

INDICACIONES E INTERPRETACIÓN DE LA CALPROTECTINA FECAL

Atención Hospitalaria: Alfonso Barrio Merino (H.U. Fundación Alcorcón, Alcorcón), Alejandro García Díaz (Hospital de El Escorial, San Lorenzo de El Escorial), Carolina Gutiérrez Junquera H.U. Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda), Laura Moreno Puerto (Hospital de El Escorial, San Lorenzo de El Escorial)

Atención Primaria: Ana Isabel Monzón Bueno (C.S. Guayaba, Madrid), Patricia Rodríguez de Bethencourt (C.S. Campo de la Paloma, Madrid)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN.....	1
VARIABILIDAD DE LOS NIVELES DE CF	2
INDICACIONES E INTERPRETACIÓN DE LA CF	3
SITUACIONES EN LAS QUE NO SE RECOMIENDA LA DETERMINACIÓN DE CF.....	5
CONCLUSIONES.....	7
BIBLIOGRAFÍA	8
ANEXO.....	9

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN

La medición de la calprotectina fecal (CF) constituye una herramienta útil para detectar inflamación gastrointestinal. Su uso se ha incrementado en los últimos tiempos, aunque existen importantes consideraciones y limitaciones a tener en cuenta en su interpretación que inciden en su correcta indicación y aplicación en la práctica clínica.

La calprotectina es una proteína compleja de origen leucocitario que forma parte del complejo proteico S-100, fundamental en la respuesta inmune innata. Es sintetizada por células de estirpe mieloide, principalmente los neutrófilos.

En casos de inflamación intestinal los neutrófilos secretan la calprotectina, aunque puede provenir también de lisis y apoptosis. Al ser estable al calor y resistente a la degradación

por las bacterias intestinales permite su recuperación en las heces y su cuantificación de manera fiable.

Ejerce un papel fundamental en la respuesta innata a través de la quelación de metales necesarios para el crecimiento bacteriano como calcio, zinc y manganeso, la inhibición de metaloenzimas bacterianas dependientes del zinc, y el reclutamiento de células inflamatorias.

Recogida de las muestras

Es fundamental remitir las muestras lo antes posible al laboratorio puesto que a temperatura ambiente permanece estable durante 2-3 días; 5-7 días refrigeradas a 4º C, y meses si se congelan.

En caso de contaminación por sangre extraintestinal como sangrado nasal, menstrual, hemorroides o fisuras, se podría elevar el resultado, aunque en un único trabajo en adultos se estimó que para elevar los niveles de manera significativa por encima de la normalidad serían necesarios, al menos, 100 ml de sangre de otro origen. No existen investigaciones similares en niños.

Otra precaución importante en la recogida es en caso de niños con pañales (pequeños o niños mayores con problemas neurológicos que requieran su uso) ya que la elevada capacidad de absorción de líquidos por los mismos podría elevar el resultado hasta en un 30%.

Técnicas de cuantificación

La más extendida y disponible es la técnica ELISA, aunque cada día más laboratorios utilizan la quimioluminiscencia por la mayor automatización del proceso de análisis y elevado rendimiento. Aparte de otras muchas técnicas disponibles (turbidimétricas, inmunocromatográficas, espectrometría de masas...) existen técnicas rápidas en la consulta o en el domicilio del paciente, aunque con menor sensibilidad y especificidad comparada con ELISA y con alto coste.

VARIABILIDAD DE LOS NIVELES DE CF

Existe importante variabilidad en los niveles de CF detectados según las distintas **técnicas** y los distintos test comerciales. Por este motivo, el grupo de expertos de la ESPGHAN recomienda que se utilice el mismo test comercial para el diagnóstico y seguimiento en cada individuo, y que, en lo posible, el laboratorio de cada centro establezca sus propios valores de normalidad.

La **edad** es el principal factor que influye en los valores de la CF, siendo estos más altos en niños menores de 4 años en ausencia de inflamación identificable, que en niños mayores y en adultos. Además, estas cifras son aún más elevadas en lactantes menores de un año, sin haberse encontrado ninguna explicación para esta circunstancia. Es de destacar también que se han objetivado CF más bajas en prematuros extremos que en el resto de prematuros y bebés a término durante el primer año de vida.

A pesar de que es conocida esta tendencia hacia valores más bajos de CF al aumentar la edad, no hay niveles de corte bien establecidos para rangos de edad específicos. Sin embargo, sí que existen estudios como el de Roca y colaboradores, que han desarrollado nomogramas que pueden ser útiles para interpretar la CF en función de la edad, como se muestra en el [Anexo](#).

Según lo anterior, en niños mayores de 4 años se podrían utilizar valores de corte de 50 mg/kg, como en adultos, aunque teniendo en cuenta que en niños sanos de esta edad pueden ser normales valores de hasta 100 mg/kg o incluso superiores. En menores de 4 años, más aún durante el primer año de vida, es más complicado identificar cual es el rango de normalidad de la CF, por lo que se recomienda seleccionar de forma adecuada los pacientes a los que solicitar esta prueba e interpretar los resultados con precaución y siempre teniendo en cuenta el contexto clínico.

El uso de algunos **fármacos** asociados a inflamación intestinal, como los inhibidores de la bomba de protones, los antiinflamatorios no esteroides y el ácido acetilsalicílico, puede asociarse a aumento de la CF, por lo que se recomienda tener precaución al interpretar niveles de CF levemente elevados en pacientes que siguen estos tratamientos.

Otros factores como el sexo o el nivel socioeconómico no parecen influir en los valores de normalidad de CF, mientras que la dieta podría tener cierta influencia, aunque no existen aún resultados concluyentes. Además, algunos estudios realizados en adultos sugieren que la obesidad y la inactividad física podrían relacionarse con mayores cifras de CF.

INDICACIONES E INTERPRETACIÓN DE LA CF

La CF es un biomarcador que detecta inflamación intestinal por lo que puede elevarse en distintas afecciones gastrointestinales tales como gastroenteritis aguda, presencia de pólipos inflamatorios, sobrecrecimiento bacteriano, y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), entre otros. Se ha estudiado su uso en múltiples enfermedades, tanto intestinales como extraintestinales. El grupo de expertos de ESPGHAN, en el documento de posicionamiento,

recomienda solicitarla en las siguientes indicaciones:

1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

El cribado y la monitorización de la enfermedad inflamatoria intestinal son las principales indicaciones de la determinación de CF.

1.1. Cribado de EII: valores elevados de CF pueden indicar inflamación intestinal incluso antes de que aparezcan síntomas, siendo una mejor herramienta de cribado de EII que los marcadores sanguíneos de inflamación (PCR, VSG), permitiendo diferenciar de los trastornos funcionales. Por tanto, ante clínica de sospecha de EII y elevación de los niveles de CF está indicada la realización de estudio endoscópico completo. No obstante, ante una alta sospecha clínica de EII no debe retrasarse la realización de endoscopia para el diagnóstico, en espera del resultado de la CF. El grado de elevación de los niveles de CF no permite diferenciar entre EII y otras causas de inflamación intestinal, ni tampoco entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Tampoco son indicativos de la localización o de la extensión de la afectación en la EII.

La sensibilidad y especificidad de la CF para la detección de EII depende de la cohorte estudiada y del entorno clínico (consulta de especialidad frente consulta de atención primaria). En un meta-análisis se observó que el mejor valor de corte para el despistaje de la EII fue de 212 mg/kg correspondiendo a una sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.87. No obstante, no puede establecerse un punto de corte general, siendo muy importante interpretar los valores absolutos de CF dentro del contexto clínico y teniendo en cuenta la variación que existe en los valores de normalidad según lo comentado previamente. Se trata de un valor muy sensible, pero no es específico de EII por lo que hay que tomar los resultados con cautela. Un valor elevado sin otros factores acompañantes puede ser un falso positivo y se podría esperar y repetir. En cambio, ante un paciente con dolor abdominal y una CF normal, podemos esperar y realizar seguimiento clínico, dado el elevado valor predictivo negativo de la prueba.

En los niños con trastornos funcionales relacionados con dolor abdominal, diagnosticados mediante los criterios Roma IV, los valores de CF son similares a los controles sanos. Sin embargo, en niños con síndrome de intestino irritable se han observado valores de CF ligeramente más elevados que en controles sanos pero inferiores que los observados en niños con EII.

1.2 Seguimiento de EII: en los pacientes con diagnóstico conocido de EII, la determinación de CF nos sirve para evaluar la respuesta al tratamiento, su normalización nos confirmaría la remisión de la enfermedad. Puede ser una

herramienta para detectar recaídas antes de que se produzcan cambios clínicos, lo que permite una intervención temprana para evitar complicaciones. Por ello, se recomienda determinar el valor de CF como mínimo cada 6 meses durante el seguimiento en pacientes en remisión clínica, y antes si hay datos de recaída clínica. Según las diferentes guías terapéuticas se establece que en pacientes en remisión clínica una elevación repetida por encima de 250-300 mg/kg a lo largo de la evolución nos alertaría de la necesidad de repetir un estudio endoscópico.

2. Púrpura de Schönlein-Henoch

La determinación de CF puede considerarse para identificar la afectación gastrointestinal en la púrpura de Schonlein-Henoch, en ausencia de sangrado gastrointestinal franco, siendo más sensible que la determinación de sangre oculta en heces.

3. Enterocolitis necrotizante

Niveles de CF persistentemente altos o en elevación continua pueden asociarse a riesgo de desarrollo de enterocolitis necrotizante. Por ello, se puede considerar la determinación de los niveles de CF en este contexto clínico.

SITUACIONES EN LAS QUE NO SE RECOMIENDA LA DETERMINACIÓN DE CF

En los siguientes cuadros clínicos, no hay evidencia del valor de la CF como herramienta diagnóstica, de seguimiento o como marcador pronóstico. Por ello, el comité de expertos de ESPGHAN no recomienda su determinación en el momento actual.

Cuadros clínicos en los que no se recomienda la determinación de CF

- Cólico del lactante
- Alergia a proteína de leche de vaca y otras alergias alimentarias
- Enfermedad celiaca
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Apendicitis aguda
- Desnutrición aguda severa
- Obesidad
- Fibrosis quística
- Síndrome intestino corto
- Sobrecrecimiento bacteriano

- Diagnóstico diferencial entre gastroenteritis viral, bacteriana y parasitaria
- Pólipos intestinales
- Diagnóstico diferencial de estreñimiento funcional vs orgánico
- Autismo

CONCLUSIONES

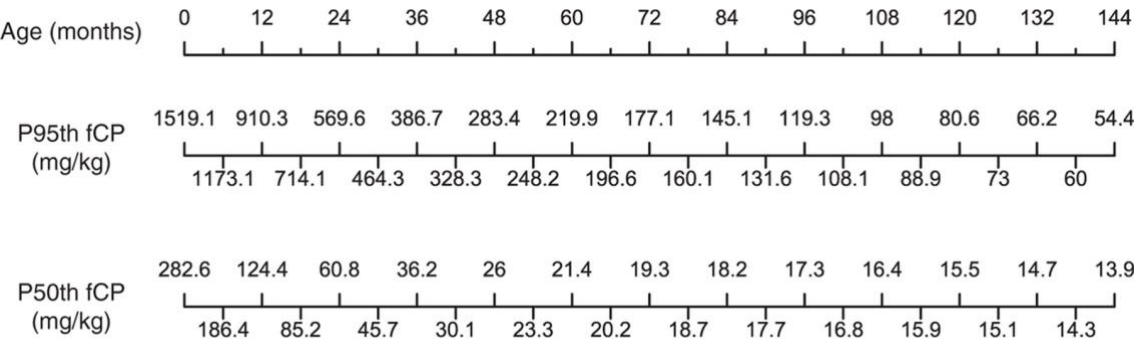
- La CF es un marcador sensible de inflamación intestinal de distintas causas.
- Los valores de normalidad son muy variables en función de la técnica, ingesta de fármacos, y de la edad, siendo más altos en niños menores de 4 años y especialmente en menores de 1 año.
- La principal indicación de la determinación de CF es el despistaje de enfermedad inflamatoria intestinal, frente a trastornos funcionales gastrointestinales, así como la monitorización de la EII tras el diagnóstico y el tratamiento.
- Podría ser útil para la detección de la afectación gastrointestinal en la púrpura de Schönlein-Henoch y la identificación de neonatos prematuros en riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante.
- La determinación de CF no es útil en otros trastornos gastrointestinales comunes como cólico del lactante, alergia a PLV, gastroenteritis infecciosa, sobrecrecimiento bacteriano, pólipos intestinales, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Fecal calprotectin in Pediatric gastrointestinal diseases: pros and cons. *World J Clin Pediatr* 2024;13(2): 93341.
2. Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, et al. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Mar;60(3):339-46
3. Ribes Koninckx C, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *JPGN* 2021;72: 617-640.
4. Roca M, Rodriguez Varela A, Donat E, Cano F, Hervas D, Armisen A, Vaya MJ, Sjölander A, Ribes-Koninckx C. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Oct;65(4):394-398
5. Roca M, Rodriguez Varela A, Carvajal E, Donat E, Cano F, Armisen A, et al. Fecal calprotectin in healthy children aged 4-16 years. *Sci Rep*. 2020;10(1):20565.
6. Schmidt ML, McCrady E, Lee A, Bowerbank T, et al. Home-based fecal calprotectin utilization in a general pediatric gastroenterology clinic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78: 790-799.
7. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):257-29.
8. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, Walters TD, Abitbol G, Anupindi S, et al. Associations Among Mucosal and Transmural Healing and Fecal Level of Calprotectin in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;16(7):1089-1097.

ANEXO

Nomograma con valores de referencia de CF estimados por edad en meses para niños sanos de hasta 12 años basados en los percentiles 95 y 50



Tomado de Roca M, Rodriguez Varela A, Donat E, Cano F, Hervas D, Armisen A, et al. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Oct;65(4):394-398