hemos considerado de utilidad evaluar la relación entre sus niveles y estos otros parámetros clínico-analíticos. Por otro lado, no existen estudios que relacionen estos datos entre sí, por lo que en este aspecto nuestro estudio resulta en cierto modo innovador.

En nuestro estudio hemos observado que en los pacientes con CU, el valor de la CPF se correlaciona de forma significativa con el nivel de leucocitos, VSG, PCR y plaquetas (p .683, .518, .498, .394, respectivamente). En los pacientes con EC, se ha observado que los niveles de VSG, albumina, plaquetas y PCR se correlacionan con el valor de la CPF (p .775, -.665, .583, .387). Estos resultados nos hacen pensar que ambos grupos de pacientes presentan mayor probabilidad de actividad clínica, sin embargo esta hipótesis necesita de más estudios y de mayor tamaño muestral, que permitan corroborar los datos obtenidos.

En muchos estudios, se ha observado que los niveles de la CPF se elevan en función de los índices clínicos, no obstante este dato no tiene mucha validez práctica, ya que los índices clínicos no se correlacionan estrechamente con la actividad endoscópica. Sin embargo, estos datos si nos pueden ayudar a tomar decisiones terapéuticas y diagnósticas en los pacientes con EII. En nuestro estudio, hemos comprobado que en los pacientes con CU, los niveles de la CPF se correlacionan estrechamente con el valor

de índice clínico de Mayo ($p < .001$, $p .644$), este resultado concuerda con los resultados obtenidos con la actividad endoscópica, ya que este índice también contiene una parte de valoración endoscópica. En los datos obtenidos sobre el grupo de pacientes con EC, la CPF podría comportarse como un marcador clínico, al correlacionarse con CDAI ($p .673$) y el índice de Harvey-Bradshaw ($p .621$). Estos resultados no concuerdan con muchos estudios que han evaluado la correlación entre los niveles de la CPF y los índices clínicos, evidenciando una mejor afinidad con la actividad de la enfermedad en la CU que en la EC (129, 163). Inclusive, en algunos estudios no se ha podido demostrar una correlación entre la calprotectina fecal y la actividad clínica en la EC (116, 175). En la realidad actual, el nivel de intensidad de cualquier correlación entre los niveles de la CPF e índices clínicos en la EII no está establecido. Aunque nuestros resultados demuestran que la CPF resulta ser un buen marcador de actividad clínica tanto para la CU, como también en la EC.

VII. CONCLUSIONES

1. La calprotectina fecal es mejor marcador comparado con otros marcadores biológicos e índices de actividad para predecir la existencia de la actividad endoscópica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
2. El método Bühlmann de la medición de la calprotectina fecal tiene mejores resultados de la predicción de la actividad endoscópica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal que el método Elia™.
3. En nuestro medio podemos definir el valor de corte de la calprotectina fecal en 150 µg/g para predecir la actividad endoscópica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
4. La calprotectina fecal tiene mejor fiabilidad para estimar la actividad endoscópica en pacientes con Colitis Ulcerosa que con Enfermedad de Crohn.
5. La calprotectina fecal es un buen marcador de actividad clínica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal al tener buena afinidad con los índices clínicos de Mayo para la Colitis Ulcerosa y CDAI para la Enfermedad de Crohn.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Ed. 7ª; Arán Ediciones, 2007; 22-46.
- 2) Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*, 2002;347: 417-429.
- 3) Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote F, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782.
- 4) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Supl. A): 5-36.
- 5) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. and the EC-IBD Study Group. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-7.
- 6) Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126: 1504-1517.
- 7) Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001 Jan; 93 (1): 9-20.
- 8) Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Arguelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascues CA, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Gijón, Asturias. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23 (7): 322-32.
- 9) Garrido A, Martínez MJ, Ortega JA, Lobato A, Rodríguez MJ, Guerrero FJ. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96 (10): 687-91.
- 10) Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D, et al. EpiCom Group. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;38(9):534-40.

- 11) Basu D, López I, Kulkarni A, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (10): 2254-61.
- 12) Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: A three-year prospective study among Europeans and first and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2918-22.
- 13) Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 543-6.
- 14) Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 900-4.
- 15) Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006 Nov;81(11):1462-71.
- 16) To N, Ford AC, Gracie DJ. Systematic review with meta-analysis: the effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jul;44(2): 117-26.
- 17) Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 1009-24.
- 18) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344 (11): 808-14.
- 19) Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 808-13.
- 20) Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995 Nov; 37(5):668-73.
- 21) Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 413-6.
- 22) Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: An

- epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. *Gut* 1993; 34: 1547-51.
- 23) Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen I, Binder V. Familial occurrence in inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 84-8.
 - 24) Freeman HJ. Familial Crohn's disease in single or multiple first-degree relatives. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 9-13.
 - 25) Halme L, Turunen U, HelioT, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: Comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 692-8.
 - 26) Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999; 44: 91-5.
 - 27) Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
 - 28) Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: Concordance for site and clinical type in affected family members –potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111: 573-9.
 - 29) Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-24.
 - 30) Mendoza JL, Urcelay E, Lana R, Martínez A, Taxonera C, de la Concha EG, et al. Polimorphisms in interleukin-10 gene according to mutations of NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in Spanish patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (3): 443-8.
 - 31) Panza E, Franceschi S, La Vecchia C, et al. Dietary factors in the etiology of inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1987; 19: 205-9.
 - 32) Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: A case-control study. *Epidemiology* 1992; 3: 47-52.
 - 33) Reif S, Klein F, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Preillness dietary risk factors inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 754-60.

- 34) Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-163.
- 35) Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-1484.
- 36) Cristina Saro Gismera. ¿Por qué está aumentando la incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica? *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día* 2010;3(9):1-30.
- 37) Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case-control study of seroprevalence of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004; 3: 1129-35.
- 38) Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 106-11.
- 39) Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Folsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-93.
- 40) Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205-11.
- 41) Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borrueal N, et al. Unstable fecal microbiota in ulcerative colitis during remission (Abstract). *Gastroenterology* 2006; 130 Supl.: M1738.
- 42) Katz J. The course of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1275-80.
- 43) Scholmerich J. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1999; 31: 66-73.
- 44) Vermeire S, Peeters M, Rutgeerts P. Diagnostic approach to IBD. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 44-8.
- 45) Sands BE. From symptoms to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-32.

- 46) Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: A systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 51-60.
- 47) Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995-1000.
- 48) Tavarela Veloso F, Tomé Ferreira J, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: Analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 306-13.
- 49) American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1503-1507.
- 50) Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 2004; 91: 801-14.
- 51) Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Supl. 170): 2-6.
- 52) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal world congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Supl. A): 5A-36A.
- 53) Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;17(6):1415-1422. doi:10.1002/ibd.21506.
- 54) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
- 55) Schroeder K.W. Tremaine W.J. Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study *N Engl J Med* 317 1987 1625–1629.
- 56) Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.

- 57) Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514-5.
- 58) Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:15–29.
- 59) Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, et al. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2013;45:969–77.
- 60) Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al.; Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organization. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5:477–483.
- 61) Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, et al. Comparison of several activity indices for the evaluation of endoscopic activity in UC: inter- and intraobserver consistency. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:192-7.
- 62) Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
- 63) Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP. Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;13(10):567-79.
- 64) Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin North Am* 2010; 94:1-18.
- 65) Loftus EV. A practical perspective on ulcerative colitis: Patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1107-13.
- 66) Kruis W. Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Supl. 4): 75-8.
- 67) Mantazaris GJ, Haztis A, Kontogiannis P, Traidaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 43-6.
- 68) Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661-673.

- 69) Swartz S, Dluhy R. Corticosteroids: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1978; 16: 238-46.
- 70) Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:590-599.
- 71) Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine or the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
- 72) Cunliffe RN, Scott B. Review article: Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 647-62.
- 73) Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
- 74) Sandborn WJ, Hanauer S. Antitumor necrosis factor therapy of inflammatory bowel disease: A review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 119-33.
- 75) Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;27:1803-1813.
- 76) Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Papel de los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti- *Saccaromyces cerevisiae* (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 312-24.
- 77) Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991; 100: 1590-6.
- 78) Cambridge G, Rampton DS, Stevens TR, McCarthy DA, Kamm M, Leaker B. Anti-neutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: Prevalence and diagnostic role. *Gut* 1992; 33: 668-74.
- 79) Oudkerk Pool M, Ellerbroek PM, Ridwan BU, Goldschmeding R, von Blomberg BM, Pena AS, et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic

- autoantibodies and clinical parameters, medical, and surgical treatment. *Gut* 1993; 34: 46-50.
- 80) Sostegni R, Daperno M, Ercole E, Rigazio C, Bresso F, Masoero G, et al. Detection of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Crohn's disease: Is it a reliable diagnostic and prognostic marker? *Dig Liver Dis* 2001; 33: 755-61.
- 81) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
- 82) Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-5.
- 83) Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 580-6.
- 84) Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 514-9.
- 85) Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, Bull BS. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 719-23.
- 86) Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. *Clin Lab Med* 1993; 13: 787-800.
- 87) Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
- 88) Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27: 809-13.
- 89) 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.
- 90) 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.

- 91) Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: Faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 675-81.
- 92) Lundberg JO, Hellstrom PM, Fagerhol MK, Weitzberg E, Roseth AG. Technology insight: Calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as novel markers of inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 96-102.
- 93) Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-8.
- 94) Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(3):364-8.
- 95) Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 642-7.
- 96) Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 467-70.
- 97) Meling TR, Aabakken L, Roseth A, Osnes M. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 339-44.
- 98) Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 573-4; author reply 574.
- 99) Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 268-78.
- 100) Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309-14.

- 101) Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.
- 102) Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12: 351-9.
- 103) Vucelic B, Krznaric Z, Sentic M, Milicic D, Korac B, Cvorisec D, et al. Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lijec Vjesn*. 1990;112:281-4.
- 104) Moran A, Jones A, Asquith P. Laboratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:356-60.
- 105) Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11:707-12.
- 106) Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:306-11.
- 107) Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:41-5.
- 108) Andre C, Descos L, Landais P, Fermanian J. Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut*. 1981;22:571-4.
- 109) Andre C, Descos L, Andre F, Vignal J, Landais P, Fermanian J. Biological measurements of Crohn's disease activity: a reassessment. *Hepatogastroenterology*. 1985;32:135-7.
- 110) Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8:647-50.

- 111) Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:643-6.
- 112) Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34:50-4.
- 113) Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000;47:506-13.
- 114) Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:14-22.
- 115) Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:171-7.
- 116) Gaya DR, Mackenzie JF. Faecal calprotectin: a bright future for assessing disease activity in Crohn's disease. *Qjm*. 2002; 95:557-8.
- 117) 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.
- 118) Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:14-22.
- 119) Saverymuttu SH. Clinical remission in Crohn's disease: assessment using faecal ¹¹¹In granulocyte excretion. *Digestion*. 1986;33:74-9.
- 120) Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119:15-22.

- 121) Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2001;7:460-5.
- 122) Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:401-5.
- 123) Dichi I, Burini RC. Inflammatory bowel disease activity index: clinical and laboratory indicators. *Arq Gastroenterol*. 1995;32:121-30.
- 124) Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812-8.
- 125) D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, Martines D, D'Odorico A, Mestriner C, et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2956-60.
- 126) Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:13-20.
- 127) Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1986;91:1490-4.
- 128) Pardi DS, Sandborn WJ. Predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease: what is the role of biomarkers? *Gut*. 2005;54:321-2.
- 129) Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:364-8.
- 130) Modigliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:S53-65.
- 131) Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98:811-8.

- 132) Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernández MA, Kohn J, Riches PG, Wadsworth J. Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. *Gut*. 1979;20:22-7.
- 133) Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
- 134) Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:818-24.
- 135) Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, et al. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol*. 2001;70:130–4.
- 136) Reinisch W, Panes J, Page K, et al. Discrepancy between fecal biomarkers and their intestinal gene expression in ulcerative colitis: results from an anti-il-13 antibody study. *Gastroenterology*. 2014;146(5):S-586.
- 137) Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42:760–70.
- 138) Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, et al. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e678–83.
- 139) Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, et al. Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? *Frontline Gastroenterol*. 2015;6(1):14–9.
- 140) Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, et al. The intraindividual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(1):26–32.
- 141) Labaere D, Smismans A, Olmen AV, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(1):30–7.
- 142) Inoue K, Aomatsu T, Yoden A, et al. Usefulness of a novel and rapid assay system for FC in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1406–12.

- 143) Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:985–92.
- 144) Lobatón T, Rodríguez-Moranta F, López A, et al. A new rapid quantitative test for FC predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(5):1034–42
- 145) Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(4): 825–31.
- 146) 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(1):56–66.
- 147) Kapel N, Campeotto F, Kalach N, et al. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(5):542–7.
- 148) Fagerberg UL, Loof L, Merzoug RD, et al. FC levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:468–72.
- 149) Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, FC, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110: 802–19.
- 150) Husebye E, Ton H, Johne B. Biological variability of FC in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2683–7.
- 151) Poullis A, Foster R, Shetty A, et al. Bowel inflammation as measured by FC: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2004;13:279–84.
- 152) Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, et al. The intraindividual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):26–32.
- 153) Dobrzanski C, Pedersen N, Hansen VV, et al. P483. Faecal calprotectin exhibits diurnal variation in inflammatory bowel disease patients but is not affected by time of day. *J Crohns Colitis.* 2014; S268.

- 154) 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(4):803–13.
- 155) Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45(3):362–6.
- 156) 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.
- 157) Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(1):9–15.
- 158) Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2831–7.
- 159) Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem*. 2003;49(6 Pt 1):861–7.
- 160) Meucci G, D’Inca R, Maieron R, Orzes N, Vecchi M, Visentini D, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study. *Dig Liver Dis*. 2010;42(3):191–5.
- 161) Chung-Faye G, Hayee Bh, Maestranzi S, Donaldson N, Forgacs I, Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1374–8.
- 162) Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(12):1706–13.

- 163) D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(4):429–37.
- 164) 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(1):162–9.
- 165) Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):32–9.
- 166) 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.
- 167) Foster R, Bjarnason I, Roseth AG, et al. Alcohol misuse causes a reversible inflammatory enteropathy with increased intestinal permeability. *Alcohol.* 1995;30:C5.2.
- 168) Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1): 7–27.
- 169) Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. FC correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):162–9.
- 170) Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: FC for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1407–15.
- 171) Juan Egea Valenzuela. Factores asociados al rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica de intestino delgado en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn. Tesis doctoral, Universidad de Murcia 2017.

- 172) Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(7–8):872–7.
- 173) Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion.* 1997;58(2):176–80.
- 174) Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, Baudhuin L, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(11):1218–24.
- 175) Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaiche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn’s disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(9):1100–5.
- 176) Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(1):53–7.
- 177) Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(9):1438–43.
- 178) Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(12):1085–91.
- 179) Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn’s disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(10):1221–9.
- 180) Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn’s disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn’s disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):40–6.

- 181) Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):414–20.
- 182) Tibble JA, Bjarnason I. FC as an index of intestinal inflammation. *Drugs Today (Barc).* 2001;37:85–96.
- 183) Mao R, Xiao Y, Gao X, et al. FC in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1894–9.
- 184) Mooiweer E, Severs M, Schipper ME, et al. Low FC predicts sustained clinical remission in inflammatory bowel disease patients: a plea for deep remission. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1): 50–5.
- 185) Molander P, Af Bjorkesten C, Mustonen H, et al. FC concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFa blocking agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2011–7.
- 186) Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(36):5584–9.
- 187) Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. FC predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):673–8.
- 188) D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. FC is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2218–24.
- 189) Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, et al. FC, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(10): 1392–8.
- 190) Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6102–8.
- 191) Gismera CS, Aladren BS. Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol.* 2008;14(36):5491–8.

- 192) Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:247–55.
- 193) Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1817–1826.
- 194) 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.
- 195) 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.
- 196) 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.
- 197) 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.
- 198) Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal* 2014;2:30–7.
- 199) Tromm A, Tromm CD, Huppe D, et al. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:774–8.

IX. ANEXOS

Anexo 1 Hoja de información al paciente y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: “Importancia de la calprotectina fecal en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal”

Responsable de la Investigación: Dra. Urszula Gajownik (Médico Residente de cuarto año de Aparato Digestivo)

Centro donde se realiza el estudio: Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HGURS).

El objetivo de este documento es informarle sobre el estudio en el que se le ha invitado a participar. Es importante que comprenda porqué se realiza el estudio y lo que conlleva antes de que usted decida participar. Tómese el tiempo necesario para leer la siguiente información, y si hay algo que no entienda por favor pregúntele al médico que le ha invitado a participar en el estudio.

La atención médica que usted va a recibir no depende en ningún caso de su decisión de participar en el estudio, de forma que si decide no participar, dicha decisión no tendrá ninguna repercusión sobre su asistencia médica.

Introducción:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un grupo de afecciones inflamatorias intestinales que cursan de forma crónica y son idiopáticas, es decir, de causa desconocida. Se caracterizan por periodos de remisión y brotes recurrentes. La EII incluye a tres entidades: la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada, que pueden diagnosticarse mediante pruebas endoscópicas, histología y pruebas radiológicas.

Es relevante conocer durante los episodios activos (brotes) la gravedad de la enfermedad, que en la práctica clínica puede ser valorada según varios índices, que pretenden cuantificar la actividad inflamatoria para medir la respuesta clínica o endoscópica a las diversas estrategias de tratamiento.

La calprotectina es una proteína que se encuentra en el organismo contenida principalmente en los leucocitos polimorfonucleares y en menor proporción en los monocitos y macrófagos reactivos. También esta presenta en las heces y la concentración fecal de calprotectina es muy elevada en pacientes con diversos procesos inflamatorios intestinales, sobre todo los que afectan al colon.

Usted está diagnosticado inequívocamente de una enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia se estima que hay unas 3.800 personas afectadas.

Justificación y objetivo del estudio:

Los biomarcadores fecales, tales como la calprotectina fecal, son un método no invasivo que ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la EII, se correlaciona con la actividad de la enfermedad de la mucosa y puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento o la recaída.

En nuestro contexto, no se conoce el impacto de la posibilidad de monitorización de la calprotectina a los pacientes con EII, para evaluar la actividad inflamatoria para la rápida toma

de decisiones, como tampoco se conoce el grado de correlación entre la actividad endoscópica de la EII de colon y los niveles de calprotectina fecal.

El objetivo principal del estudio es analizar la relación entre la calprotectina fecal con las alteraciones en la colonoscopia.

Beneficios:

Los datos recogidos en el estudio podrán derivar en un mayor conocimiento de su enfermedad y permitirá, que en un futuro, otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

Riesgos:

El hecho de que usted acceda a colaborar en este estudio no supondrá ninguna alteración en su programa de controles en el centro, ni se le someterá a ninguna exploración, prueba complementaria o tratamiento distinto a los que recibiría por parte de su médico si no participara en el estudio, siendo tratado en condiciones de práctica clínica habitual, por lo que por el mero hecho de participar en el estudio no se le expone a ningún riesgo específico.

También se le propondrá la realización de una colonoscopia, exploración complementaria incluida en la práctica clínica habitual, de cuyos riesgos se le informará en el momento de recabar su consentimiento informado.

Diseño, procedimientos, población y duración del estudio:

Se trata de un estudio de investigación a realizar en pacientes atendidos en el HGURS y diagnosticados de Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Este estudio tendrá una duración de 12 meses y la previsión es incluir a unos 60 pacientes.

El protocolo del este estudio comprende la recogida de los siguientes datos: edad, sexo, tipo y localización de la EII, grado de actividad endoscópica, analítica sérica y en heces, todo ello para su posterior análisis.

Compensación económica:

Su participación en este estudio es voluntaria y no hay contraprestación económica de ningún tipo.

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) que ha aprobado el estudio:

Para su información, este estudio de investigación ha sido revisado y aprobado por el CEIC del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, y se realizará cumpliendo la legislación vigente en España para este tipo de estudios.

Confidencialidad de los Datos:

Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio. Usted será identificado exclusivamente por un número. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustarán a lo dispuesto en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con esta ley, usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico.

Su consentimiento implica el acceso a datos clínicos, tanto contenidos en su historia clínica como generados de las exploraciones que se le realicen tras su inclusión en el estudio. En todos los casos se mantendrá el máximo anonimato y confidencialidad.

El acceso a su información personal quedará restringido a su médico y colaboradores, y si así lo requieren, al Comité Ético de Investigación Clínica que ha aprobado el estudio y a las

autoridades sanitarias, pero siempre manteniendo la confidencialidad de sus datos según la legislación vigente.

Los resultados de este estudio se podrán presentar a la comunidad científica a través de congresos y publicaciones, sin que su identidad sea desvelada en ningún momento.

Usted es libre de revocar el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales simplemente dirigiéndose al médico. Si Usted anula su consentimiento sus datos ya no podrán ser utilizados con fines de investigación.

Voluntariedad:

Su participación es totalmente voluntaria. Es usted libre de rechazar colaborar en este estudio, sin que tenga que explicar los motivos que le llevan a tomar esa decisión. Si decide no participar, cuando vuelva al hospital su médico le atenderá del mismo modo que lo haría si participara en el estudio.

En caso de dudas:

Si usted tiene alguna duda relativa al estudio, por favor consulte a su médico:

- Nombre del médico (investigador principal responsable del estudio): Dra. Urszula Gajownik.

- Teléfono de contacto: 968359000

- Dirección del centro: Hospital General Universitario Reina Sofía. Avenida Intendente Jorge Palación s/n. 30003 Murcia

Fdo.....
Paciente

Fdo.....
Médico Responsable

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: “Importancia de la calprotectina fecal en el manejo de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal”.

Responsable de la Investigación: Dra. Urszula Gajownik (Médico Residente de 4º año de Aparato Digestivo)

Centro donde se realiza el estudio: Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia

Yo, (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información sobre el estudio “Importancia de la calprotectina fecal en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal”

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento y cesión (si procede) de mis datos personales, con respeto al anonimato, para fines de atención sanitaria y/o investigación médica

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del/la participante: Fecha: _____/_____/_____
Día Mes Año

Firma del investigador: Fecha: _____/_____/_____
Día Mes Año

El formulario ha de ser completado POR EL / LA PARTICIPANTE, de su puño y letra.

Anexo 2. Cuestionario para Colitis Ulcerosa

Nº	Fecha de nacimiento	Sexo	M	V
Edad al diagnóstico	Tratamiento actual			
Extensión según Montreal (proctitis/ colitis izquierda/ pancolitis)				

Sangre en deposiciones (señala la opción)	+++/>++	+		-
Numero de deposiciones líquidas al día (más de lo normal)				
Fiebre (°)	>38	37-38		<38
Frecuencia cardiaca				
Hemoglobina				
Albumina (g/l)				
Leucocitos (x 1.000)				
Neutrófilos totales				
Plaquetas				
VSG				
PCR				
Potasio (mEq/l)				
Valoración global del paciente (señala la opción)	Normal	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad grave
Hallazgos endoscópicos				
Puntuación de Índice de Mayo (rellena el investigador)				
Nivel de la calprotectina fecal (rellena el investigador)				
Puntuación Índice de Mayo clínico Puntuación Índice Truelove-Witts (rellena el investigador)				

Anexo 3. Cuestionario para la Enfermedad de Crohn

Nº	Fecha de nacimiento	Sexo	M	V
Edad al diagnóstico	Tratamiento actual			
Extensión de la enfermedad	Cólica	Ileocólica		
Patrón inflamatorio	Inflamatorio	Estenosante	Fistulizante	
Cirugías previas				

Número de deposiciones líquidas al día					
Complicaciones (Artralgia, uveítis, eritema nodoso, úlceras aftoides, pioderma gangrenoso, fistula anal, fistula nueva, absceso)					
Dolor abdominal	0 ausente	1 leve	2 moderado	3 grave	
Bienestar generalizado	0 Bueno	1 Regular	2 Malo	3 Muy malo	4 Terrible
Masa abdominal	0 ausente		2 cuestionable		5 definida
Uso de antidiarreicos					
IMC					
Hemoglobina					
Hematocrito					
Albumina (g/l)					
Plaquetas					
Leucocitos (x 1.000)					
Neutrófilos totales					
VSG					
PCR					
Potasio (mEq/l)					
Hallazgos endoscópicos Puntuación SES-CD (rellena el investigador)					
Nivel de la CPF (rellena el investigador)					
Puntuación Harvey-Bradshaw Puntuación CDAI (rellena el investigador)					

