



## REVISIÓN

# Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal



Jordi Guardiola<sup>a,\*</sup>, Triana Lobatón<sup>b,g</sup>, Elena Cerrillo<sup>c,g</sup>, Rocío Ferreiro-Iglesias<sup>d</sup>, Javier P. Gisbert<sup>e,g</sup>, Eugeni Domènech<sup>b,g</sup>, María Chaparro<sup>e,g</sup>, Maria Esteve<sup>f,g</sup> y Francisco Rodríguez-Moranta<sup>a</sup>, en representación de GETECCU

<sup>a</sup> Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>e</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>f</sup> Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>g</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

Recibido el 28 de marzo de 2018; aceptado el 3 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 4 de julio de 2018

## PALABRAS CLAVE

Calprotectina;  
Enfermedad de Crohn;  
Colitis ulcerosa;  
Remisión endoscópica;  
Remisión histológica;  
Recurrencia posquirúrgica

**Resumen** Actualmente, el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se basa en la evaluación objetiva de las lesiones intestinales. Por ello, es de interés disponer de herramientas sencillas y no invasivas con las que monitorizar la actividad de la EII e identificar la presencia de lesiones. La calprotectina fecal (CF) constituye la principal proteína citosólica de los neutrófilos, es resistente a la degradación bacteriana y estable a temperatura ambiente durante días, características que la hacen adecuada para su uso en la práctica clínica. Es útil para diferenciar entre procesos inflamatorios y funcionales, se correlaciona con la actividad endoscópica, se asocia con la respuesta clínica y endoscópica al tratamiento y tiene valor pronóstico a corto plazo. El presente documento pretende ofrecer una visión actualizada sobre la información que la CF puede proporcionar al clínico en el diagnóstico, la monitorización y el manejo de la EII. © 2018 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jguardiola@bellvitgehospital.cat](mailto:jguardiola@bellvitgehospital.cat) (J. Guardiola).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.029>

0210-5705/© 2018 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Calprotectin;  
Crohn's disease;  
Ulcerative colitis;  
Endoscopic remission;  
Histological  
remission;  
Postsurgical  
recurrence

**Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease**

**Abstract** The management of inflammatory bowel disease (IBD) is currently based on the objective evaluation of intestinal lesions. It would therefore be interesting to have access to simple and non-invasive tools to monitor IBD activity and to identify the presence of lesions. Faecal calprotectin (FC) is the main cytosolic protein of neutrophils, it is resistant to bacterial degradation and it is stable at room temperature for several days, characteristics that make it suitable for use in clinical practice. It can be used to differentiate between inflammatory and functional processes, it correlates with endoscopic activity, it is associated with clinical and endoscopic response to treatment and it has short-term prognostic value. This paper offers an up-to-date perspective on the information that FC can provide clinicians to aid diagnosis, monitoring and management of IBD.

© 2018 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias crónicas y progresivas que se caracterizan por la alternancia de periodos de actividad y remisión de duración impredecible. Actualmente, el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se basa en la evaluación objetiva de las lesiones intestinales y, en general, no se considera adecuada la toma de decisiones guiada exclusivamente por la sintomatología clínica. Esto es así por dos razones. En primer lugar, los síntomas digestivos no reflejan con fidelidad la presencia ni la gravedad de las lesiones digestivas. Más de un tercio de los pacientes en remisión clínica presentan lesiones endoscópicas y en más del 10% de los pacientes sintomáticos la endoscopia es normal<sup>1,2</sup>. Es fácil entender, pues, que las decisiones terapéuticas basadas exclusivamente en la clínica pueden conducir a errores graves. En segundo lugar, se ha demostrado que la mejoría o desaparición de las lesiones intestinales se asocia a una evolución más favorable de la enfermedad, con menor probabilidad de complicaciones, necesidad de hospitalización o cirugía<sup>3,4</sup>. Todo ello ha renovado el interés por la endoscopia y las técnicas de imagen en la evaluación de los pacientes con EII. Estas técnicas proporcionan una valiosa información sobre la gravedad y la extensión de las lesiones y sobre la presencia de complicaciones. Sin embargo, difícilmente pueden aplicarse a la monitorización periódica de la enfermedad dado su elevado coste, su limitada disponibilidad y su carácter invasivo.

Por todo ello, es de gran interés para el clínico disponer de herramientas sencillas y no invasivas con las que monitorizar la actividad de la EII e identificar la presencia de lesiones. Se han propuesto diversos biomarcadores séricos, entre los cuales la proteína c reactiva (PCR) es el más utilizado. Sin embargo, la PCR es inespecífica y puede estar elevada en procesos inflamatorios extraintestinales<sup>5</sup>. Un biomarcador ideal debería distinguir con precisión la existencia o no de lesiones, así como relacionarse con su gravedad y con la respuesta al tratamiento. Además, debería ser ampliamente accesible, fácil de usar y de precio

asequible. La calprotectina fecal (CF) cumple, en mayor o menor medida, estos requisitos y es el biomarcador comercializado mejor caracterizado en este momento en el ámbito de la EII.

La CF es una proteína fijadora de calcio con propiedades antimicrobianas, antiproliferativas y proinflamatorias. Deriva predominantemente de los neutrófilos, de los que es la principal proteína citosólica y, en menor medida, de monocitos y macrófagos activados. Es liberada en fases muy precoces del proceso inflamatorio y su concentración en las heces es directamente proporcional a la presencia de neutrófilos en la luz intestinal<sup>6</sup>. Los niveles de CF presentan una buena correlación con la excreción de leucocitos marcados con indio-111<sup>7</sup> y con la permeabilidad de la mucosa intestinal<sup>8</sup>. Es resistente a la degradación bacteriana y estable a temperatura ambiente durante días, características que la hacen adecuada para su uso en la práctica clínica.

El presente documento pretende ofrecer una visión actualizada de la utilidad de la CF en pacientes con EII en la práctica clínica.

**Técnicas disponibles para la determinación de calprotectina fecal****¿De qué técnicas disponemos para determinar la calprotectina fecal?**

Las técnicas más utilizadas son el enzoinmunoanálisis (ELISA) y la inmunocromatografía de flujo lateral, utilizada esta última en los llamados «test rápidos». Los anticuerpos empleados en ambas técnicas pueden ser policlonales o monoclonales. Los kits que utilizan anticuerpos monoclonales son preferibles por haber mostrado una mayor precisión<sup>9,10</sup>.

Los test ELISA son los más contrastados, resultan más baratos y proporcionan un resultado cuantitativo que suele abarcar un rango más amplio de valores. Sin embargo, precisan de un laboratorio especializado y se han de acumular varias decenas de muestras para que el coste

de cada determinación sea asumible, con el consiguiente retraso en la obtención del resultado. Por su parte, los test inmunocromatográficos (test rápidos) tienen la ventaja de no precisar de un laboratorio, permitir el análisis individual de cada muestra y obtener un resultado en pocos minutos. Algunos test inmunocromatográficos, mediante un lector con el software adecuado, pueden proporcionar un resultado cuantitativo que se correlaciona muy bien con el obtenido mediante ELISA<sup>11,12</sup>. Otros proporcionan un resultado semicuantitativo o cualitativo de forma rápida, sencilla y barata, aunque se dispone de menos información sobre su precisión diagnóstica.

Cabe destacar que recientemente se han desarrollado kits con un dispositivo de preparación rápida de la muestra fecal que combinan la técnica de inmunocromatografía con una aplicación específica para *smartphone* que permite la lectura desde el propio teléfono y envía el resultado a un servidor al que el médico responsable tiene acceso<sup>13,14</sup>.

En centros que procesen un gran número de muestras, la técnica de ELISA sería la mejor opción por proveer el resultado con un rango más amplio, ser más económica y de precisión mejor contrastada. En el caso de necesitar un resultado inmediato, o de no disponer de suficientes muestras para que el test ELISA facilite el resultado en un plazo de tiempo razonable, los test rápidos cuantitativos podrían ser una opción adecuada. Si bien la experiencia con este tipo de test es más limitada, alguno de estos kits ha demostrado una fiabilidad similar a la de los test ELISA en la predicción de lesiones endoscópicas<sup>11,12</sup>.

Los test rápidos semicuantitativos o cualitativos resultan atractivos por su sencillez y bajo coste. Han demostrado una buena precisión para el diagnóstico diferencial entre EI y patología no inflamatoria, por lo que podrían utilizarse con este fin. Sin embargo, se dispone de pocos datos sobre su capacidad para identificar lesiones endoscópicas en pacientes con EI. Una limitación importante de este tipo de test es la pérdida de información que supone dicotomizar una variable cuantitativa. Existe un compromiso entre sensibilidad y especificidad a lo largo del *continuum* de valores de CF, por lo que en diferentes circunstancias o indicaciones pueden considerarse óptimos diferentes puntos de corte, según se prefiera maximizar sensibilidad o especificidad.

### ¿Son comparables los resultados con las diferentes técnicas de determinación o marcas comerciales?

Se ha demostrado que existe una considerable variabilidad en los resultados obtenidos con diferentes kits comerciales, utilicen o no la misma técnica<sup>15-18</sup> (ELISA, inmunocromatografía). Este hecho puede determinar que una muestra esté por encima o por debajo de un determinado punto de corte en función del kit escogido, y pone de manifiesto la necesidad urgente de estandarizar el procedimiento. Mientras esto no sea así, cada fabricante debería determinar sus propios límites de referencia o informar respecto a qué kit ha calibrado su producto. Por la misma razón, no es recomendable comparar los resultados obtenidos con diferentes kits en un mismo paciente.

Contrariamente, los resultados obtenidos con diferentes técnicas (ELISA vs. test rápido cuantitativo) de un mismo fabricante han demostrado una buena correlación<sup>11-14,19</sup>.

## Normas básicas para la recolección de muestras

### ¿Cómo y cuándo debemos recoger la muestra?

Se recomienda recoger una pequeña cantidad de heces (aproximadamente 3-5 g, equivalentes a una cucharada de café) y depositarla en un bote de recogida que se dispensa habitualmente en el centro solicitante. Dicho recipiente no requiere ningún tratamiento específico. Se puede tomar la muestra de cualquier parte de la deposición, ya que se ha demostrado que la CF se distribuye de manera homogénea<sup>20</sup>.

El momento ideal para la recogida de la muestra ha sido motivo de controversia. Se había sugerido que las muestras obtenidas de la primera deposición del día podrían ser las más adecuadas<sup>20</sup>. Sin embargo, un riguroso estudio realizado en nuestro medio y diseñado específicamente para aclarar este punto demostró que el momento en que se recoge la muestra es irrelevante<sup>21</sup>.

Se ha constatado un marcado descenso de los niveles de CF durante la preparación para una colonoscopia<sup>22</sup>. Por ello, en caso de que el paciente tenga programada una, se debe tener la precaución de recoger la muestra antes de iniciar la limpieza del colon o varios días después de la prueba.

### ¿Podemos conservar la muestra o debemos procesarla inmediatamente?

Una vez recogida la muestra, puede permanecer a temperatura ambiente durante 3 días; posteriormente los niveles tienden a disminuir<sup>20</sup>. Si la muestra no se va a analizar directamente, se puede conservar hasta una semana a 2-8 °C o hasta 12 meses a -20 °C, tal y como indican la mayoría de fabricantes.

### ¿Qué causas pueden elevar la calprotectina fecal, además de la enfermedad inflamatoria intestinal?

Existen diversos factores que pueden afectar los niveles de CF. En diferentes estudios se ha demostrado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden elevar la CF en pacientes asintomáticos, probablemente debido a la enteropatía provocada por dichos tratamientos<sup>23-26</sup>. En voluntarios sanos que recibieron diclofenaco durante dos semanas, la CF aumentó en una cuarta parte de los casos, pero en la mayoría de ellos el incremento de la CF fue modesto (< 100 µg/g), muchos normalizaron la CF aun durante el tratamiento y todos la normalizaron a las dos semanas de su retirada<sup>26</sup>. Por ello se recomienda la suspensión de los AINE las dos semanas previas a la determinación de CF. En caso contrario, se deberá tener en cuenta la posibilidad de que un resultado positivo sea debido al tratamiento con AINE.

La aspirina, utilizada como fármaco antitrombótico a dosis de 100 mg al día, no parece tener un efecto clínicamente relevante en los niveles de CF<sup>27</sup>. Aunque se ha

constatado un aumento significativo de la CF en voluntarios sanos que recibían 100 mg diarios de aspirina, los niveles máximos alcanzados eran bajos ( $< 60 \mu\text{g/g}$ )<sup>28</sup>. Con la información disponible hasta el momento, y teniendo en cuenta la importancia del tratamiento antitrombótico en pacientes de riesgo, no está justificada la retirada del tratamiento con aspirina cuando se considere necesario determinar la CF.

Los inhibidores de la bomba de protones incrementan el riesgo de lesiones intestinales en consumidores de AINE<sup>29</sup>, pero disponemos de muy pocos datos sobre el impacto que estos fármacos pueden tener en los niveles de CF. En un estudio publicado en forma de carta, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se asoció a una elevación en la CF por encima de la normalidad<sup>30</sup>. Sin embargo, la evidencia es demasiado escasa como para dar una recomendación formal.

La edad puede afectar los niveles de CF. Los niños sanos menores de 4 años presentan concentraciones de CF superiores a las de los adultos, a menudo situadas entre 50 y  $250 \mu\text{g/g}$ <sup>31,32</sup>. En cambio, en población adulta sana la concentración de CF aumenta con la edad, aunque dentro de niveles considerados normales ( $< 50 \mu\text{g/g}$ )<sup>33</sup>. La obesidad, el sedentarismo y una dieta pobre en fibra también se han relacionado con niveles de CF más elevados pero dentro de la normalidad ( $< 50 \mu\text{g/g}$ ), y por tanto son factores sin relevancia clínica que no afectan la precisión del test<sup>33</sup>.

Finalmente, hay que tener en cuenta que cualquier condición inflamatoria del intestino, como infecciones o diverticulitis, puede elevar la CF<sup>34-36</sup>. Se ha sugerido que la determinación de CF podría ser de utilidad en la evaluación de la diarrea aguda para diferenciar origen bacteriano o vírico. Valores marcadamente elevados apuntarían a etiología bacteriana y permitirían seleccionar aquellos pacientes que más se beneficiarían de la práctica de un coprocultivo<sup>37,38</sup>. Serían necesarios más estudios para identificar los puntos de corte óptimos para este fin.

## Calprotectina fecal en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

### ¿Nos puede ayudar la calprotectina fecal en el diagnóstico diferencial de un paciente con síntomas digestivos?

Los síntomas digestivos son frecuentes en la población general y poco específicos de enfermedad orgánica. Por ello, utilizar exclusivamente la clínica como método para decidir si el paciente requiere la práctica de exámenes endoscópicos para descartar una enfermedad orgánica resulta poco eficiente. El valor de la CF para discriminar síntomas digestivos funcionales y orgánicos ha sido analizado en numerosos estudios. Un metaanálisis que incluyó 2.475 pacientes determinó la sensibilidad y la especificidad para diferenciar enfermedad orgánica de funcional, siendo estas del 83 y del 84%, respectivamente<sup>39</sup>. El principal inconveniente de la CF en este contexto es su baja precisión para detectar cáncer colorrectal (CCR)<sup>40</sup>. Por este motivo, en una población de estudio en riesgo de CCR (p.ej., paciente de  $> 50$  años o con antecedentes familiares de CCR) la CF no será el test más adecuado. En cambio, en un con-

texto de bajo riesgo de CCR (p.ej., población de menos de 50 años) la CF puede resultar una herramienta muy valiosa para diferenciar una EII del síndrome de intestino irritable. Ambas enfermedades comparten síntomas similares y diferenciarlas mediante exploraciones endoscópicas puede ser costoso, invasivo y poco eficiente. Un metaanálisis que incluyó 13 estudios con 1.041 pacientes (670 adultos y 371 niños) demostró una sensibilidad y una especificidad para la identificación de una EII en adultos del 93 y del 96%, respectivamente. En población pediátrica, la sensibilidad fue similar, aunque con una menor especificidad (76%)<sup>41</sup>.

Un reciente estudio evaluó los niveles de CF de 895 pacientes de entre 18 y 50 años con síntomas gastrointestinales<sup>42</sup>. En este estudio, el 10% fue diagnosticado de EII. El área bajo la curva ROC de las concentraciones fecales de calprotectina para discriminar EII de enfermedad funcional fue de 0,97. Con la finalidad de maximizar la sensibilidad, se observó que combinando los niveles de CF y 5 síntomas de alarma (sangrado rectal, diarrea sanginolenta, síntomas nocturnos, pérdida de peso y anemia) se obtenían una sensibilidad del 100% y una especificidad del 55%.

De este modo, podemos considerar la CF como un test adecuado para identificar aquellos pacientes sintomáticos que muy probablemente presentan enfermedad orgánica y que por tanto precisan exploraciones adicionales, especialmente en población de bajo riesgo de CCR. Esto podría ser especialmente útil en el ámbito de atención primaria como método de cribado para decidir la idoneidad de colonoscopia o de derivación al especialista.

El punto de corte de CF más aceptado en este contexto clínico es de  $50 \mu\text{g/g}$ . En este sentido, una revisión sistemática incluyó 28 estudios que evaluaban la precisión diagnóstica de la CF para discriminar entre EII y síndrome de intestino irritable. Utilizando este umbral de CF se obtuvo una sensibilidad global del 93% (intervalo, 83-100%) y una especificidad del 94% (intervalo, 60-100%). En población pediátrica, con este mismo punto de corte, la sensibilidad oscilaba entre el 95 y el 100% y la especificidad, entre el 44 y el 93%<sup>43</sup>.

No obstante, en el estudio de Kennedy et al.<sup>42</sup>, con un punto de corte CF de  $100 \mu\text{g/g}$ , se obtenía una sensibilidad del 96% y un valor predictivo negativo del 99%, muy similar al obtenido con un punto de corte en  $50 \mu\text{g/g}$  (97 y 99%, respectivamente), mejorando de forma significativa el valor predictivo positivo (del 37 al 54%) y la especificidad (del 74 al 87%). Asimismo, en un estudio reciente llevado a cabo en el ámbito de la atención primaria en 789 pacientes jóvenes, una  $\text{CF} \geq 100 \mu\text{g/g}$  diferenciaba enfermedad funcional de EII con valores predictivos positivo y negativo del 49 y del 99%, respectivamente<sup>44</sup>. Hay que destacar que este estudio incluyó 311 pacientes con signos clínicos de alarma en los que la CF mantuvo un alto valor predictivo negativo (98%).

Así pues, en el diagnóstico diferencial de un paciente joven con síntomas digestivos, parece razonable no indicar exploraciones invasivas si la CF es inferior a  $100 \mu\text{g/g}$ . Ante valores comprendidos entre 100 y  $150 \mu\text{g/g}$  debería plantearse la repetición de la CF en el plazo de unas semanas. Finalmente, ante valores superiores a  $150 \mu\text{g/g}$  sería prudente indicar exploraciones adicionales.

## Calprotectina fecal como biomarcador en la colitis ulcerosa

### ¿Es fiable la calprotectina fecal como marcador de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa?

Múltiples estudios han demostrado que la CF es un marcador fiable de actividad endoscópica en la CU, y dos recientes metaanálisis así lo confirman<sup>45,46</sup>. Con este fin, la CF es superior a la PCR y a otros biomarcadores fecales<sup>11,47,48</sup>. Globalmente, la sensibilidad y la especificidad obtenidas en estos estudios han sido del 80-90% y del 70-80%, respectivamente, dependiendo del punto de corte empleado (tabla 1)<sup>11,45-50</sup>. En la mayoría de estudios, la CF ha demostrado correlacionarse no solo con la presencia o ausencia de actividad endoscópica, sino con el grado de actividad endoscópica evaluada mediante diferentes índices endoscópicos<sup>11,47-51</sup>, si bien no se ha definido el punto de corte óptimo para identificar lesiones graves.

La extensión de la enfermedad parece tener una influencia escasa sobre los niveles de CF, inferior a la que tiene la gravedad de las lesiones endoscópicas<sup>49,52,53</sup>. En dos estudios, uno español y otro belga, la extensión de la colitis se relacionó significativamente con la cifra de CF en el análisis univariante, pero en el multivariante, tras ajustar para extensión y gravedad de la actividad endoscópica, solo esta última mantuvo la significación estadística<sup>11,54</sup>.

La CF es, por tanto, un biomarcador altamente fiable para detectar actividad endoscópica en la CU.

### ¿Qué puntos de corte son indicativos de remisión endoscópica en la colitis ulcerosa?

El punto de corte dependerá de la definición de remisión endoscópica y del compromiso entre sensibilidad y especificidad que se decida (tabla 1). En general, se suele aceptar como remisión endoscópica, además de la completa normalidad de la mucosa, la presencia de cambios leves sin erosiones ni sangrado espontáneo (subíndice endoscópico de Mayo 0 o 1). Con esta definición de remisión endoscópica, el punto de corte más adecuado sería 250 µg/g<sup>11,49,51</sup>.

Sin embargo, si se considera una definición más exigente de remisión, definiendo como tal la completa normalización de la mucosa (subíndice endoscópico de Mayo 0) el punto de corte sería más bajo. Aunque sobre este aspecto hay menos evidencia, un punto de corte de entre 100 y 150 µg/g ha demostrado una muy buena precisión diagnóstica<sup>11,48</sup>.

### ¿Puede la calprotectina fecal predecir la existencia de actividad histológica en la colitis ulcerosa?

Una de las características más interesantes de la CF es su capacidad para detectar inflamación intestinal precozmente, incluso antes de que se hayan producido cambios endoscópicos<sup>6</sup>.

En la CU la normalización histológica de la mucosa es a menudo incompleta, incluso en pacientes que alcanzan la remisión clínica y endoscópica. Existe una creciente evidencia de que la inflamación microscópica persistente, aun en ausencia de lesiones endoscópicas, se asocia con un mayor

**Tabla 1** Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal en la identificación de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa

| Autor                          | Test                  | n   | Definición actividad endoscópica | Punto corte CF, µg/g | Sens, % | Esp, % | VPP, % | VPN, % | ABC  |
|--------------------------------|-----------------------|-----|----------------------------------|----------------------|---------|--------|--------|--------|------|
| Schoepfer et al. <sup>47</sup> | PhiCal Test (ELISA)   | 134 | Rachmilewitz $\geq 4$            | > 50                 | 93      | 71     | 91     | 81     | —    |
| D'Haens et al. <sup>49</sup>   | PhiCal Test (ELISA)   | 39  | SE Mayo > 0                      | > 100                | 86      | 88     | 98     | 65     | 0,85 |
| Lobatón et al. <sup>11</sup>   | Bühlmann (ELISA)      | 146 | SE Mayo > 1                      | $\geq 250$           | 71      | 100    | 100    | 47     | —    |
| Schoepfer et al. <sup>50</sup> | PhiCal Test (ELISA)   | 228 | SE Mayo > 0                      | $\geq 250$           | 86      | 77     | 82     | 82     | 0,92 |
| Nancey et al. <sup>51</sup>    | Bühlmann (ELISA)      | 55  | SE Mayo > 1                      | > 250                | 67      | 84     | 58     | 89     | 0,86 |
| Jusué et al. <sup>48</sup>     | Bühlmann Quantum Blue | 48  | SE Mayo > 0                      | $\geq 50$            | 73      | 90     | 86     | 80     | 0,94 |
|                                |                       |     |                                  | $\geq 50$            | 92      | 86     | 95     | 92     | 0,94 |
|                                |                       |     |                                  | $\geq 57$            | 91      | 90     | 97     | 75     | 0,96 |
|                                |                       |     |                                  | > 100                | 100     | 53     | 85     | 100    | 0,96 |
|                                |                       |     |                                  | > 250                | 91      | 87     | 87     | 91     | 0,96 |
|                                |                       |     |                                  | > 102                | 85      | 79     | 88     | 74     | 0,90 |

ABC: área bajo la curva ROC; CF: calprotectina fecal; Esp: especificidad; SE: subíndice endoscópico; Sens: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos se han calculado considerando «verdadero positivo» al paciente con actividad y CF > al punto de corte.

riesgo de recidiva<sup>55-58</sup>. Además, la gravedad de la inflamación es un determinante importante del riesgo de neoplasia colorrectal<sup>59,60</sup>. Por todo ello, puede resultar interesante estimar la actividad histológica de forma incruenta. Diversos estudios han demostrado que la CF permite identificar con aceptable precisión la remisión histológica en pacientes con CU, con una sensibilidad y una especificidad de entre el 76-100% y el 71-77%, respectivamente<sup>61-65</sup> (tabla 2). Los puntos de corte propuestos para este fin se sitúan entre 100 y 170  $\mu\text{g/g}$ .

## Calprotectina fecal como biomarcador en la enfermedad de Crohn

### ¿Es fiable la calprotectina fecal como marcador de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn cólica o ileocólica?

Los estudios realizados hasta la fecha y dos metaanálisis recientes demuestran que existe una buena correlación entre la concentración de CF y la actividad endoscópica de la EC evaluada mediante diversos índices endoscópicos, como el *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS), el *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) o el índice de Lewis (tabla 3)<sup>12,45,46,49,51,66-69</sup>. Esta correlación es muy superior a la que presentan los índices de actividad clínica y la PCR<sup>12,48,67</sup>. El área bajo la curva ROC para la predicción de actividad endoscópica se sitúa en torno a 0,85 según un reciente metaanálisis<sup>46</sup>. Además, la CF ha sido el único marcador que ha mostrado capacidad para discriminar la remisión frente a la actividad leve, moderada y grave<sup>12,67</sup>.

### ¿Qué puntos de corte son indicativos de remisión endoscópica en la enfermedad de Crohn cólica o ileocólica?

A diferencia de lo que ocurre en la CU, el punto de corte no está claramente establecido, entre otros motivos porque tampoco está bien definido el concepto de remisión para cada uno de los índices endoscópicos. Los estudios realizados proponen puntos de corte que oscilan entre 70 y 270  $\mu\text{g/g}$ <sup>12,48,49,51,66,67</sup>. En todos los casos se evidencia una sensibilidad en torno al 70-80% y una especificidad alrededor del 80-97%.

Un reciente metaanálisis ha sugerido que el mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad para determinar la existencia de lesiones endoscópicas clínicamente relevantes se obtiene con un punto de corte de 250  $\mu\text{g/g}$ , valor que se asocia a una sensibilidad y especificidad del 80 y del 82%, respectivamente (área bajo la curva ROC 0,89)<sup>45</sup>.

### ¿Es fiable la calprotectina fecal como marcador de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn exclusivamente ileal?

No hay un acuerdo unánime en cuanto a la influencia de la localización de la EC en la precisión de la CF para predecir la presencia de lesiones endoscópicas. Mientras que en algunos estudios la precisión es similar en las distintas localizaciones<sup>70,71</sup>, en la mayoría la correlación entre CF

**Tabla 2** Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal en la identificación de remisión histológica en la CU

| Autor                          | Test                       | n   | Punto corte CF, $\mu\text{g/g}$ | Definición                                       | Sens, % | Esp, % | VPP, % | VPN, % | ABC  |
|--------------------------------|----------------------------|-----|---------------------------------|--------------------------------------------------|---------|--------|--------|--------|------|
| Guardiola et al. <sup>61</sup> | Bühlmann (ELISA)           | 59  | > 155                           | Ausencia inflamación aguda                       | 78      | 71     | 54     | 89     | 0,75 |
| Theede et al. <sup>62</sup>    | Bühlmann Quantum Blue      | 120 | > 171                           | Ausencia inflamación aguda                       | 90      | 75     | 90     | 75     | 0,90 |
| Zittan et al. <sup>63</sup>    | Bühlmann (ELISA)           | 58  | > 100                           | Ausencia inflamación aguda y plasmacitosis basal | 100     | 77     | 81     | 100    | 0,95 |
| Mak et al. <sup>65</sup>       | Genova Diagnostics (ELISA) | 61  | > 200                           | Ausencia inflamación aguda                       | 76      | 71     | 95     | 30     | 0,75 |

ABC: área bajo la curva ROC; CF: calprotectina fecal; Esp: especificidad; Sens: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos se han calculado considerando «verdadero positivo» al paciente con actividad y CF > al punto de corte.

**Tabla 3** Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal en la identificación de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn

| Autor                          | Test                  | Método valoración actividad | L1/L2/L3/L4, n | Definición actividad endoscópica | Punto corte CF, $\mu\text{g/g}$ | Sens, % | Esp, % | VPP, % | VPN, % | ABC, % |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|
| Sipponen et al. <sup>66</sup>  | PhiCal Test (ELISA)   | ILC                         | 22/14/41/0     | CDEIS $\geq 3$                   | $\geq 50$                       | 91      | 44     | 76     | 73     | —      |
|                                |                       |                             |                |                                  | $\geq 100$                      | 81      | 69     | 84     | 66     |        |
|                                |                       |                             |                |                                  | $\geq 200$                      | 70      | 92     | 61     | 94     |        |
|                                |                       |                             |                |                                  | $\geq 1.000$                    | 69      | 93     | 87     | 82     |        |
| Schoepfer et al. <sup>67</sup> | PhiCal Test (ELISA)   | ILC                         | 41/26/73/0     | CDEIS $\geq 4$                   | $\geq 70$                       | 89      | 72     | 88     | 76     | —      |
|                                |                       |                             |                |                                  | $\geq 50$                       | 89      | 58     | 89     | 61     |        |
| D'Haens et al. <sup>49</sup>   | PhiCal Test (ELISA)   | ILC                         | 28/28/31/0     | CDEIS $\geq 4$                   | $> 250$                         | 62      | 94     | 97     | 48     | —      |
| Lobatón et al. <sup>12</sup>   | Bühlmann (ELISA)      | ILC                         | 28/45/42/0     | CDEIS $\geq 3$                   | $> 274$                         | 97      | 77     | 75     | 98     | 0,94   |
|                                |                       |                             |                |                                  | CDEIS $\geq 3$                  | $> 108$ | 63     | 100    | —      | 0,94   |
| Nancey et al. <sup>51</sup>    | Bühlmann (ELISA)      | ILC                         | 14/12/52/0     | SES-CD $\geq 3$                  | $> 100$                         | 88      | 38     | 62     | 73     | 0,77   |
|                                |                       |                             |                |                                  | $> 250$                         | 71      | 78     | 79     | 71     | 0,77   |
| Arai et al. <sup>71</sup>      | PhiCal Test (ELISA)   | EAB                         | 27/12/50//0    | SES-CD $> 0$                     | $> 215$                         | 71      | 83     | 81     | 74     | 0,81   |
| Kawashima et al. <sup>74</sup> | PhiCal Test (ELISA)   | EAB                         | 22/3/45/0      | CDEIS $\geq 3$                   | $> 253$                         | 83      | 96     | 97     | 83     | 0,93   |
| Inokuchi et al. <sup>73</sup>  | PhiCal Test (ELISA)   | EAB                         | 22/16/33/0     | SES-CD $> 0$                     | $> 180$                         | 71      | 87     | 92     | 59     | 0,82   |
| Cerrillo et al. <sup>75</sup>  | Calprest (ELISA)      | ERM                         | 85/0/35/0      | MaRIA $\geq 7$                   | $> 167$                         | 90      | 74     | 89     | 76     | 0,91   |
| Kopylov et al. <sup>68</sup>   | Bühlmann (ELISA)      | CE                          | 46/0/6/0       | Lewis $\geq 135$                 | $> 100$                         | —       | —      | 96     | 24     | 0,80   |
|                                |                       |                             |                | Lewis $> 790$                    | $> 100$                         | —       | —      | 35     | 93     | 0,81   |
| Aggarwal et al. <sup>69</sup>  | Calpro AS (ELISA)     | CE                          | 12/0/31/0      | Lewis $> 150$                    | $> 100$                         | 85      | 100    | 100    | 81     | 0,94   |
| Jusué et al. <sup>48</sup>     | Bühlmann Quantum Blue | ILC                         | 5/9/38/1       | SES-CD $> 0$                     | $> 122$                         | 71      | 75     | 68     | 74     | 0,70   |

ABC: área bajo la curva ROC; CDEIS: *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*; CE: cápsula endoscópica; CF: calprotectina fecal; EAB: enteroscopia asistida por balón; ERM: enterorresonancia magnética; Esp: especificidad; ILC: ileocolonoscopia; L1-L4: localización de la enfermedad según clasificación de Montreal; MaRIA: *Magnetic Resonance Index of Activity*; Sens: sensibilidad; SES-CD: *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos se han calculado considerando «verdadero positivo» al paciente con actividad y CF  $>$  al punto de corte.

y actividad endoscópica es menor en la enfermedad ileal que en la cólica o ileocólica<sup>12,66,67,72</sup>. La validez de estos trabajos se ve limitada por el hecho de que en los mencionados estudios la exploración del íleon fue realizada mediante ileocolonoscopia y fue, por tanto, incompleta (ya que no es posible visualizar tramos de intestino delgado proximales).

Seis trabajos recientes abordan específicamente esta cuestión mediante un estudio completo del íleon, tres de ellos con enteroscopia asistida por balón<sup>71,73,74</sup>, uno con resonancia magnética<sup>75</sup> y dos con cápsula endoscópica<sup>68,69</sup> (tabla 3). Todos ellos sugieren que la CF es un marcador fiable de actividad endoscópica ileal, si bien en menor medida que en la enfermedad cólica. No obstante, el número total de pacientes incluidos con enfermedad exclusivamente localizada en el intestino delgado es aún pequeño y no permite establecer conclusiones definitivas.

### ¿Qué puntos de corte son indicativos de remisión endoscópica en la enfermedad de Crohn exclusivamente ileal?

El valor de CF asociado a remisión endoscópica en la enfermedad exclusivamente ileal es menor que el asociado a enfermedad cólica o ileocólica<sup>12,73,74</sup>. Se ha propuesto el valor de 150 µg/g como punto de corte con un compromiso óptimo para alcanzar una sensibilidad del 85% y una especificidad del 81%<sup>70</sup>. Esta cifra es coherente con los resultados de Cerrillo et al.<sup>75</sup>, según los cuales un punto de corte de 167 µg/g permite predecir la actividad ileal evaluada mediante resonancia magnética con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 74%. Otros estudios proponen un punto de corte ligeramente inferior, de 100 µg/g<sup>12,69</sup>. Son necesarios más estudios para ratificar estos puntos de corte.

### ¿Es fiable la calprotectina fecal como marcador de recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn?

La monitorización de la recurrencia posquirúrgica es una de las situaciones más atractivas para el uso de biomarcadores en la EC. Un marcador no invasivo simple, fiable y preciso, capaz de detectar la presencia de lesiones recurrentes, podría ser una alternativa a la endoscopia en el seguimiento de los pacientes operados.

Diversos estudios prospectivos han evaluado el papel de la CF en este escenario<sup>12,76-81</sup> (tabla 4). Todos ellos indican que la CF posee una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo en la identificación de recurrencia posquirúrgica definida como la presencia de lesiones  $\geq$  i2 de Rutgeerts. Así pues, la CF posee una elevada fiabilidad para descartar la recurrencia y puede ser un marcador muy útil en la monitorización de estos pacientes tras la cirugía. Debe tenerse en cuenta que los valores de CF pueden persistir elevados en los primeros 3 meses tras la cirugía, por lo que no resulta útil su determinación durante este periodo<sup>82</sup>.

**Tabla 4** Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal en la identificación de recurrencia endoscópica posquirúrgica en la enfermedad de Crohn (Rutgeerts Score  $\geq$  i2)

| Autor                                | Test                       | n   | Punto corte CF, µg/g | Sens, % | Esp, % | VPP, % | VPN, % | ABC  |
|--------------------------------------|----------------------------|-----|----------------------|---------|--------|--------|--------|------|
| Lobatón et al. <sup>12</sup>         | Bühlmann (ELISA)           | 30  | > 150                | 83      | 67     | 63     | 86     | 0,70 |
| Yamamoto et al. <sup>76</sup>        | Human Calprotectin (ELISA) | 20  | > 140                | 70      | 70     | 70     | 70     | —    |
| Lasson et al. <sup>77</sup>          | Bühlmann (ELISA)           | 30  | > 100                | 85      | 35     | 50     | 75     | —    |
| Boschetti et al. <sup>79</sup>       | Bühlmann (ELISA)           | 86  | > 50                 | 98      | 33     | 60     | 94     | 0,86 |
|                                      |                            |     | > 100                | 95      | 54     | 69     | 93     |      |
|                                      |                            |     | > 150                | 77      | 82     | 81     | 78     |      |
|                                      |                            |     | > 250                | 52      | 91     | 85     | 65     |      |
| Wright et al. <sup>78</sup>          | Bühlmann (ELISA)           | 68  | > 50                 | 96      | 38     | 44     | 94     | 0,80 |
|                                      |                            |     | > 100                | 91      | 56     | 51     | 93     |      |
|                                      |                            |     | > 135                | 91      | 62     | 55     | 93     |      |
|                                      |                            |     | > 150                | 78      | 67     | 55     | 86     |      |
|                                      |                            |     | > 200                | 74      | 77     | 61     | 85     |      |
| García-Planella et al. <sup>80</sup> | Claprest (ELISA)           | 119 | > 50                 | 86      | 27     | 46     | 73     | 0,75 |
|                                      |                            |     | > 100                | 70      | 64     | 58     | 75     |      |
| Lopes et al. <sup>81</sup>           | ELIA-Calprotectin          | 99  | > 50                 | 94      | 55     | 52     | 95     | 0,83 |
|                                      |                            |     | > 100                | 74      | 75     | 61     | 91     |      |

ABC: área bajo la curva ROC; CF: calprotectina fecal; Esp: especificidad; Sens: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos se han calculado considerando «verdadero positivo» al paciente con actividad y CF > al punto de corte.

## ¿Qué puntos de corte son indicativos de recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn?

Los estudios más amplios realizados en este contexto coinciden en que el punto de corte óptimo para la predicción de la recurrencia endoscópica (Rutgeerts  $\geq$  i2) es de 100  $\mu\text{g/g}$ <sup>78-81</sup>. Este valor se ha asociado con una sensibilidad y un valor predictivo negativo superiores al 90%. En la práctica clínica puede considerarse que valores de CF inferiores a 100  $\mu\text{g/g}$  hacen muy improbable la presencia de recurrencia posquirúrgica y permitirían obviar la colonoscopia. En cambio, ante valores elevados sería conveniente la confirmación endoscópica de la recurrencia antes de tomar decisiones terapéuticas, ya que la especificidad de la CF en este escenario es limitada. Determinaciones repetidas podrían mejorar su precisión, aunque se desconoce la periodicidad óptima con la que deberían llevarse a cabo. Un estudio prospectivo ha evaluado la determinación bimensual de CF durante los dos años siguientes a una ileocolonoscopia inicial sin lesiones recurrentes<sup>83</sup>. Ningún paciente con CF persistentemente inferior a 140  $\mu\text{g/g}$  presentó recurrencia avanzada (i3-i4) y solo un 10% recurrencia leve (i2) a los 24 meses. Mientras no dispongamos de estudios que establezcan objetivamente el intervalo más coste-efectivo entre determinaciones de CF en el seguimiento de la EC tras la resección intestinal, es razonable llevarlas a cabo cada 4-6 meses, tal como sugieren las recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)<sup>84</sup>.

## Calprotectina fecal en la monitorización de la respuesta al tratamiento

### ¿Se asocian los niveles de calprotectina fecal al éxito o al fracaso del tratamiento de inducción de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal?

En pacientes con EII activa y niveles elevados de CF tratados de forma convencional con corticoides o salicilatos, la normalización de la CF ( $< 100 \mu\text{g/g}$ ) se asocia a una alta probabilidad de remisión clínica y endoscópica<sup>85,86</sup>. La CF también ha demostrado ser eficaz como marcador de curación mucosa tras tratamiento con supositorios de mesalazina en pacientes con proctitis ulcerosa leve-moderada<sup>87</sup>. En estos pacientes, la CF es además un buen predictor de recidiva, elevándose unas 8 semanas antes de la aparición de clínica<sup>87</sup>. En cambio, el valor pronóstico de la CF durante el ingreso hospitalario de pacientes con CU grave —situación en la que la CF está extremadamente elevada— se ve limitado por la gran variabilidad diaria que presenta<sup>21</sup>. En pacientes con EII en tratamiento con fármacos anti-TNF los niveles de CF se reducen de manera significativa y se normalizan en la mayoría de los que alcanzan la remisión endoscópica, tanto durante la inducción como en el mantenimiento<sup>88-90</sup>, siendo la CF mejor marcador que los índices clínicos. En un análisis *post hoc* de un ensayo clínico que evaluaba la eficacia de tofacitinib en la CU también se ha observado una estrecha relación entre los niveles de CF y la remisión endoscópica<sup>91</sup>.

Así pues, los niveles de CF se normalizan cuando el tratamiento, sea cual fuere, consigue la curación mucosa (tabla 5).

### ¿Podría ser recomendable la determinación de la calprotectina fecal durante el tratamiento de inducción de la remisión?

En base a la evidencia actual, la monitorización de la CF puede ser útil en la valoración de la respuesta terapéutica. Un reciente ensayo clínico aleatorizado en pacientes con EC ha evaluado la monitorización trimestral de CF y PCR como indicadores respecto a los cuales ajustar el tratamiento anti-TNF<sup>92</sup>. El grupo en el que se utilizaron estos biomarcadores junto con la evaluación sintomática obtuvo mejores resultados clínicos y mayores tasas de remisión endoscópica que el grupo en el que la optimización terapéutica se basó exclusivamente en síntomas. Estos hallazgos ponen de relieve el papel que la CF puede tener para identificar inflamación subclínica y la necesidad de monitorizar a los pacientes con criterios objetivos.

En la tabla 5 se muestra la precisión diagnóstica de la CF en la predicción de la respuesta terapéutica en diferentes escenarios. Según estos estudios, puede ser útil determinar la CF antes del tratamiento de inducción y a las 8-12 semanas, aunque determinaciones más precoces podrían tener valor pronóstico a corto plazo. En general, valores inferiores a 100-150  $\mu\text{g/g}$  se asocian a una buena respuesta al tratamiento.

## Calprotectina fecal como predictor de la recidiva

### ¿Se puede predecir la recidiva de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante la determinación de la calprotectina fecal?

Existen numerosos estudios, tanto en EC como en CU, que demuestran el valor pronóstico de la CF<sup>93-107</sup>, especialmente su alto poder predictivo negativo (tabla 6). Seis de estos estudios se incluyen en el metaanálisis de Mao et al.<sup>108</sup>, donde la sensibilidad y la especificidad globales para predecir recidiva es del 78 y del 73%, respectivamente. La capacidad pronóstica de la CF es similar en la EC y en la CU, aunque parece inferior en pacientes con EC con afectación exclusivamente ileal. El mejor punto de corte no está claramente definido y dependerá del compromiso deseado entre sensibilidad y especificidad, pero diversos estudios coinciden en situarlo en torno a 150  $\mu\text{g/g}$  (tabla 6). La CF también ha demostrado tener valor predictivo independiente de recidiva tras la retirada del tratamiento anti-TNF, incluso en pacientes con cicatrización endoscópica<sup>107,109-111</sup>.

### ¿Podría ser recomendable la determinación periódica de la calprotectina fecal en los pacientes en remisión? ¿Con qué frecuencia?

En pacientes en remisión, las determinaciones seriadas de CF tienen mayor valor pronóstico que una determinación aislada. Los estudios que incluyen determinaciones

**Tabla 5** Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal en la monitorización de la respuesta al tratamiento

| Autor                         | Test                  | DG                 | n    | Tto inducción           | Momento determinación CF | Predicción                                                       | Punto corte, Sens %<br>µg/g | Esp %    | VPP %    | VPN %   |         |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|------|-------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|----------|---------|---------|
| Wagner et al. <sup>85</sup>   | Claprest (ELISA)      | CU + EC            | 37   | Corticoides/salicilatos | Semana 8                 | Remisión clínica semana 8                                        | > 100                       | 100      | 47       | 30      | 100     |
| Sipponen et al. <sup>86</sup> | PhiCal Test (ELISA)   | EC                 | 19   | Corticoides/salicilatos | Semana 16-24             | Remisión endoscópica semana 16-24 (SES-CD ≤ 2)                   | > 100                       | 92       | 71       | 85      | 83      |
| Sipponen et al. <sup>88</sup> | PhiCal Test (ELISA)   | EC                 | 15   | Anti-TNF                | Semana 12                | Remisión endoscópica semana 12 (CDEIS < 3)                       | > 200                       | 87       | 100      | 100     | 70      |
| Molander et al. <sup>90</sup> | Calpro AS (ELISA)     | CU + EC            | 3860 | Anti-TNF                | Tras inducción           | Remisión endoscópica 1 año (CDEIS< 3 o SE Mayo ≤ 1)              | > 100<br>> 139              | 57<br>72 | 71<br>80 | 53<br>— | 74<br>— |
| De Vos et al. <sup>89</sup>   | PhiCal Test (ELISA)   | CU                 | 53   | Anti-TNF                | Semana 2                 | Recidiva clínica<br>Remisión endoscópica semana 10 (SE Mayo ≤ 1) | > 50 o<br>↓ < 80%           | 67       | 54       | —       | —       |
| Yamamoto et al. <sup>87</sup> | Cell Sciences (ELISA) | Proctitis ulcerosa | 160  | Supositorios mesalazina | Semana 8                 | Remisión endoscópica semana 8 (SE UC-DAI ≤ 1)                    | > 32                        | 44       | 85       | 71      | 65      |
| Sandborn et al. <sup>91</sup> | PhiCal Test (ELISA)   | CU                 | 194  | Tofacitinib vs. placebo | Semana 8                 | Remisión endoscópica semana 8 (SE Mayo = 0)                      | > 150                       | 75       | 79       | 94      | 39      |

ABC: área bajo la curva ROC; CDEIS: *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*; CF: calprotectina fecal; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; Esp: especificidad; SE: subíndice endoscópico; Sens: sensibilidad; SES-CD: *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos se han calculado considerando «verdadero positivo» al paciente con actividad y CF > al punto de corte.

**Tabla 6** Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal en la predicción de la recidiva

| Autor                                    | Test                     | DG       | n        | Definición<br>reidiva                   | Punto corte,<br>μg/g | Sens, % | Esp, % | VPP, % | VPN, % | ABC  |
|------------------------------------------|--------------------------|----------|----------|-----------------------------------------|----------------------|---------|--------|--------|--------|------|
| Tibble et al. <sup>93,a</sup>            | ELISA                    | EII      | 80       | CDAI > 150<br>HBI > 4                   | 250                  | 90      | 83     | —      | —      | —    |
| Ferreiro et al. <sup>100</sup>           | Bühlmann<br>Quantum Blue | EII/ECCU | 53 33 20 | HBI > 4                                 | 160                  | 92      | 83     | 69     | 96     | 0,88 |
|                                          |                          |          |          | PMS > 2                                 | 160                  | 87      | 84     | 97     | 95     | 0,89 |
|                                          |                          |          |          |                                         | 160                  | 100     | 81     | 48     | 100    | 0,86 |
| Kallel et al. <sup>96</sup>              | Claprest (ELISA)         | EC       | 53       | CDAI > 150 o<br>ΔCDAI > 100             | 340                  | 80      | 91     | 67     | 95     | 0,91 |
| García-Sánchez<br>et al. <sup>99</sup>   | Claprest (ELISA)         | EII/ECCU | 1356966  | CDAI > 150                              | 150                  | 75      | 68     | 49     | 68     | 0,72 |
|                                          |                          |          |          | TW ≥ 11                                 | 200                  | 80      | 65     | 46     | 88     | 0,75 |
|                                          |                          |          |          |                                         | 120                  | 81      | 63     | 49     | 88     | 0,70 |
| Gisbert et al. <sup>97</sup>             | PhiCal Test (ELISA)      | EII/ECCU | 1638974  | CDAI > 150                              | 167                  | 69      | 75     | 35     | 93     | 0,73 |
|                                          |                          |          |          | TW ≥ 11                                 | 169                  | 69      | 76     | 33     | 94     | 0,77 |
|                                          |                          |          |          |                                         | 164                  | 69      | 74     | 36     | 92     | 0,69 |
| D'Inca et al. <sup>98</sup>              | Claprest (ELISA)         | EII/ECCU | 1626597  | CDAI > 150                              | 130                  | 68      | 67     | 52     | 79     | 0,67 |
|                                          |                          |          |          | ET > 4                                  | 130                  | 65      | 62     | 44     | 80     | 0,65 |
|                                          |                          |          |          |                                         | 130                  | 70      | 70     | 60     | 79     | 0,70 |
| Costa et al. <sup>94</sup>               | Claprest (ELISA)         | EC CU    | 38 41    | CDAI > 150                              | 150                  | 87      | 43     | 50     | 83     | 0,58 |
|                                          |                          |          |          | UCAI > 4                                | 150                  | 89      | 82     | 81     | 90     | 0,87 |
| Molander et al. <sup>107</sup>           | CALPRO (ELISA)           | EII      | 49       | HBI > 4 con<br>Δ ≥ 3 o HBI > 8          | 140                  | 53      | 79     | —      | —      | —    |
|                                          |                          |          |          |                                         | 200                  | 50      | 83     | —      | —      | —    |
| De Vos et al. <sup>106</sup>             | PhiCal Test (ELISA)      | CU       | 87       | PMS > 2 o<br>escalada<br>tratamiento    | > 300 × 2            | 62      | 86     | 44     | 93     | —    |
| Laharie et al. <sup>105</sup>            | Bühlmann (ELISA)         | CD       | 65       | CDAI > 250 o<br>escalada<br>tratamiento | 130                  | 61      | 48     | —      | —      | —    |
|                                          |                          |          |          |                                         | 250                  | 43      | 57     | —      | —      | —    |
| Ferreiro et al. <sup>101</sup>           | Bühlmann<br>Quantum Blue | CD       | 30       | HBI > 4                                 | 204                  | 100     | 86     | 75     | 100    | 0,97 |
| Garcia-Planella<br>et al. <sup>103</sup> | PreventID<br>CalDetect   | CU       | 206      | PMS ≥ 2                                 | Indetectable         | 94      | 23     | 6      | 99     | —    |
|                                          |                          |          |          | +escalada                               | 15                   | 27      | 82     | 8      | 95     | —    |
|                                          |                          |          |          | tratamiento                             | 60                   | 18      | 89     | 9      | 95     | —    |
| Ferreiro et al. <sup>102</sup>           | Bühlmann<br>Quantum Blue | EII      | 95       | HBI > 4<br>PMS > 2                      | 130                  | 100     | 80     | —      | —      | 0,94 |

ABC: área bajo la curva ROC; CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; CU: colitis ulcerosa; DG: diagnóstico; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; Esp: especificidad; ET: *Edwards and Truelove score*; HBI: *Harvey-Bradshaw Index*; PMS: *Partial Mayo Score*; Sens: sensibilidad; TW: *modified Truelove Witts score*; UCAI: *Ulcerative Colitis Activity Index*; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

<sup>a</sup> La CF se expresa en su equivalente actual en μg/g.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos se han calculado considerando «verdadero positivo» al paciente con actividad y CF > al punto de corte.

**Tabla 7** Interpretación de la determinación de la calprotectina fecal en diferentes escenarios clínicos

| Situación clínica                                                    | Punto corte, $\mu\text{g/g}$ | Interpretación                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnóstico diferencial de clínica digestiva <sup>a</sup>            | 50-100                       | Valores < 50-100 $\mu\text{g/g}$ hacen muy improbable la presencia de inflamación intestinal y permitirían obviar colonoscopias diagnósticas                                 |
| Predicción de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa           | 250                          | Valores > 250 $\mu\text{g/g}$ se asocian a actividad endoscópica evidente (subíndice endoscópico de Mayo > 1)                                                                |
|                                                                      | 150                          | Valores < 150 $\mu\text{g/g}$ se asocian a ausencia de lesiones mucosas en la endoscopia (subíndice endoscópico de Mayo 0) y de lesiones histológicas agudas en las biopsias |
| Predicción de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn        | 250                          | Valores > 250 $\mu\text{g/g}$ se asocian a actividad endoscópica cólica o ileocólica                                                                                         |
|                                                                      | 150                          | Valores > 150 $\mu\text{g/g}$ se asocian a actividad endoscópica en la enfermedad exclusivamente ileal                                                                       |
| Predicción de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn | 100                          | Valores < 100 $\mu\text{g/g}$ hacen muy improbable la recurrencia endoscópica. Periodicidad recomendada: 4-6 meses                                                           |
| Respuesta al tratamiento de inducción                                | 150                          | Valores < 150 $\mu\text{g/g}$ tras la inducción (semana 8-12) hacen probable que se haya alcanzado la remisión endoscópica                                                   |
| Predicción de la recidiva                                            | 150                          | Valores repetidamente < 150 $\mu\text{g/g}$ hacen improbable la recidiva en los 3 meses siguientes. Periodicidad recomendada: 3-6 meses                                      |

<sup>a</sup> En caso de individuos mayores de 50 años la colonoscopia podría estar indicada para descartar cáncer colorrectal.

periódicas de CF muestran que su elevación se puede detectar entre 3 y 6 meses antes de la recidiva<sup>103,106,107,111</sup>, y que valores repetidamente bajos son altamente predictivos de remisión mantenida. De Vos et al.<sup>106</sup> estudiaron el valor predictivo de determinaciones mensuales de CF en pacientes con CU en remisión. Dos determinaciones consecutivas de CF > 300  $\mu\text{g/g}$  predijeron la recidiva con una sensibilidad del 61% y una especificidad del 100%, ambas superiores a las obtenidas con una sola determinación. Además, en este estudio fueron frecuentes discretas elevaciones aisladas de CF sin consecuencias clínicas.

Por tanto, según la evidencia disponible, puede utilizarse la determinación periódica de CF para predecir la recidiva. Dado que la elevación de la CF suele preceder en unas 12 semanas a la recidiva, parece razonable su determinación con periodicidad trimestral, especialmente en situaciones que requieren monitorización clínica más estrecha, como tras el tratamiento de inducción o modificaciones del tratamiento. En pacientes con bajo riesgo basal de recidiva, como aquellos en remisión de larga duración o con evidencia reciente de curación endoscópica, estos intervalos podrían dilatarse a semestrales. La determinación domiciliar de la CF podría facilitar la monitorización de la EII en remisión<sup>13,14,18</sup>.

## Consideraciones finales

La CF es el mejor biomarcador de inflamación del que disponemos en la actualidad en el campo de la EII. Es una valiosa herramienta para diferenciar el síndrome de intestino irritable de procesos inflamatorios en pacientes con síntomas digestivos, se correlaciona con la actividad endoscópica tanto en la CU como en la EC, se asocia con la respuesta clínica y endoscópica al tratamiento y predice

la recaída a corto plazo, incluso en pacientes en remisión endoscópica. Por todo ello, puede ser de gran ayuda para el clínico en el diagnóstico, la monitorización y la adaptación del tratamiento de la EII. En la [tabla 7](#) se incluyen los puntos de corte orientativos de CF recomendados para diferentes escenarios clínicos y su interpretación.

Es conveniente tener en cuenta algunas consideraciones para el uso adecuado de la CF en la práctica clínica. En primer lugar, cualquier decisión basada en los resultados de la CF debe tener en cuenta determinaciones seriadas coherentes (al menos dos), no una sola determinación. Esto aumentará la precisión del test y anulará el efecto de oscilaciones puntuales que pudieran producirse. En segundo lugar, la interpretación de las determinaciones de CF no puede desligarse del contexto clínico en el que se realizan. Debe tenerse en cuenta que el valor predictivo de una CF alta o baja depende de la probabilidad pre-test de que exista o no actividad endoscópica. Cuanto mayor sea la probabilidad pre-test de actividad, mayor es la posibilidad de que un valor alto de CF sea un verdadero positivo y un valor bajo sea un falso negativo, y viceversa. Así, por ejemplo, en un paciente que tras abandonar el tratamiento presenta diarrea y dolor abdominal, situación con probabilidad pre-test de actividad alta, valores de CF altos casi permiten asegurar que efectivamente existe actividad. En cambio, un valor bajo tendría más posibilidades de ser falso negativo. De la misma manera, ante un paciente en remisión clínica de larga duración, con probabilidad pre-test de actividad baja, valores bajos de CF hacen muy probable la ausencia de actividad y que, por lo tanto, el resultado sea un verdadero negativo. Por último, la toma de decisiones clínicas guiadas por los niveles de CF dependerá, además del valor predictivo del test, de la trascendencia de la decisión, esto es, de las eventuales consecuencias que un falso positivo o un falso negativo pudieran tener. Por ejemplo, el clínico

se podría sentir cómodo decidiendo exclusivamente en base al resultado de la CF la frecuencia y el tipo de visita de control (presencial/telemática, médica/enfermería...), un incremento en las dosis de salicilatos o el inicio de un esteroide sistémico de acción tópica o de un tratamiento tópico. En cambio, ante decisiones de gran trascendencia clínica, como ante la posibilidad de una intervención quirúrgica, puede ser preferible recurrir a exploraciones endoscópicas o pruebas de imagen para minimizar la incertidumbre tanto como sea posible.

En definitiva, la CF es una herramienta que puede resultar de gran ayuda en el manejo del paciente con EI para el clínico conocedor de sus bondades y limitaciones.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores ha declarado tener conflicto de intereses respecto al presente estudio.

## Bibliografía

- Lémann 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.
- Regueiro M, Rodemann J, Kip KE, Saul M, Swoger J, Baidoo L, et al. Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1008–14.
- Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:483–9.e3.
- Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:317–33.
- Vermeire S. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661–5.
- Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: From occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut*. 2009;58:859–68.
- Røseth 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.
- Berstad A, Arslan G, Folvik G. Relationship between intestinal permeability and calprotectin concentration in gut lavage fluid. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:64–9.
- Malícková K, Janatková I, Bortlík M, Komárek V, Lukáš M. [Calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease comparison of two commercial tests]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2008;57:147–53.
- Burri E, Manz M, Rothen C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta*. 2013;416:41–7.
- Lobatón T, Rodríguez-Moranta F, Lopez A, Sánchez E, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1034–42.
- Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e641–51.
- Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, Belard E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones — a new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:336–44.
- Bello C, Roseth A, Guardiola J, Reenaers C, Ruiz-Cerulla A, van Kemseke C, et al. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49:991–6.
- Mirsepasi-Lauridsen HC, Bachmann Holmetoft U, Ingdam Halkjaer S, Angeliki Krogfelt K, Munk Petersen A. Comparison of three commercial fecal calprotectin ELISA test kits used in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:211–7.
- Labaeer D, Smismans A, van Olmen A, Christiaens P, d'Haens G, Moons V, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2:30–7.
- Whitehead SJ, Frenh J, Brookes MJ, C Ford RG. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Ann Clin Biochem*. 2013;50:53–61.
- Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rheenen PF. Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1742–9.e2.
- Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical utility of fecal calprotectin monitoring in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and practical guide. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:894–902.
- Lasson A, Stotzer P-O-O, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H, et al. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;9:26–32.
- Calafat M, Cabré E, Mañosa M, Lobatón T, Marín L, Domènech E. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: What is the best timing for stool sampling? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1072–6.
- Kolho K-L, Alfthan H, Hämäläinen E. Effect of bowel cleansing for colonoscopy on fecal calprotectin levels in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:751–3.
- Meling TR, Aabakken L, Røseth A, Osnes M. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:339–44.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Røseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45:362–6.
- 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;49:861–7.
- Rendek Z, Falk M, Grodzinsky E, Wahlin K, Kechagias S, Svernlöv R, et al. Effect of oral diclofenac intake on faecal calprotectin. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:28–32.
- Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Lombardi M, Covino M, Cammarota G, et al. Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:965–7.
- Smecul E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: Results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:524–9.
- Washio E, Esaki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H, Ishikawa H, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel

- injury: A randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:809–15.e1.
30. Poullis A, Foster R, Mendall MA. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:573–4.
  31. Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:254–8.
  32. Fagerberg UL, Lööf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:468–72.
  33. Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: A link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:279–84.
  34. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:793–8.
  35. Shastri YM, Bergis D, Povse N, Schäfer V, Shastri S, Weindel M, et al. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med*. 2008;121:1099–106.
  36. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: A case-control study. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:49–55.
  37. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, Kong MS. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:541–7.
  38. Duman M, Gencpinar P, Biçmen M, Arslan N, Özden Ö, Üzümlü Ö, et al. Fecal calprotectin: Can be used to distinguish between bacterial and viral gastroenteritis in children? *Am J Emerg Med*. 2015;33:1436–9.
  39. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41:56–66.
  40. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:803–13.
  41. Van Rhee 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.
  42. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JCW, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16–50 years. *J Crohns Colitis*. 2015;9:41–9.
  43. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17, xv–xix, 1–211.
  44. Walker GJ, Moore L, Heerasing N, Hendy P, Perry MH, McDonald TJ, et al. Faecal calprotectin effectively excludes inflammatory bowel disease in 789 symptomatic young adults with/without alarm symptoms: A prospective UK primary care cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1103–16.
  45. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1407–15.
  46. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, 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.
  47. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz Endoscopic Activity Index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1851–8.
  48. Jusué V, Chaparro M, Gisbert JP. Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2018;50:353–9.
  49. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2218–24.
  50. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:332–41.
  51. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuercq C, et al. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1043–52.
  52. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, Fukuba N, Oshima N, Kazumori H, et al. Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16, 47-016-0462-z.
  53. Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997;58:176–80.
  54. Lobatón T, Bessissow T, de Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis*. 2015;9:846–52.
  55. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean? *Gut*. 1991;32:174–8.
  56. 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.
  57. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, van Steen K, Geboes K, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1684–92.
  58. Calafat M, Lobatón T, Hernández-Gallego A, Mañosa M, Torres P, Cañete F, et al. Acute histological inflammatory activity is associated with clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1327–31.
  59. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451–9.
  60. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1601–8.
  61. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Ruiz-Cerulla A, Arjol C, Loayza C, et al. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1865–70.
  62. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1929–36.e1.
  63. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC, et al. Low fecal calprotectin correlates with histological

- remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22: 623-620.
64. Patel A, Panchal H, Dubinsky MC. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1600-4.
  65. Mak WY, Buisson A, Andersen MJ, Lei D, Pekow J, Cohen RD, et al. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63:1294-301.
  66. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkilä 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;14:40-6.
  67. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:162-9.
  68. Kopylov U, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Greener T, et al. Detection of small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease using biomarkers, capsule endoscopy, and imaging. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1316-23.
  69. Aggarwal V, Day AS, Connor S, Leach ST, Brown G, Singh R, et al. Role of capsule endoscopy and fecal biomarkers in small-bowel Crohn's disease to assess remission and predict relapse. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:1070-8.
  70. Jensen MD, Kjeldsen J, Nathan T. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:694-700.
  71. Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A, Katsumata M, et al. Level of fecal calprotectin correlates with severity of small-bowel Crohn's disease, measured by balloon-assisted endoscopy and computed tomography enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;15:56-62.
  72. Stawczyk-Eder K, Eder P, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Klimczak K, Szymczak A, et al. Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Arch Med Sci.* 2015;11:353-61.
  73. Inokuchi T, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Nakarai A, Takei D, et al. Fecal immunochemical test versus fecal calprotectin for prediction of mucosal healing in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1078-85.
  74. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, Fukuba N, Sonoyama H, Kazumori H, et al. Fecal calprotectin more accurately predicts endoscopic remission of Crohn's disease than serological biomarkers evaluated using balloon-assisted enteroscopy. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:2027-34.
  75. Cerrillo E, Beltrán B, Pous S, Echarri A, Gallego JC, Iborra M, et al. Fecal calprotectin in ileal Crohn's disease: Relationship with magnetic resonance enterography and a pathology score. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1572-9.
  76. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterol J.* 2013;1:368-74.
  77. Lason A, Strid H, Ohman L, Isaksson S, Olsson M, Rydstrom B, et al. Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease — A comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohns Colitis.* 2014;8:789-95.
  78. Wright EK, Kamm MA, de Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology.* 2015;148:938-47.e1.
  79. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Philip G, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:865-72.
  80. Garcia-Planella E, Mañosa M, Cabré E, Marín L, Gordillo J, Zabana Y, et al. Fecal calprotectin levels are closely correlated with the absence of relevant mucosal lesions in postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2879-85.
  81. Lopes S, Andrade P, Afonso J, Rodrigues-Pinto E, Dias CC, Macedo G, et al. Correlation between calprotectin and modified Rutgeerts score. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2173-81.
  82. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg.* 2009;96:663-74.
  83. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Serial monitoring of faecal calprotectin for the assessment of endoscopic recurrence in asymptomatic patients after ileocolonic resection for Crohn's disease: A long-term prospective study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:664-70.
  84. Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, Vera M, Chaparro M, Esteve M, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la monitorización, prevención y tratamiento de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:472-83.
  85. Wagner M, Peterson CGB, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlos M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5584-9.
  86. Sipponen T, Björkstén CG, Färkilä M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:325-31.
  87. Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:549-58.
  88. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1392-8.
  89. De Vos M, Dewit O, d'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2012;6:557-62.
  90. Molander P, Af Björkstén CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF- $\alpha$  blocking agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2011-7.
  91. Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C. Correlation between concentrations of fecal calprotectin and outcomes of patients with ulcerative colitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology.* 2016;150:96-102.
  92. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vañasek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2779-89.
  93. 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.
  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;54:364-8.
  95. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease

- relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:669–73.
96. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud N.B., Feki M, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:340–5.
  97. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1190–8.
  98. D'Incà R, dal Pont E, di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2007–14.
  99. García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, González-Galilea Á, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis.* 2010;4:144–52.
  100. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Pena C, Benitez Estevez AJ, et al. Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:147–51.
  101. Ferreiro-Iglesias R, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Muñoz JE. Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohns disease patients on maintenance treatment with adalimumab. *Scand J Gastroenterol.* 2015;51:442–7.
  102. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Muñoz JE. Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy: A prospective longitudinal cohort study. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:229–34.
  103. Garcia-Planella E, Mañosa M, Chaparro M, Beltrán B, Barreiro-de-Acosta M, Gordillo J, et al. Serial semi-quantitative measurement of fecal calprotectin in patients with ulcerative colitis in remission. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:152–7.
  104. Roblin X, Duru G, Williet N, del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C, et al. Development and internal validation of a model using fecal calprotectin in combination with infliximab trough levels to predict clinical relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:126–32.
  105. Laharie D, Mesli S, el Hajbi F, Chabrun E, Chanteloup E, Capdepont M, et al. Prediction of Crohn's disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders: A prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:462–9.
  106. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JGP, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2111–7.
  107. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF- $\alpha$ -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis.* 2015;9:33–40.
  108. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1894–9.
  109. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology.* 2012;142:63–70.
  110. Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, Kopylov U, Loebstein R, Weiss B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:356–64.
  111. De Suray N, Salleron J, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. P274 Close monitoring of CRP and fecal calprotectin levels to predict relapse in Crohn's disease patients. A sub-analysis of the STORI study. *J Crohns Colitis.* 2012;6:S118–9.