

Calprotectina fecal para diagnóstico de patología orgánica de colon

Fecal Calprotectin for the diagnosis of colon organic pathology

Ana Mabel Vallejos Rocabado¹

Resumen

Objetivo: determinar la sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal (CPF) y la prueba de sangre oculta en heces (SOH) para el diagnóstico de patología orgánica de colon. **Métodos:** se realizó un estudio observacional que, incluyó de manera intencionada, 246 pacientes de ambos sexos atendidos en el Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés de Cochabamba, por dolor abdominal, diarrea crónica y pérdida de peso. Se les realizó laboratorios de calprotectina fecal y sangre oculta en heces, además de colonoscopia como estudio de control. **Resultados:** se determinó que la calprotectina fecal tiene una sensibilidad de 86 %, y especificidad de 98 %, con una asociación de 0,54 y relación de 0,75 según los coeficientes de Pearson y Spearman respectivamente, en relación con la colonoscopia y el diagnóstico de patología orgánica de colon. La prueba de sangre oculta en heces presentó una sensibilidad de 79 % pero una especificidad de 58%, la asociación y relación con el estudio de control fue mínima: 0,21 y 0,22 según los coeficientes de Pearson y Spearman. **Conclusiones:** los resultados muestran que la calprotectina fecal presenta alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de patología orgánica de colon. Los valores más altos se relacionaron con mayor lesión en la mucosa colónica.

Palabras claves: calprotectina fecal, Sangre oculta en heces, Colonoscopia, patología orgánica de colon.

Abstract

Objective: to determine the sensitivity and specificity of fecal calprotectin and fecal occult blood test (FOBT) for the diagnosis of organic colon pathology. **Methods:** an observational study was made, which intentionally included 246 patients of both sexes seen at the Japanese Bolivian Gastroenterological Institute of Cochabamba, due to abdominal pain, chronic diarrhea and weight loss. We performed fecal calprotectin and fecal occult blood laboratories, as well as colonoscopy as a control study. **Results:** it was determined that the fecal calprotectin has a sensitivity of 86%, and specificity of 98%, with an association of 0,54 and a ratio of 0,75 according to the Pearson and Spearman coefficients respectively, in relation to colonoscopy and the diagnosis of organic pathology of colon. The fecal occult blood test showed a sensitivity of 79% but a specificity of 58%, according to the association and relationship with the control minimum of 0,21 and 0,22 according to the Pearson and Spearman coefficients. **Conclusions:** The results show that fecal calprotectin presents high sensitivity and specificity for the diagnosis of organic colon pathology. Higher values were associated with greater lesion in the colonic mucosa.

Keywords: fecal Calprotectin, Fecal occult blood, Colonoscopy, Organic pathology of colon

Las principales causas de consulta en centros hospitalarios de gastroenterología son: el dolor abdominal, cuadros diarreicos y pérdida de peso; y diferenciarlos entre patología orgánica y funcional, basados en la clínica y laboratorios actuales representa un desafío clínico, terminando en muchas situaciones con el uso de estudios invasivos innecesarios como la colonoscopia^{1,3}; por esta razón se tiene en la actualidad a los biomarcadores fecales que muestran mejores resultados para diferenciar patología orgánica de la funcional.

Tal es el caso de la calprotectina fecal, una proteína fijadora de zinc y calcio⁴, que se encuentra distribuida en todo el organismo principalmente en leucocitos polimorfos nucleares y células escamosas⁵, y su resistencia a la degradación proteolítica le da una estabilidad en las heces fecales⁶. Su valor normal se eleva entre 5 a 40 veces en procesos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos^{7,8}.

Estudios realizados en Europa concluyen que la positividad de la calprotectina fecal (CPF) es mayor en procesos inflamatorios intestinales (cáncer colorrectal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y pólipos mayores a 15 mm), y su concentración

viene dada por la actividad de la enfermedad^{8,10,11}. En Suecia, demostraron que la CPF es un marcador útil no invasivo para identificar hallazgos clínicamente significativos en pacientes con malestar abdominal.

La World Journal of Gastroenterology, el Hospital de York y en el Reino Unido centran su atención en los valores de la CPF para el seguimiento del cáncer colorrectal, por su mayor sensibilidad diagnóstica¹²⁻¹⁴, y por la relación clínica e histológica con el adenocarcinoma y adenoma de colon¹⁵. Además es útil para el seguimiento de pacientes con gastritis activa, neoplasias del tracto digestivo superior¹⁸ y patología del intestino delgado^{19,20}. Otros estudios demuestran que la CPF presenta mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer colorrectal^{16,17}.

Esta situación exige brindar al personal médico del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés (IGBJ) un método diagnóstico no invasivo y específico, como los biomarcadores fecales, que ayuden a justificar la realización de procedimientos invasivos como la colonoscopia, para el diagnóstico, identificación y seguimiento de lesiones leves y graves en la mucosa colónica.

Con base en lo anterior, se planteó un estudio con el objetivo de evaluar la sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal y el test de sangre oculta en heces para el diagnóstico de patología orgánica en la mucosa colónica.

¹ Médico Gastroenterólogo, Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés, Cochabamba Bolivia

*Correspondencia a: Ana Mabel Vallejos Rocabado

Correo electrónico: anamabelvallejosrocbado@gmail.com

Recibido el 07 de mayo de 2018. Aceptado 02 julio de 2018.

Tabla 1. Relación de los resultados de la SOH y la Colonoscopia

	Sangre oculta en heces		Total	
	Positiva	Negativa		
Colonoscopia	Normal	89	60	149
	Inflamación	34	9	43
	Pólipo Hiperplásico	9	6	15
	Pólipo Adenomatoso	6	2	8
	Úlcera	20	0	20
	Neoplasia	9	2	11
Total	167	79	246	

Fuente: Elaboración Propia
 La tabla de relación de los hallazgos colonoscópicos con la sangre oculta en heces demuestra el poco valor de discriminación de la sangre oculta en heces para colonoscopia normal.

Material y métodos

El presente estudio es de tipo observacional, longitudinal y prospectivo, se realizó en el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2017 en el Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés de la ciudad de Cochabamba, Bolivia. Incluyó a 463 pacientes de ambos géneros entre 15 a 90 años de edad, con clínica sugerente de enfermedad orgánica (dolor abdominal, diarrea crónica y pérdida de peso de causa no identificada), a los que se solicitó pruebas de CPF y sangre oculta en heces (SOH).

De forma intencional no probabilística se obtuvo una muestra de 246 pacientes, excluyendo aquellos con diagnóstico de cirrosis, hemorragia digestiva activa, menores de 15 años y consumidores crónicos de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones y aspirina; esto basados en estudios donde se ve que la presencia de estas patologías y el consumo crónico de estos medicamentos brindan resultados falsos positivos para la calprotectina fecal²¹⁻²³.

Las muestras de heces se recolectaron en frascos estériles y

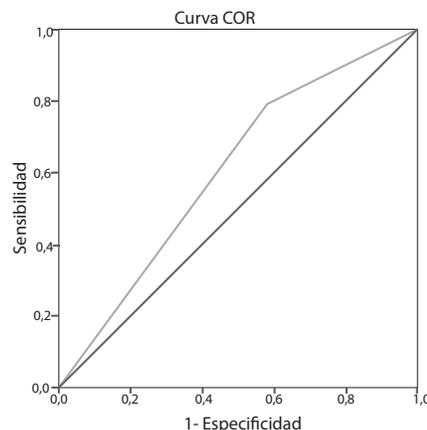
se remitieron al laboratorio de microbiología de la institución, donde se realizó las pruebas de la CPF y SOH en menos de 24 horas. Se determinó la concentración de la CPF en (µg/gr) mediante el Kit ELISA de la marca comercial EDI (Epitope Diagnostics, Inc.) procedente de San Diego, Estados Unidos, técnica basada en un anticuerpo monoclonal contra la calprotectina, considerando valores negativos a niveles inferiores de 50 µg/gr.

La detección de la SOH fue mediante la prueba de inmunocromatografía (IC) de la marca OnSite procedente de San Diego, Estados Unidos; que informa la positividad o negatividad de acuerdo a la presencia o no de 25 ng/ml de hemoglobina mediante una reacción antígeno anticuerpo.

Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS 20.5. El análisis de relación y asociación se obtuvo con los test de Phi V- Cramer, Pearson y Spearman, y la curva de ROC ayudó a determinar la sensibilidad y especificidad. Se trabajó con 95% de confiabilidad y valor de p menor a 0,05.

El estudio se realizó respetando los principios de ética de

Figura 1. Coordenadas de la curva de ROC
 Sensibilidad y especificidad de la sangre oculta en heces para el diagnóstico de patología orgánica de colon



Fuente: Elaboración Propia
 La relación de las coordenadas en la Curva de ROC de la SOH y colonoscopia demuestra que presenta una sensibilidad (0,79) y baja especificidad (0,58) ambas cerca de la línea discriminatoria, esto disminuye la sensibilidad de la prueba.

Tabla 2. Relación Calprotectina fecal y Colonoscopia

	Resultados de Calprotectina fecal /gr *											Total	
	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	600		
COLONOSCOPIA	Normal	145	1	3	0	0	0	0	0	0	0	149	
	Inflamación	7	21	2	2	2	1	4	0	0	1	43	
	Pólipo	7	4	1	0	0	0	2	0	0	0	15	
	Hiperplásico												
	Pólipo	1	0	1	0	2	0	3	0	0	0	8	
	Adenomatoso												
	Úlcera	0	1	2	0	3	0	4	1	1	1	20	
	Neoplasia	1	0	0	0	0	1	2	2	2	0	11	
	Total	161	27	9	2	7	2	15	3	3	2	15	246

*µg/gr: Microgramo por gramo: Unidad de medida de la calprotectina fecal

Elaboración: Propia

Los resultado de CPF negativas presentan un gran número de colonoscopias normales y a la inversa las lesiones en la colonoscopia muestran CPF positivas y sus valores van en proporción al tipo de lesión identificada.

Helsinki y Belmont, con el consentimiento informado del paciente y la aprobación del comité de investigación del IGBJ.

Resultados

a) Sangre oculta en heces y Colonoscopia:

De 246 pacientes incluidos en el estudio, 167 dieron positivo para SOH; la colonoscopia confirmó la presencia de patología inflamatoria, pólipos hiperplásicos y adenomatosos, lesiones ulcerosas y neoplásicas en 78 de estos pacientes, pero 89 reportaron una colonoscopia normal (Tabla 1).

De los 79 pacientes con SOH negativa, 60 presentaron colonoscopia normal, en los 19 restantes se evidenció por colonoscopia, patología inflamatoria no específica y en menor

proporción pólipos y lesiones neoplásicas (Tabla 1).

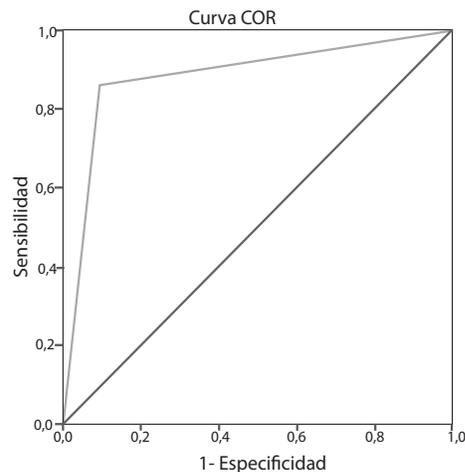
Los coeficientes de asociación de Phi V-Cramer, y relación de Pearson y de Spearman mostraron valores de 0,27- 0,21 y 0,22 respectivamente, lo que indica la débil relación y asociación entre estas dos pruebas.

La sensibilidad y especificidad se midió con la Curva de ROC, donde el área bajo la curva es de 0,6, el valor de $p=0,006$ y las líneas trazadas entre las dos variables (SOH y colonoscopia) se encuentran en 0,79 y 0,58 para la sensibilidad y especificidad respectivamente (Figura 1)

b) Calprotectina Fecal y Colonoscopia:

De los mismos 246 pacientes, 85 mostraron CPF positiva con colonoscopias positivas para patología inflamatoria, pólipos,

Figura 2. Coordenadas de la curva de ROC
Sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal y la colonoscopia para el diagnóstico de patología orgánica de colon



Fuente: Propia

La relación de las coordenadas en la Curva de ROC de la Calprotectina y colonoscopia demuestra que presenta una alta sensibilidad (0,86) y alta especificidad (0,98) ambas cerca al valor perfecto de 1.

úlceras y lesiones neoplásicas. Los 161 pacientes restantes mostraron CPF negativa y una colonoscopia normal. Los coeficientes Cramer, Pearson y Spearman con valores de 0,96 – 0,54 y 0,75 confirmaron una fuerte relación y asociación entre estas dos pruebas (Tabla 2).

El punto en el gráfico de la Curva de ROC indica un valor de 0,88, el valor de $p = 0,0001$, las líneas trazadas entre estas dos variables muestran una sensibilidad de 0,86 con especificidad de 0,98 para la calprotectina fecal y su diagnóstico de patología orgánica de colon (Figura 2).

Discusión

Este estudio, demostró para nuestro medio una sensibilidad de 86% y especificidad de 98% para la calprotectina y el diagnóstico de patología orgánica, además se observaron niveles altos en lesiones graves en la mucosa colónica, lo que confirma los resultados obtenidos por Loayza M, Heras Gomez I, et al, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España el año 2016, donde evaluaron a 119 pacientes con dolor abdominal y diarrea, obteniendo una sensibilidad de la CPF de 85% para la detección de patología orgánica de colon, con valores asociados a la actividad de la enfermedad¹⁰.

Por otra parte Frank Lehman et al, el año 2014 en el Hospital Universitario de Basilea Suiza, evaluó a 88 pacientes con sospecha de cáncer colorrectal, de los cuales el 71,2% presentaban diagnóstico histológico de adenocarcinoma con niveles elevados de CPF, donde disminuyeron los niveles CPF posterior a la resección quirúrgica de la neoplasia²⁵.

Khoshbaten M et al, en un estudio realizado el 2014 denominado NORCCAP en Noruega, indica que el valor de la CPF como biomarcador de cribado de tumores malignos gastrointestinales es superior al que presenta la SOH por tener una sensibilidad de 80% y especificidad de 84%⁷.

El meta análisis realizado por Patrick Rheenen et al, el año 2010 en la Universidad de Groninga, países bajos de Europa, incluyo a 13 estudios en adultos, adolescentes y niños que demostró que la sensibilidad y especificidad combinada de la calprotectina fecal es de 0,93 en adultos y 0,92 en niños, para la detección de patología inflamatoria, concluyendo que esta prueba es una herramienta útil para identificar pacientes que requieren procedimientos endoscópicos cuando se sospecha

de patología inflamatoria²⁶.

Sin embargo Mooiwer E et al, en el Centro Médico Universitario de Utrecht, Utrecht, Países Bajos de Europa, el año 2014 realizó un estudio con 176 pacientes, identificando que la CPF se puede utilizar como una herramienta no invasiva para evaluar la inflamación intestinal; pero su precisión diagnóstica es moderada por lo tanto se necesitan marcadores adicionales, por lo cual considera que la SOH y CPF son igualmente efectivas para la identificación de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal²⁷.

Con lo mencionado en los párrafos anteriores, existen varias revisiones que coinciden los resultados obtenidos en el presente estudio.

Conclusiones

Se concluye que la calprotectina fecal presenta mayor sensibilidad, especificidad, alta asociación y relación con los hallazgos de la colonoscopia; los niveles altos de esta proteína se relacionan con la gravedad de la lesión de la mucosa colónica identificada, lo que la convierte en el estudio ideal para el diagnóstico de patología orgánica de colon.

Mientras que la Sangre oculta en heces, presenta poco nivel de relación y asociación, una sensibilidad moderada, pero especificidad baja, demostrando que este estudio tiene un alto número de falsos positivos que no justifica en muchos casos la realización de colonoscopia.

La calprotectina fecal es un prueba no invasiva, barata, sencilla de medir y fiable en pacientes con dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, permite seleccionar a los pacientes que deben someterse a colonoscopias, con el fin de reducir el número de exploraciones poco necesarias. Al mostrar una mayor sensibilidad y especificidad que la Sangre oculta en heces, podría convertirse en una opción para la pesquisa de patología orgánica de colon y más aún para el diagnóstico y seguimiento de neoplasias colorrectales.

A pesar de todo esto son necesarios nuevos estudios que planteen la relación histológica con los niveles de calprotectina, con esto se podría impulsar a la mayor utilidad y beneficio de esta prueba

Para el personal Médico del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés, el servicio de Microbiología y endoscopia digestiva, por colaborar con el desarrollo de este trabajo.

Referencias bibliográficas

- García M MN, Binefa G, Benito L, Gonzalo N, Moreno V. Fecal hemoglobin concentration as a measure of risk to tailor colorectal cancer screening: are we there yet? *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(4):321-7.
- Jover R CF, Ponce M, Pérez-Riquelme F, Salas D, Cruzado-Quevedo J, Sala T, Torrella E, Zapater P. El Test De Sangre Oculta En Heces Inmunológico Es Mas Coste-Efectivo Que El Guayaco. Comparacion Entre Dos Programas De Cribado Poblacional De Cáncer Colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2009;32(3):230.
- Manz M BE, Rothen C. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology*. 2012;12(5):1-9.
- Pieczkowski S K-DK, Kwinta P, et al. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin (S100 A8/A9) Test in Children with Chronic Abdominal Pain. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:8089217.
- Burri E BC. The use of fecal calprotectin as a biomarker ingastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8(2):197-210.
- Siddiqui I MH, Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):39-46.
- Manouchehr K, Pishahang P, Mohammad N, Alireza L, Mahasti A, RN. M. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin as a Screening Biomarker for Gastrointestinal Malignancies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(4):1667-70.

8. Stephen B HM. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017;13(1).
9. Manz M BE, Rothen C, Nuschin T, changuizi N, Niederberger C, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:1-9.
10. Lozoya M E dLHGI, Martinez M, Noguera JA, Aviles F. Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(3):125-31.
11. D'Haens G FM, Vermeire S, Baert F, Noman M, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218-24.
12. Tibble G SR, et al. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut*. 2001;49:402-8.
13. Widlak MM TC, Thomas MG, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):354-63.
14. Turvill J AA, Sivarajasingham N, et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2016;66(648):e499-506.
15. kok L SE, et al. . Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Fecal Calprotectin and Immunochemical Occult Blood Tests for Diagnosis of Organic Bowel Disease in Primary Care: The Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) Study. *Clinical Chemistry*. 2012;58:989-98.
16. Tibble J SG, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. Published by groupbmjcom. 2001;49:402-8.
17. Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, Terracciano LM, von Flue M, Cathomas G, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4994-9.
18. M. M. Can chronic gastritis cause an increase in fecal calprotectin concentrations? *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(27):3406.
19. Egea J, Alberca F, Alvarez FJ, Estrella E ea. Calprotectina Fecal Como Predictor De Lesiones En Intestino Delgado Diagnosticadas Con Cápsula Endoscópica. *Endoscopy*. 2014;46(11).
20. Valenzuela J AF, Carballo F. Calprotectina fecal como predictor de lesiones inflamatorias en intestino delgado diagnosticadas con cápsula endoscópica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2015;107:211-5.
21. García M GR, Iglesias E, Gómez F, Juanena L, Cerezo A. Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal para predecir una colonoscopia patológica. *Med Clinic*. 2006;127:41-6.
22. Burri E MM, Rieder S, Beglinger C. Limited value of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1527-8.
23. Montalto M. Can chronic gastritis cause an increase in fecal calprotectin concentrations? *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(27):3406.
24. AL. GSME. Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal para predecir una colonoscopia patológica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127 (2):41-6.
25. Lehmann FS TF, Fueglistaler I, Terracciano LM, von Flue M, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4994-9.
26. van Rheenen PF VdVE, Fidler V, . Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
27. Mooiweer E et al. Fecal hemoglobin and calprotectin are equally effective in identifying patients with active endoscopic inflammation. *Oxford academic*. 2014;20(2):307-314.