

Diasorin

Calprotectina Fecal: Biomarcador no invasivo y su ayuda en el diagnóstico diferencial y monitoreo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Síndrome del Intestino Irritable

Dr. Rolando Paolucci

AGENDA

- DEFINICIONES
- ALCANCE DE LAS EGIs
- IMPACTO ECONÓMICO DE LAS EGIs
- DISTRIBUCIÓN DE LA EII y SII
- FLUJO DIAGNÓSTICO GASTROINTESTINAL
- APLICACIÓN CLAVE DE LA CALPROTECTINA
- FLUJO DIAGNÓSTICO DE EII.
- LÍNEAS GUIA
- INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS
- REDUCCIÓN DE COLONOSCOPIAS
- EJEMPLO ESTUDIO DE RENTABILIDAD
- DESEMPEÑO EN PANELES DE CALIDAD EXTERNOS
- CALPROTECTINA EN SUERO - ¿ES ÚTIL?

Enfermedad gastrointestinal:

Una enfermedad gastrointestinal (GI) es una afección médica que afecta el sistema digestivo, que es responsable de descomponer los alimentos y absorber los nutrientes en el cuerpo. Las enfermedades gastrointestinales pueden variar de leves a graves y pueden afectar a cualquier parte del tracto digestivo.

Síntomas de EGI	EGIs más comunes	Causas más comunes de EGI
Dolor abdominal	Síndrome del Cólon Irritable (IBS)	Genética
Hinchazón	Reflujo Gastroesofágico (GERD)	Desórdenes Autoinmunes
Flatulencias	Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD)	Infecciones
Diarrea	Diverticulitis	Dieta
Constipación	Polipos Colónicos y Cáncer	Estilo de vida
Acidez y reflujo	Hemorroides	Medicación
Indigestión	Infecciones Bacterianas y/o Virales	
Nauseas		
Vómitos		
Heces sanguinolentas		
Pérdida de peso		



Impacto generalizado de los trastornos gastrointestinales en la salud humana.

Incidencia: 4,7 millones de nuevos casos. Este número incluye enfermedad inflamatoria intestinal (EII), infecciones por *H. pylori* e infecciones por *C. difficile*.

Prevalencia: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia mundial estimada de enfermedades gastrointestinales (GI) en 2022 fue de 1.500 millones de casos. Esto significa que aproximadamente 1 de cada 5 personas en todo el mundo desarrolló una enfermedad gastrointestinal en 2022.

Distribución: En todo el mundo, pero más común en los países desarrollados

Factores: Genética, medio ambiente, dieta

Impacto social

- Reducción de la calidad de vida

Estigma y discriminación

Mayor riesgo de problemas de salud mental

IMPACTO ECONÓMICO DE LAS EGIs

- **Costes directos sanitarios:** Las EGIs constituyen una de las principales causas de los costos de atención médica.

En los Estados Unidos, por ejemplo, las enfermedades gastrointestinales representaron **\$ 176 mil millones en costos directos de atención médica en 2018**. Estos costos incluyen el costo de la hospitalización, los medicamentos y las visitas al médico.

- **Costes sanitarios indirectos:** Las enfermedades gastrointestinales también causan costos indirectos de atención médica, como la pérdida de productividad debido al ausentismo.

En los Estados Unidos, la **pérdida de productividad** debido a enfermedades gastrointestinales se estima en **\$ 60 mil millones por año**.

- **Costo de la discapacidad:** Las enfermedades gastrointestinales son una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo.

En 2019, las enfermedades gastrointestinales representaron **el 19% de todos los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)** perdidos en todo el mundo. Los AVAD son una medida de la carga de morbilidad que tiene en cuenta tanto los años de vida perdidos por muerte prematura como los años de vida vividos con discapacidad.

Sources

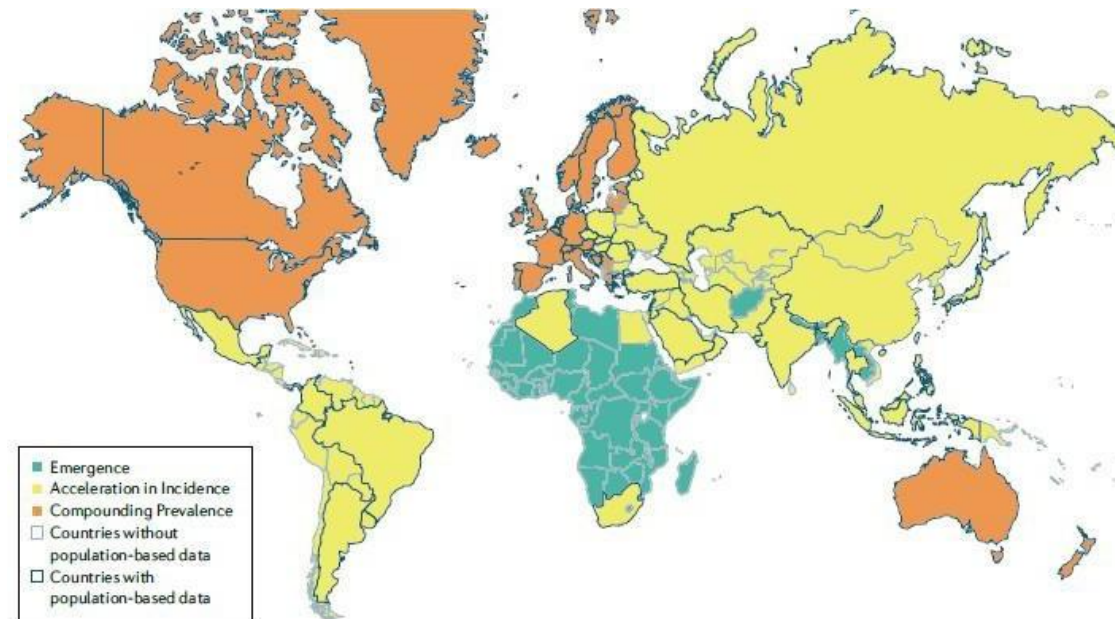
World Health Organization (WHO)
International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders (IFFGD)

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

- **Incidencia:** 20-250 por cada 100.000 personas
- **Prevalencia:** De 2 a 5 millones de personas
- **Distribución:** En todo el mundo, pero más común en los países desarrollados
- **Factores:** Genética, medio ambiente, dieta

Síndrome del intestino irritable (SII)

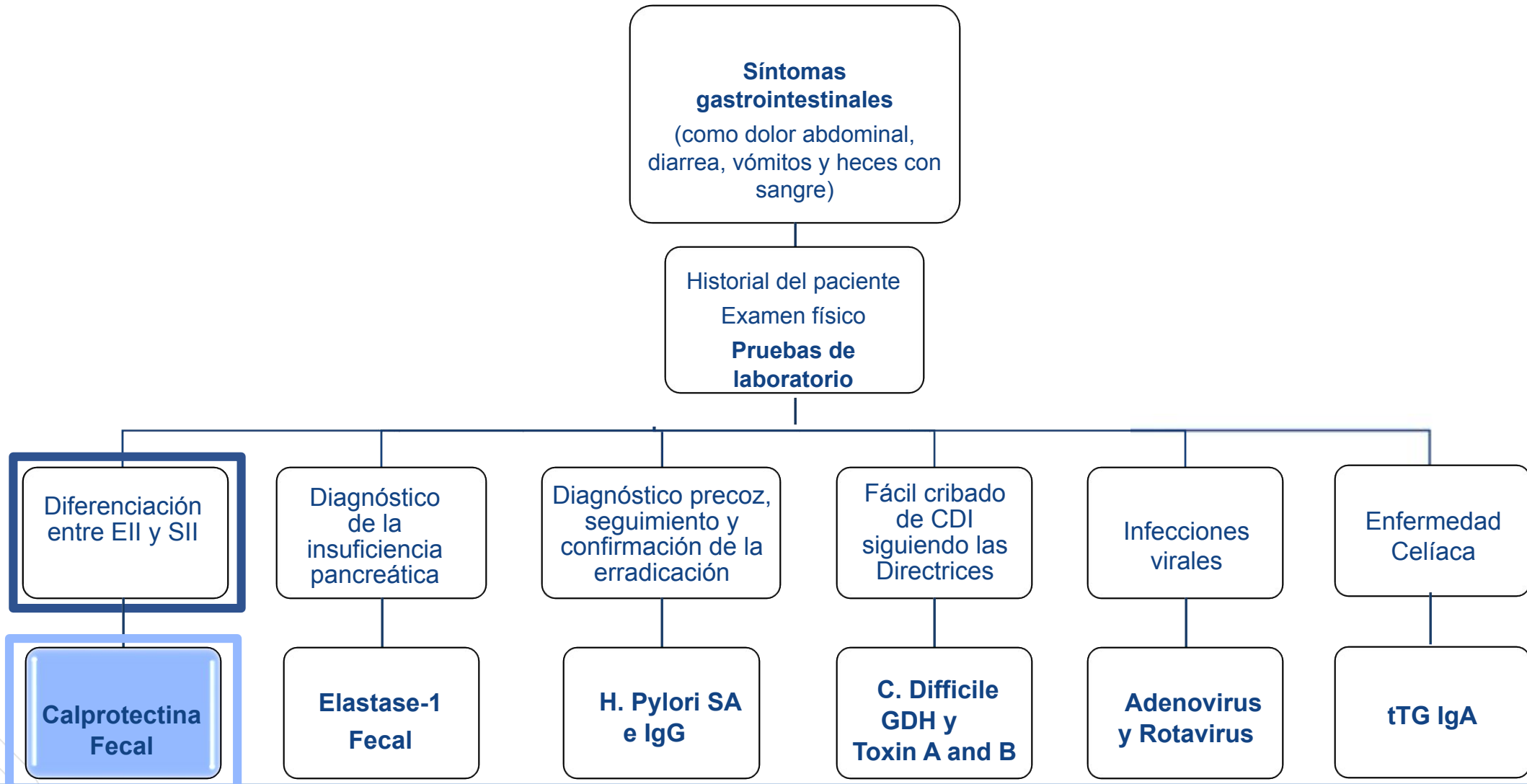
- **Incidencia:** 50-70% de la población mundial
- **Prevalencia:** 5-10% de la población mundial
- **Distribución:** En todo el mundo, pero más común en los países en desarrollo
- **Factores:** Alimentos y agua contaminados, saneamiento deficiente



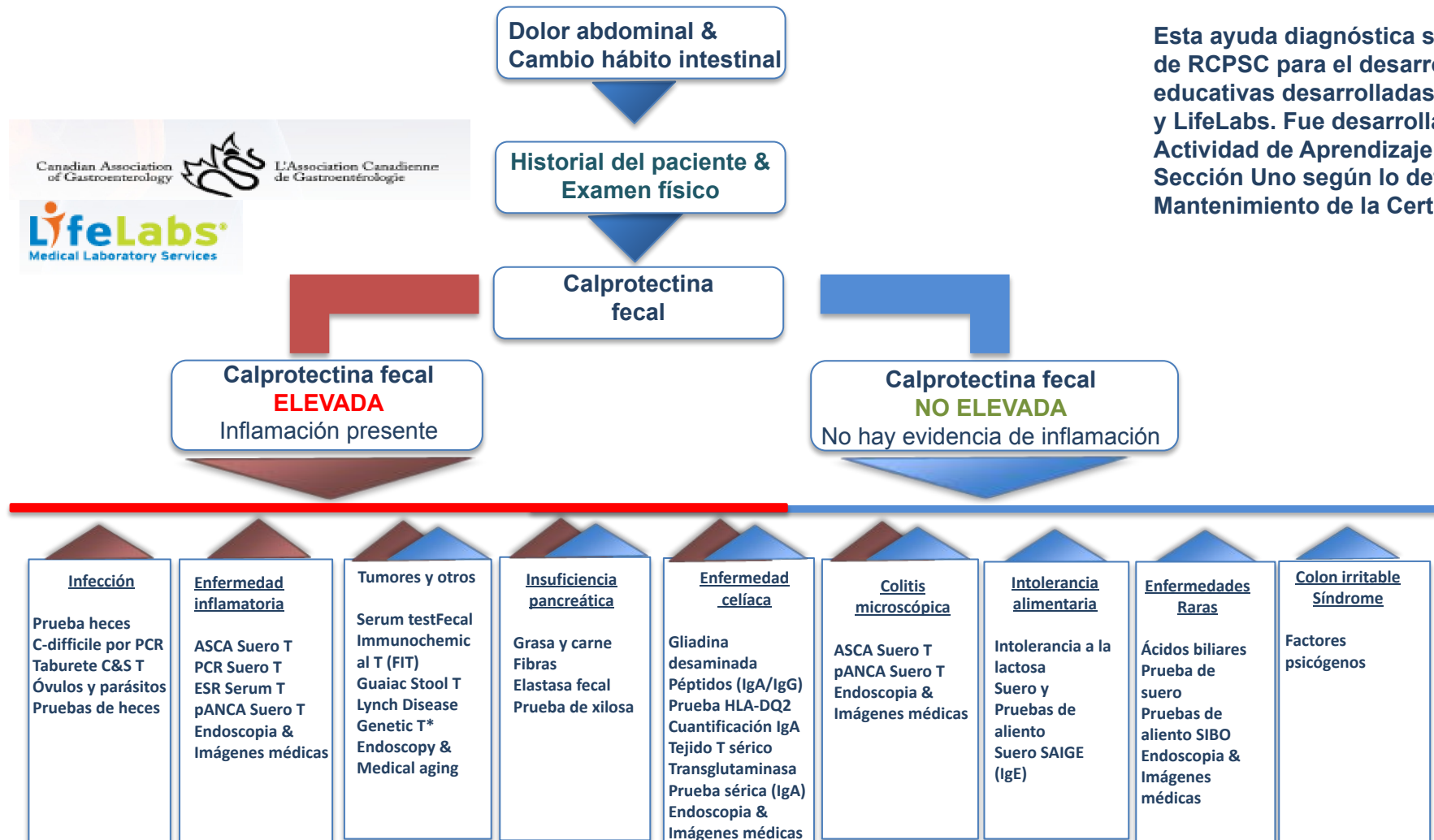
Fuentes

World Health Organization (WHO)

Image: Kaplan, G.G., Windsor, J.W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18, 56–66 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x>



FLUJO DE DIAGNÓSTICO GASTROINTESTINAL

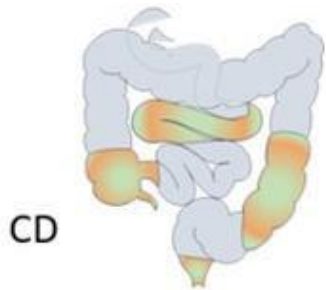


Esta ayuda diagnóstica se produjo bajo las directrices de RCPSC para el desarrollo de actividades educativas desarrolladas conjuntamente entre el CAG y LifeLabs. Fue desarrollado como parte de una Actividad de Aprendizaje Grupal Acreditada de la Sección Uno según lo definido por el programa de Mantenimiento de la Certificación del RCPSC.

Biomarcador para la diferenciación entre EII y SII

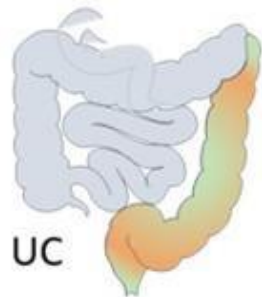
La calprotectina es una proteína que es liberada por los neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) durante el proceso de inflamación. La dosis de calprotectina ayuda a diferenciar las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) del síndrome del intestino irritable (SII).

La EII incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU):



Enfermedad de Crohn (EC):

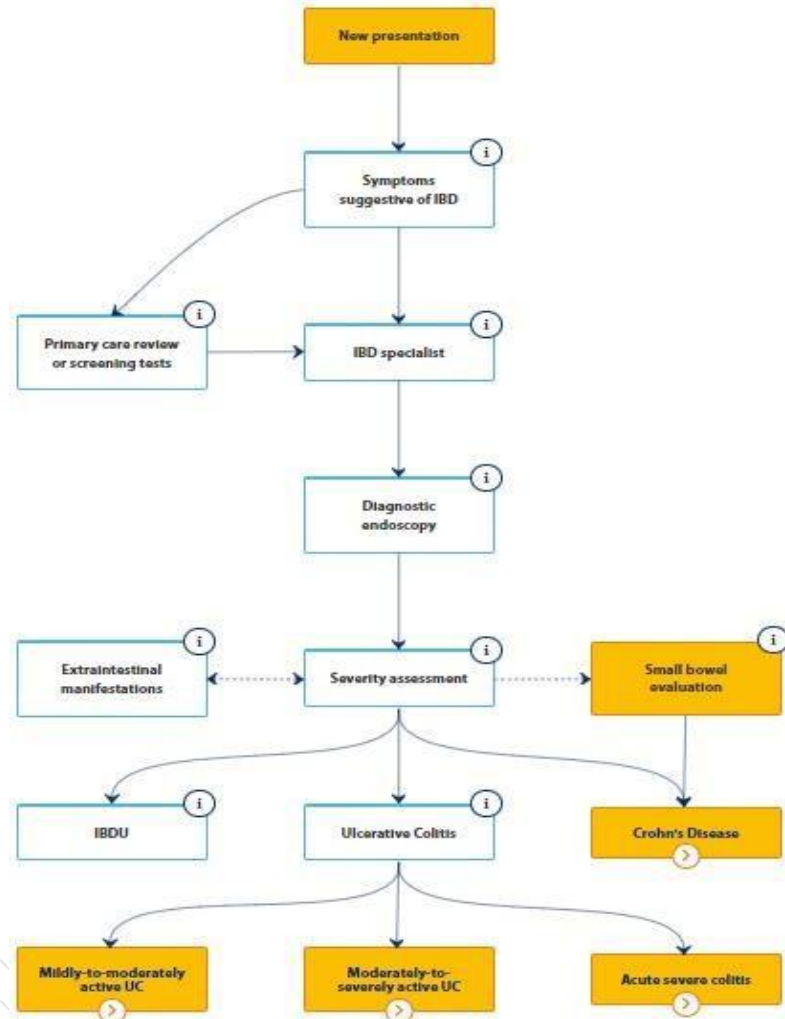
Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), caracterizada por una activación inmunitaria crónica o recurrente en el tracto gastrointestinal. La respuesta inmunitaria continua, que se desencadena contra el intestino, a su vez provoca una fuerte inflamación. Puede afectar a cualquier parte del tracto (lesiones salteadas).



Colitis ulcerosa (CU)

Enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que afectan a las secciones intestinales del recto y el colon y se presentan con fases de actividad alternadas con fases de remisión completa. Esta inflamación, en concreto, afecta a la superficie más interna de la pared intestinal y la hace frágil y ulcerada.

FLUJO DIAGNÓSTICO DE EII.



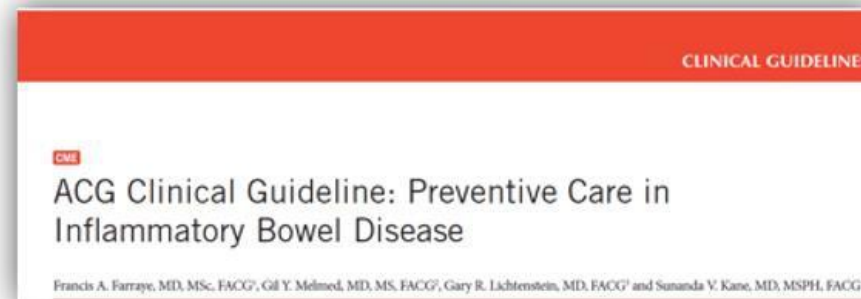
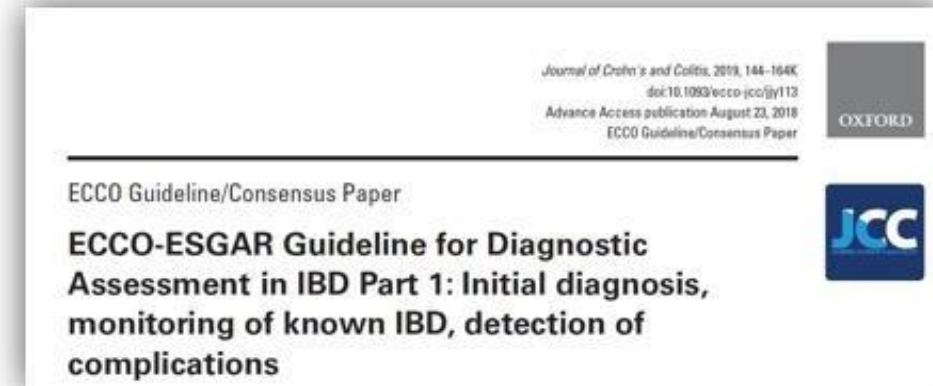
Primary care review or screening tests

ECCO statement 3D (UC 2017)

Further information

- Medical history and examination
- Exclude infection (stool culture) if symptoms <1 week
- Confirm presence of inflammation (serum CRP, faecal calprotectin)
- Consider need to exclude malignancy, especially in elderly

- **La calprotectina se cita como una prueba de primera línea para monitorear la actividad de la enfermedad** en las guías americanas y europeas para el manejo de la enfermedad de Crohn.
- Las guías americanas para el manejo de la enfermedad de Crohn, publicadas por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) en 2021 y las guías europeas para el manejo de la enfermedad de Crohn, publicadas por la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) en 2022, recomiendan el uso de calprotectina fecal para:
 - Monitorización de la actividad de la enfermedad en pacientes sintomáticos con enfermedad de Crohn
 - Reducción de la frecuencia de las exploraciones endoscópicas
 - Guiar los ajustes del tratamiento



INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE CALPROTECTINA



- NO existe un estándar internacional para la calprotectina, por lo que la interpretación de los resultados de la calprotectina requiere considerar varios factores.
- **Revista Europea de Gastroenterología y Hepatología (2021):** Esta fuente proporciona las recomendaciones de la Guía ECCO-ESGAR para la evaluación diagnóstica de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Resalta los valores de corte para FC para **Diagnóstico:**
 - FC < 50 µg/g** sugiere que la EII es menos probable
 - FC ≥ 50 µg/g** apoya el diagnóstico de EII con síntomas sugestivos y endoscopia negativa.
 - FC 50-150 µg/g** Sugerir enfermedad moderadamente activa
 - FC ≥ 150 µg/g** confirman una enfermedad muy activa.

Recordar:

Los valores de corte pueden variar ligeramente de un laboratorio a otro.

La interpretación de la FC necesita contexto de los síntomas, los exámenes físicos, las endoscopias y otras pruebas de

RESULTADOS DE CALPROTECTINA Y LA REDUCCIÓN DE COLONOSCOPIAS

Es conocido que el uso de calprotectina como método de screening para Enfermedad Inflamatoria Intestinal va a ayudar al correcto cribado de pacientes susceptibles de derivar a colonoscopia.

El poder disponer de una técnica para medir la calprotectina con una alto Valor Predictivo Negativo (VPN) va a suponer un ahorro extra al ya obtenido por la realización de esta prueba de forma rutinaria en los laboratorios clínicos.

Si tenemos en cuenta el poster presentado al ECCO 2016 por el laboratorio NordLab/Synlab en el cual se compara el ELISA líder en el mercado con el kit Liaison® Calprotectin; se observa que el kit Liaison tiene un VPN superior al competidor (93,3 vs 85,7%).

		Disease state (colonoscopy)			
		Positive (n=24)	Negative (n=38)		
Elisa	Elisa positive	19	8	Elisa positive predictive value 70.4%	
	Elisa negative	5	30	Elisa negative predictive value 85.7%	
		Elisa sensitivity 79.2%	Elisa false positive rate 21.1%	Elisa positive likelihood ratio-Elisa 3.8	
		False negative rate 20.8%	Elisa specificity 79.2%	Elisa negative likelihood ratio 0.25	
Liaison	Liaison positive	22	10	Liaison positive predictive value 68.8%	
	Liaison negative	2	28	Liaison negative predictive value 93.3%	
		Liaison sensitivity 91.7%	Liaison false positive rate 26.3%	Liaison positive likelihood ratio 4.4	
		Liaison false negative rate 8.3%	Liaison specificity 73.7%	Liaison negative likelihood ratio 0.11	
				Elisa diagnostics odds ratio 14.8	
				Liaison diagnostics odds ratio 38.5	

Esto supone que a un 7,6% de los pacientes diagnosticados como positivos por el ELISA se les ha realizado una endoscopia que no procedía.

EJEMPLO ESTUDIO DE RENTABILIDAD – REINO UNIDO

La organización de los sistemas de salud públicos no siempre permite calcular con precisión el ahorro en coste que supondría un VPN optimizado en CLIA vs ELISA. Pero sí se ha calculado en otros países donde tienen un Sistema de Salud en el que los pacientes tienen tarifadas las diferentes pruebas diagnósticas, como es en Reino Unido.

Considerando el precio “Best Practice Tariff 2016/2017” en una **población de 1.000 pacientes**, y teniendo en cuenta que un 7,6% de las colonoscopias no se realizaría por el superior VPN; el uso del kit Liaison® Calprotectin para el screening de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, conllevaría un ahorro en costes **superior a £30.000**.

HRG Code	HRG Name	Level 1 Best practice tariff	Level 2 Intermed level tariff	Level 3 Non-best practice tariff
FZ24C	Major therapeutic endoscopic	£582	£568	£554
FZ51Z	Diagnostic colonoscopy 19 years and over	£441	£430	£420
FZ52Z	Diagnostic colonoscopy with biopsy 19 years and over	£474	£461	£449

76 pacientes:

x tarifa mínima £420 = £31.920


x tarifa máxima £582 = £44.232

DESEMPEÑO EN PANELES DE CALIDAD EXTERNOS

UKNEQAS (REINO UNIDO):

Este control externo está disponible únicamente en Reino Unido. Durante el 2017, se realizó un estudio piloto donde incorporaban como valor añadido, la contaminación de las heces sintéticas a estudio con una concentración fija de calprotectina. Con esto, no sólo se evalúa la precisión, sino también, la exactitud de las diferentes metodologías.

Cómo se puede observar, el ensayo Liaison Calprotectin es el que muestra el valor más cercano al target establecido en la prueba; demostrando una **gran exactitud**, así como, una muy **buena precisión** entre los diferentes laboratorios participantes.

 Birmingham Quality	UK NEQAS for Faecal Markers of Inflammation	
	Distribution : 162	Date : 12-Nov-2017
	Analyte : Calprotectin (ug/g)	

Specimens 162B and 162C were prepared using an artificial stool matrix to which exogenous calprotectin has been added at concentrations of approximately 120 ug/g and 240 ug/g respectively. As there are differences in how each method 'sees' the added calprotectin, we have excluded all three specimens from the calculation of the rolling time window statistics (B and C scores).

Specimen : 162B					Specimen : 162C				
	n	Mean	SD	CV(%)		n	Mean	SD	CV(%)
All methods [ALTM]	89	144	73	50.6	All methods [ALTM]	87	271	151	55.6
ELISA	77	130	62	47.3	ELISA	75	246	136	55.0
Accusay [2AY]	5	47.7	10.9	23.0	Accusay [2AY]	4	68.0		
Buhlmann [2BU]	26	160	43	27.2	Buhlmann [2BU]	24	295	118	39.9
Diasorin [2IN]	5	125	6	4.8	Diasorin [2IN]	5	273	91	33.3
Immundiagnostik (K6927)	6	34.3	8.3	24.1	Immundiagnostik (K6927)	7	55.6	14.9	26.7
Orgentec Alegria [2OC1]	5	116	62	53.3	Orgentec Alegria [2OC1]	5	424	262	61.9
Thermo EliA Calpro 2 [2KO2]	15	104	47	45.5	Thermo EliA Calpro 2 [2KO2]	15	201	94	46.8
Thermo EliA [2KO]	10	184	32	17.1	Thermo EliA [2KO]	10	346	60	17.4
Immuno turbidimetric	8	269	66	24.5	Immuno turbidimetric	8	471	160	34.0
Buhlmann fCAL turbo [4BU]	8	269	66	24.5	Buhlmann fCAL turbo [4BU]	8	471	160	34.0
non-numeric results	3				non-numeric results	5			

DESEMPEÑO EN PANELES DE CALIDAD EXTERNOS

INSTAND (ALEMANIA):

Cómo se puede observar, el ensayo Liaison Calprotectin es el que muestra menor dispersión en los datos de los laboratorios participantes, demostrando así, una **alta precisión** tanto en la metodología (quimioluminiscencia), como en el método de extracción (dispositivo).

Calprotectin mg/kg

EQA-test / split	Samples	Target Value	Target Range	Mean	Cv	N	Success Rate (%)	Total Rate (%)
RT 2019 2 - March								
R-BIOPHARM	21	0.00	0.00- 50.00	19.50		31	100.00	83.90
	22	124.00	68.20- 180.00	118.00	34.4	31	83.90	
BOHLMANN	21	0.00	0.00- 50.00	24.00	61.4	45	100.00	93.30
	22	158.00	86.90- 229.00	153.00	23.2	45	93.30	
DIASORIN	21	0.00	0.00- 50.00	5.00		52	100.00	94.20
	22	66.80	36.70- 96.90	66.30	22.5	52	94.20	
IMMUNDIAGNOSTIK	21	0.00	0.00- 50.00	7.60	68.1	34	100.00	82.40
	22	98.20	54.00- 142.00	99.10	27.6	34	82.40	
THERMO/PHADIA	21	0.00	0.00- 50.00	6.00	38.6	31	100.00	64.50
	22	62.70	34.50- 90.90	62.00	45.9	31	64.50	
ORGENTEC	21	5.53	3.04- 8.02	5.75	14.8	6	100.00	83.30
	22	51.50	28.30- 74.70	54.90	27.4	6	83.30	
EUROSPITAL	21	0.00	0.00- 50.00	15.80	87.6	12	100.00	66.70
	22	77.80	42.80- 113.00	77.50	52.8	12	66.70	
andere	21	0.00	0.00- 50.00	8.30	86.5	19	89.50	68.40
	22	106.00	58.30- 154.00	101.00	41.9	19	73.70	

DESEMPEÑO EN PANELES DE CALIDAD EXTERNOS

MQ (SUIZA):

Control externo recientemente incorporado al mercado. En él se incluye, como valor añadido, la contaminación de las heces sintéticas a estudio con una concentración fija de calprotectina (valor target). Con esto, no sólo se evalúa la precisión, sino también, la exactitud de las diferentes metodologías.

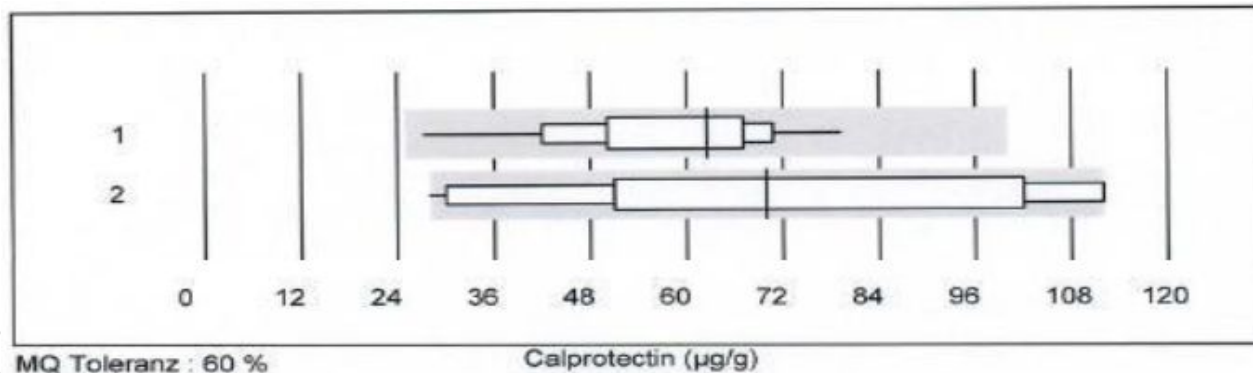
Resultados de Enero 2018

Kommentar K29

Die Probe K29 konnte neu wie flüssiger Stuhl behandelt werden, der wässrigen Probe wurde 60 µg/g exogenes Calprotectin zugefügt.

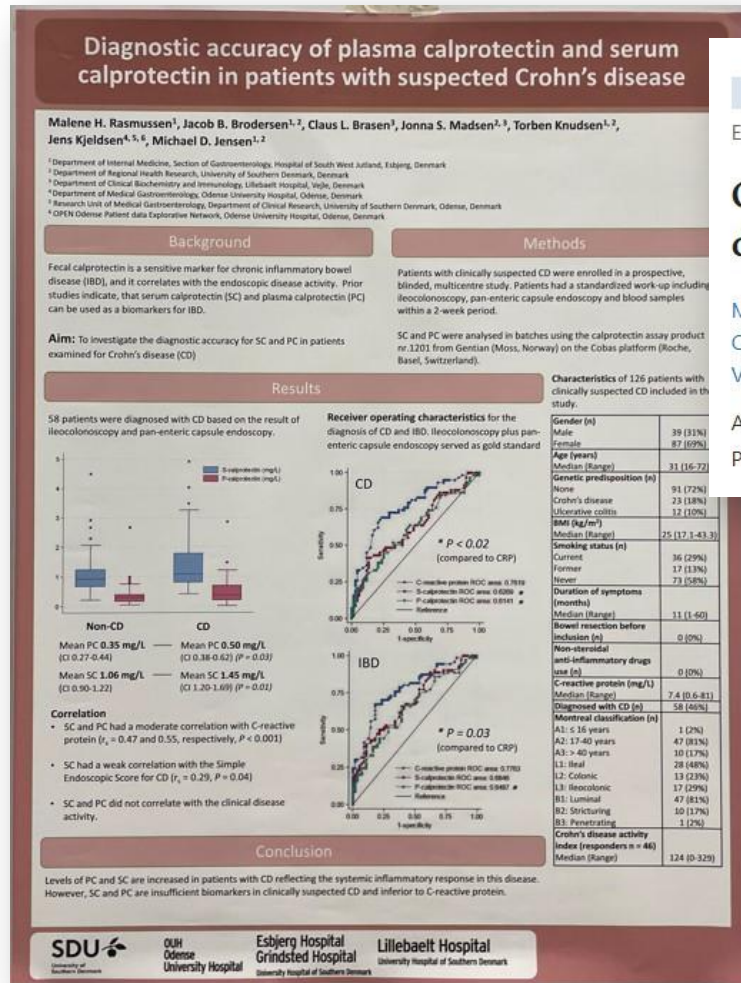
La muestra K29 debe ser tratada como heces líquidas. A la muestra se le ha añadido 60 µg/g de calprotectina exógena.

Nr. Methode	n total	% Éxito	% Fallo	% Otros	Media	CV %
	Total	% Erfüllt	% ungen.	% Ausr	Zielwert	VK% Typ
1 Liaison	19	100.0	0.0	0.0	63	21.0 a
2 Bühlmann	20	75.0	15.0	10.0	70	39.3 a



El 100% de los laboratorios participantes con Liaison® Calprotectin pasaron correctamente el control externo mostrando además el **mejor coeficiente de variación.**

CALPROTECTINA EN SUERO - ¿ES ÚTIL?



Review > Autoimmun Rev. 2023 May;22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.

Epub 2023 Feb 11.

Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases

Mariangela Manfredi¹, Lieve Van Hoovels², Maurizio Benucci³, Riccardo De Luca⁴, Carmela Coccia⁴, Pamela Bernardini⁴, Edda Russo⁴, Amedeo Amedei⁴, Serena Guiducci⁴, Valentina Grossi¹, Xavier Bossuyt⁵, Carlo Perricone⁶, Maria Infantino⁷

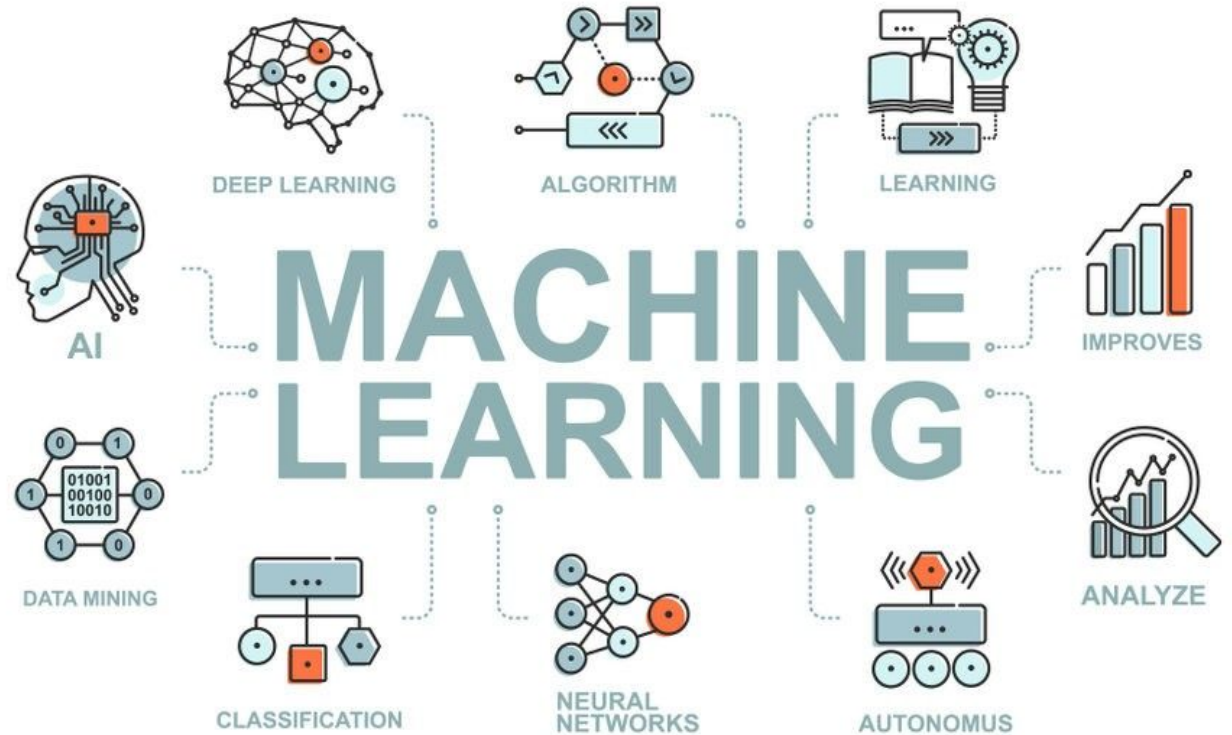
Affiliations + expand

PMID: 36781037 DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103295

- La aplicación de Calprotectin en suero es para enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide.
- No existe evidencia científica sobre el papel de la calprotectina sérica en el diagnóstico diferencial de la EII.

EL FUTURO DE LAS PRUEBAS DE CALPROTECTINA

ESTAMOS DESARROLLANDO UN SALTO CUÁNTICO EN LA DETERMINACION DE CALPROTECTINA FECAL Y SU UTILIDAD CLÍNICA





GRACIAS