

**MANLAB<sup>®</sup>**

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

## Calprotectina fecal: un nuevo marcador en gastroenterología

 9 min.

Para realizar el diagnóstico y la severidad de ciertas enfermedades inflamatorias intestinales es necesario un abordaje invasivo, por esto la necesidad de encontrar un marcador que pueda evaluarse mediante una prueba no invasiva, objetiva y reproducible que permita detectar este tipo de patologías. En el siguiente trabajo la sección de Diagnóstico Bioquímico y Genómico del Área de Inmunoserología y Autoinmunidad de Laboratorios MANLAB nos presenta un nuevo marcador en gastroenterología llamado calprotectina. Este marcador en combinación con otras pruebas demostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 70% en grupos de riesgo.



Chavez Vanesa P<sup>1</sup>;  
Nuñez Taquia<sup>2</sup>,  
Guillermo G.



**MANLAB**  
**Diagnóstico Bioquímico y Genómico**  
Área Inmunoserología y Autoinmunidad

<sup>1</sup>Bioquímica.  
vanesa.chavez@manlab.com.ar

<sup>2</sup>Bioquímico, Doctor de la UBA.  
guillermo.nunez@manlab.com.ar



En la actualidad, para llegar al diagnóstico de ciertas enfermedades inflamatorias intestinales y establecer la severidad del cuadro, es necesario un abordaje invasivo para el paciente mediante colonoscopia, radiografía con medio de contraste, etc. Un gran porcentaje de pacientes pediátricos deben someterse a tales estudios, y sumado al hecho de que es difícil armonizar los resultados clínicos, endoscópicos e histológicos, es necesario contar con un marcador que pueda evaluarse mediante una prueba no invasiva, objetiva y reproducible con el fin de detectar este tipo de patologías.

Se sabe que existen determinadas moléculas que son excretadas en materia fecal y que reflejan los procesos que tienen lugar en la luz y en la mucosa intestinal. Sin embargo, se demostró que estas moléculas son altamente inestables, hecho que dificulta su aplicación en la clínica. (1) Por estos motivos, en los últimos años se intentó buscar marcadores cuya detección fuera fiable, sencilla y reproducible y que permitieran detectar a los pacientes que padecen una enfermedad funcional y orgánica y, con ello, seleccionar a los que deben someterse a exploraciones complementarias invasivas y costosas. La presencia de múltiples proteínas y enzimas liberadas por los granulocitos neutrófilos durante el proceso inflamatorio constituyó un punto de partida para evaluar estos procesos. En la década del 70, se descubrió una proteína localizada en la fracción citosólica de los neutrófilos humanos que

fue luego purificada y caracterizada en 1993 por el grupo de Oslo. A esta proteína se la denominó calprotectina, un heterodímero de 36,5 KD constituido por tres subunidades unidas por enlaces no covalentes. (2)

La calprotectina se encuentra mayoritariamente en las células del epitelio escamoso, en los neutrófilos y los macrófagos. En este último tipo celular, la calprotectina constituye el 60% del citosol y se demostró que su presencia está asociada a procesos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos tanto en plasma como en otros fluidos corporales tales como el líquido sinovial, la saliva, el líquido cefalorraquídeo, la orina y las heces, presentándose en este último hasta 6 veces más concentrada que en el resto de los fluidos. Se sugiere que la llegada de los granulocitos a los tejidos como respuesta a los mecanismos inflamatorios sería la causa de este aumento de calprotectina, la que a su vez, por un mecanismo de retroalimentación positiva, perpetuaría el proceso inflamatorio. La calprotectina tiene la capacidad de inhibir enzimas que emplean zinc como cofactor y que son necesarias para la liberación de citoquinas proinflamatorias y para el crecimiento invasivo de tumores. Debido a estas razones, se le otorgó un papel importante en la regulación de la inflamación y los procesos neoplásicos.

La calprotectina tiene propiedades bacteriostáticas y fungistáticas, no se secreta activamente a partir de los neutrófilos, pero se libera luego de la muerte o disrupción celular induciendo apoptosis en otras células.

Las primeras determinaciones de calprotectina fecal se utilizaron para detectar enfermedades del tracto digestivo alto (esófago, estómago y duodeno), en donde pudo comprobarse una elevación, aunque no significativa, de los niveles de este marcador. Sin embargo, en el caso de la enfermedad orgánica intestinal, los resultados obtenidos fueron alentadores. (3)

#### La calprotectina en enfermedad inflamatoria intestinal

El valor de la detección de esta proteína radica en la posibilidad de seleccionar pacientes con dolor abdominal y diarrea que deberían someterse a la colonoscopia. Ante síntomas y/o signos de alarma, como hemorragia, fiebre y/o pérdida de peso, la exploración endoscópica es la técnica de elección. Sin embargo, la mayoría de las veces, los pacientes presentan sintomatología crónica e insidiosa en ausencia de manifestaciones claras de enfermedad orgánica. En estos casos es importante contar con herramientas para

seleccionar los pacientes que deberían someterse a una colonoscopia. En los últimos tiempos se han estudiado diferentes parámetros fecales, tales como los productos de degradación leucocitarios (elastasa, mieloperoxidasa, etc.), cuyos valores pueden aumentar en casos de inflamación intestinal (4); sin embargo, la mayoría de ellos tienen muy poca estabilidad y resistencia a las enzimas proteolíticas de las heces, lo que dificulta su detección. (5, 6) La calprotectina, por el contrario, reúne las siguientes ventajas:

Es estable: su alta afinidad por el calcio la hace resistente al ataque de las enzimas proteolíticas, permaneciendo casi sin modificaciones hasta 7 días a temperatura ambiente. El alto contenido de calcio de la materia fecal contribuye a esta estabilidad inusual. (7,8)

Es de fácil medición: una simple prueba de enzoinmunoensayo permite su rápida cuantificación en

pequeñas cantidades de heces (5-10g),

Es reproducible: esta característica la convierte en un buen marcador fecal para detectar enfermedad orgánica intestinal. (9,10)

La mayor parte de los estudios llevados a cabo para determinar la utilidad de la calprotectina fecal en el diagnóstico diferencial de patologías inflamatorias y no inflamatorias del tubo digestivo están enfocados en la detección de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). (11,12) Se demostró que los pacientes con colitis ulcerosa presentan valores más altos de calprotectina fecal que aquellos con enfermedad de Crohn (12,13,14), donde se observó además una alta correlación entre los valores de calprotectina fecal y el índice de actividad endoscópica e histológica. (13,14,15) Este último dato permite contar con una prueba objetiva, sencilla y no invasiva de utilidad para valorar la actividad de la enfermedad. Se demostró además que los niveles de calprotectina en una muestra

## **BD Vacutainer®** Líder en Soluciones Preanalíticas

Las jeringas **BD A-Line**, para la toma de muestra de sangre arterial, se encuentran prellenadas con heparina de litio balanceada con calcio, garantizando la calidad de la muestra y evitando la formación de coágulos.

Para contactarse, llámenos al  
**0800-444-55BD (23)** o escribanos  
a: [vacutainer@bd.com](mailto:vacutainer@bd.com)



de heces única se correlacionan con la excreción fecal de leucocitos marcados, que es la técnica de referencia para determinar actividad inflamatoria intestinal. Esta técnica de referencia no solo tiene la desventaja de ser una técnica que utiliza radioactividad sino que además requiere 4 muestras de heces recolectadas durante días consecutivos para poder realizar una correcta interpretación de los resultados. (13) Estos datos indican que la calprotectina fecal podría ser una herramienta útil en el diagnóstico de la EII, permitiendo la valoración de la actividad de la enfermedad y la gravedad de las crisis, así como también realizar el seguimiento de los pacientes con tratamientos específicos.

### Aplicación en carcinoma colorrectal (CCR)

Se sabe que la calprotectina no es producida directamente por las células del carcinoma colorrectal: sin embargo, el 90% de pacientes con CCR tienen altos niveles de este marcador. No se conoce con exactitud el mecanismo primario de este aumento, pero se sabe que el fenómeno neoplásico genera una respuesta inflamatoria local que incrementa la migración de neutrófilos y macrófagos activados a la periferia tumoral. (16,17) En este sentido, en varios estudios se demostró que la calprotectina fecal tiene una sensibilidad dos veces mayor que la prueba de sangre oculta en materia fecal (SOMF) debido a que el sangrado puede ser intermitente. La detección de SOMF tiene, además, la desventaja del requerimiento de realización de dieta previa en esta última prueba. (18)

La concentración de calprotectina no brinda información con respecto a la localización, el estadio, el tamaño del tumor o el grado de diferenciación histológica. La combinación de la prueba de calprotectina fecal y la detección de SOMF para realizar el tamizaje del carcinoma colorrectal y pólipos adenomatosos demostrados por colonoscopia demostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 70% cuando se utilizan ambos marcadores en grupos de riesgo. (19,20)

En resumen, la calprotectina es una

proteína extremadamente estable durante varios días en materia fecal, cuyos niveles son de fácil medición, Estas características la transforman en una determinación rápida, objetiva y no invasiva que ayuda al gastroenterólogo para detectar ciertas patologías intestinales de origen orgánico. Una vez diagnosticada la EII, esta prueba permite evaluar el grado de inflamación, monitorear el tratamiento y predecir recidivas.

Además, debido a que tiene mayor sensibilidad que la prueba de SOMF, la determinación de calprotectina puede utilizarse como prueba de tamizaje en el CCR en la población de riesgo. La detección de calprotectina es, además, independiente de la dieta. Con esta incorporación MANLAB sigue mostrando su mirada comprometida, sostenida e innovadora que los avances tecnológicos y científico del siglo XXI pone a nuestra disposición.



### Referencias

- Bunn S, Bisset M, Golden B. "Faecal calprotectin non-invasive marker of gastrointestinal inflammation and neoplasia" Clinical laboratory International October 2003 pag 22.
- Fagerhol MK, Anderson KB, Naess-Andresen CF, Brandtzaeg P, Dale I. "Calprotectin (the LI leucocyte protein)". Eur J Biochem.1983; 134: 1-6.
- Summerton CB, Longlands MG, Wiener K; Shreve Dr." Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract". Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002; 14: 823-5.
- Poollis A, Foster R, Northfield C, Mendal MA. Review: "Faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease". Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 675-81.
- Andus T, Gross V, Caesar I, Krumm D, Hosp J, Gerok W, et al. "PMN –elastasa in the assessment of patient with inflammatory bowel disease" Scan J Gastroenterol. 1986; 21: 598-604.
- Sugi K, Saitoh O, Hirata I, Katsu K. " Faecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins". Am J Gastroenterol. 1996; 91: 927-34.
- Sydora M, Sydora B, Fedorak R." Validation of a point-of-care desk top device to quantitate faecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome". Journal of Chron's and Colitis. 2012; 6:207-14.
- Judd T, Day A, Lemberg D, Turner D, Leach T. "Update of faecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease." J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26:1493-9.
- Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. "Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in faeces. A methodologic study." Scand J Gastroenterol. 1992; 27: 793-8.
- Jhone B, Krnberg O, Ton HI, Kristinsson J, Fuglerud P. "A new faecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous methods". Scan J Gastroenterol. 2001; 36: 291-6.
- 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. Gastroenterol. 2002; 123: 450-60.
- Costa F, Mumolo M, Bellini MR, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. "Role of calprotectin as a non-invasive marker of intestinal inflammation". Dig Liver Dis. 2003; 35: 642-7.
- Tibble J, Teathon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. "A simple method for assessing intestinal inflammatory in Chron's disease". Gut. 2004; 47: 506-13.
- Wassell J, Dolwani S, Metzner M, Losty H, Hawthorne A."Faecal calprotectin: a new marker for Chron's disease?". Ann Clin Biochem. 2004; 41: 230-2.
- Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne B. " Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimatio in prediction of abnormal small bowel radiology". Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 615-21.
- Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK. "Faecal calprotectin: a novel test for de diagnosis of colorectal cancer?" Scan J Gastroenterol. 1993; 28: 1073-6.
- Kristinsson J, Roseth A, Fagerhol M, Aadland E, Schjonsby H, Borner O, et al. " Faecal calprotectin concentration in patients with colorectal carcinoma". Dis Colon Rectum. 1998; 41: 316-21.
- Hoffg, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. "Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT)". Gut. 2004; 53: 1329-33.
- Kronborg O, Ugstad M, Fuglerud P, Jhone B, Hardcastle J, Scholefield JH; et al. " Faecal calprotectin in a high risk population for colorectal neoplasia" Gut.2006; 46: 795-800.
- Tibble J, et al. " Faecal calprotectin and faecal occult blood test in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma" Gut. 2001; 49: 402-408.