

¿ES ÚTIL LA CALPROTECTINA FECAL EN LA COLITIS MICROSCÓPICA?

Carmen Villar Lucas

*Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Asistencial Universitario de León*

INTRODUCCIÓN

La calprotectina es una proteína de tipo S100 que predomina en el citoplasma de los leucocitos polimorfonucleares¹ y cuya elevación es por lo tanto un marcador indirecto de inflamación tisular dependiente de neutrófilos. La medición de su concentración en heces tiene un uso ampliamente extendido en Gastroenterología, fundamentalmente en el diagnóstico diferencial entre la diarrea de causa orgánica frente a la funcional², así como en el diagnóstico y seguimiento de la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn³. En estas dos entidades se ha podido demostrar su utilidad en la predicción de recaídas y la detección precoz de actividad endoscópica e histológica^{4,5}, permitiendo así una mejor optimización del tratamiento y mejor control de la enfermedad con menos pruebas invasivas.

Existen otras circunstancias en las que se eleva la calprotectina en heces, como en el cáncer colorrectal o la toma crónica de antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, la colitis microscópica, que incluye la colitis linfocítica y la colitis colágena, es una entidad en la que la inflamación colónica es dependiente de linfocitos y eosinófilos mayoritariamente, por lo que el descenso o elevación de la calprotectina en heces no debería estar relacionado con la actividad inflamato-

ria. El diagnóstico de sospecha es clínico, caracterizado típicamente por un cuadro de diarrea crónica acuosa sin productos patológicos en un paciente mayor de 60 años. A día de hoy el diagnóstico de certeza es histológico, por lo que requiere realizar una colonoscopia con biopsias aleatorias, ya que endoscópicamente la mucosa del colon es normal^{6,7}.

EVIDENCIA DISPONIBLE

Los primeros datos de los que disponemos sobre la calprotectina fecal (CF) en colitis microscópica los encontramos en los primeros estudios realizados sobre la utilidad de este biomarcador en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica de causa inflamatoria frente a funcional. En algunos de ellos, como en el de Limburg PJ et al⁸, encuentran una CF media más elevada en colitis microscópica que en sujetos sanos pero con niveles menores que en Colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn. La limitación de estos estudios es que en ellos se recogen muy pocos sujetos con colitis microscópica, por lo general los incluyen en el grupo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin analizarlos por separado y hay un porcentaje no despreciable de sujetos con colitis microscópica y CF normal. Por lo tanto, se trata de datos heterogéneos y contradictorios que no permiten extraer conclusiones válidas aplicables a la práctica clínica diaria.

El primer estudio sistemático que estudia la utilidad de la CF en colitis microscópica es el de Wildt et al en 2007⁹. En él los autores midieron los niveles de CF en 21 sujetos con colitis microscópica activa y 13 controles, encontrando niveles de CF mayores en pacientes con colitis microscópica activa que aquellos en

TRABAJO ENVIADO: 15/07/2020

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 19/11/2020

CORRESPONDENCIA:

Carmen Villar Lucas
Dirección Responsable de la correspondencia:
Calle Altos de nava, s/n,
24001 León
cvillarlucas@gmail.com

remisión clínica y sujetos sanos (80 $\mu\text{g/g}$ vs 26 $\mu\text{g/g}$ vs 6.25 $\mu\text{g/g}$). Sin embargo, cabe destacar que hasta un 38% de los pacientes con actividad inflamatoria tenía niveles normales, lo que limita su capacidad discriminativa. Posteriormente repitieron el análisis a 12 de los primeros sujetos tras alcanzar remisión clínica con tratamiento y no se consiguió demostrar una correlación entre los niveles de CF y el nivel de actividad clínica, ni un descenso uniforme en aquellos en remisión.

Recientemente en España se ha publicado un estudio sobre la utilidad de la CF como biomarcador en pacientes con diarrea crónica acuosa de perfil funcional¹⁰. En él se revisaron 228 colonoscopias referidas por diarrea acuosa crónica y finalmente incluyeron 94 pacientes con estudio completo de diarrea, siendo 30 casos colitis microscópica y 64 controles (diarrea funcional u otro diagnóstico). Realizaron un análisis retrospectivo de estos casos, en el que se observó que los pacientes con colitis microscópica eran de mayor edad, tenían mayores niveles de CF al diagnóstico y menor duración de la diarrea en comparación con los controles. En el análisis multivariante, la edad mayor de 60 años y unos niveles de CF elevados fueron factores asociados de forma independiente con el riesgo de colitis microscópica. La CF media era de 175 $\mu\text{g/g}$ en los casos frente a 28 $\mu\text{g/g}$ en los controles; y con el punto de corte de >100 $\mu\text{g/g}$ de CF la Sensibilidad fue del 67% y la Especificidad 75% para diagnosticar colitis microscópica. Por lo tanto, los autores concluyen que aunque en los pacientes con colitis microscópica los niveles medios de CF son mayores que en los controles, este parámetro no tiene una precisión diagnóstica suficiente como para ser considerado un biomarcador fiable.

OTROS BIOMARCADORES PROMETEDORES

En los últimos años está creciendo el interés por encontrar biomarcadores no invasivos más fiables que la CF para su uso en colitis microscópica, con el objetivo de disminuir la necesidad de colonoscopia con toma de biopsias, ya que es un procedimiento invasivo, costoso y que no todos los pacientes aceptan. Basándose en la premisa de que en la colitis colágena existe una actividad inflamatoria en la mucosa colónica dependiente de la activación de eosinófilos, se está estudiando la utilidad de la medición en heces de marcadores eosinofílicos, como la proteína catiónica dependiente de eosinófilos (F-ECP) y la proteína eosinofílica X (F-EPX). En un estudio piloto en 2011 el grupo de Wagner et al

de Suecia¹¹ se evaluó los niveles de F-ECP, F-EPX, CF y otros biomarcadores en heces en 12 pacientes con colitis colágena, antes y después del tratamiento con budesonida. En él, la elevación F-ECP fue el marcador más fiable para el diagnóstico y su descenso rápido tras tratamiento un buen reflejo de la eficacia del mismo. En 2016 el mismo grupo publicó otro estudio¹² en 63 pacientes con diarrea acuosa, a los que se les realizó colonoscopia y análisis de diferentes biomarcadores séricos y en heces. Los 9 sujetos con colitis colágena tenían niveles de F-ECP y F-EPX mayores que aquellos con biopsias de colon normales, alcanzando significación estadística, no siendo posible obtener el mismo rendimiento para colitis linfocítica. Por lo tanto, parece que este tipo de marcadores en heces basados en eosinófilos pueden ser prometedores en un futuro, aunque son necesarios más estudios sistemáticos y con mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

Los estudios realizados hasta la fecha sobre este tema son heterogéneos, con una muestra de pacientes escasa y no han conseguido demostrar una correlación clara entre los niveles de CF y la actividad clínica de la colitis microscópica. Así pues y con la evidencia disponible, la calprotectina fecal no ha demostrado ser un marcador fiable para el diagnóstico de la colitis microscópica ni para el seguimiento, por lo que no se recomienda su uso sistemático. Por otra parte, se trata de un biomarcador que, aunque tiene un alto valor predictivo negativo para diarrea crónica de causa orgánica, no discrimina en la colitis microscópica, de modo que en caso de sospecha clínica sigue siendo necesaria la colonoscopia con toma de biopsias aleatorias para el diagnóstico de certeza e inicio del tratamiento específico. Es posible que en un futuro contemos con otros biomarcadores basados en la medición de la actividad inflamatoria dependiente de eosinófilos en colon.

BIBLIOGRAFIA

1. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:756.
2. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):450-460.
3. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Draï J, Flourié B. Contribution of fecal calprotectin in monitoring the inflammatory bowel diseases. *Hépatogastro and Oncologie Digestive*, 2015; 22(6): 477-487.



4. 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.
 5. 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.
 6. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8804-8810.
 7. Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*. 2012;6(9):932-945.
 8. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2831-2837.
 9. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:567.
 10. Batista L, Ruiz L, Ferrer C, Zabana Y, Aceituno M, Arau B, et al. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1646-1651.
 11. Wagner M, Peterson CG, Stolt I, Sangfelt P, Agnarsdottir M, Lampinen M, et al. Fecal eosinophil cationic protein as a marker of active disease and treatment outcome in collagenous colitis: a pilot study. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7-8):849-854.
 12. Wagner M, Sjöberg K, Vigren L, Olesen M, Benoni C, Toth E, et al. Elevated fecal levels of eosinophil granule proteins predict collagenous colitis in patients referred to colonoscopy due to chronic non-bloody diarrhea. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(7):835-841.
-