

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE
CALPROTECTINA FECAL Y
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
EN NIÑOS MEXICANOS CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. María José Mier Prado

TUTOR :

Dr. Rodrigo Vázquez Frías



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México


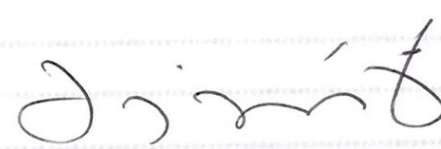


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE		
HOJA DE FIRMAS		2
INDICE		3
DEDICATORIA		5
RESUMEN		6
MARGO TEÓRICO		8
Enfermedad Inflamatoria Intestinal		8
Calprotectina fecal	Dr. Sarbelio Moreno Espinosa	18
ANTECEDENTES	Director de Enseñanza y Desarrollo Académico	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Hospital Infantil de México Federico Gómez	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN		23
JUSTIFICACIÓN		23
HIPÓTESIS		24
OBJETIVOS		24
Objetivo General		24
Objetivos específicos		25
METODOLOGÍA		25
Diseño de estudio	Dr. Rodrigo Vázquez Frías	25
Población de estudio	Tutor de Tesis	25
Selección de muestra	Maestro en Ciencias Médicas	25
Tamaño de muestra	Adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica	25
Criterios de Selección	Hospital Infantil de México Federico Gómez	26
Criterios de inclusión		26
Criterios de exclusión		26
Criterios de eliminación		26
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES		28
Descripción general del estudio		31
Análisis estadístico		31
RESULTADOS		33
DISCUSIÓN		36

ÍNDICE

HOJA DE FIRMAS	2
ÍNDICE	3
DEDICATORIA	5
RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	8
Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	8
Calprotectina fecal.....	16
ANTECEDENTES	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS	24
Objetivo General.....	24
Objetivos específicos.....	25
METODOLOGÍA	25
Diseño de estudio.....	25
Población de estudio.....	25
Selección de muestra.....	25
Tamaño de muestra.....	25
Criterios de Selección.....	26
Criterios de inclusión.....	26
Criterios de exclusión.....	26
Criterios de eliminación.....	26
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	26
Descripción general del estudio.....	31
Análisis estadístico.....	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	35

CONCLUSIÓN.....	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	40
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	40
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	40
CRONOGRAMA.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42

DEDICATORIA

A mi mamá, por ser el mejor ejemplo de amor, por siempre impulsarme a lograr mis metas y sueños, por estar junto a mí en cada paso que doy.

A mi papá, porque gracias a tu ejemplo de responsabilidad, trabajo y honradez, has sido el mejor maestro durante mi vida profesional.

A mis hermanos Sofía, Jesús, Amparo y Elisa, por ser mi fortaleza y mi motor más grande para seguir superandome.

A Diego, por tu apoyo incondicional, por estar orgulloso de mí e impulsarme cuando creía que ya no podía mas.

A Rodrigo, por confiar en mí al aceptar ser mi tutor de tesis, gracias por ayudarme y guiarme para lograr este trabajo.

RESUMEN

Título: Correlación entre niveles de calprotectina fecal y actividad de la enfermedad en niños mexicanos con enfermedad inflamatoria intestinal.

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un padecimiento crónico inflamatorio del tracto gastrointestinal que se caracteriza por tener periodos variables de remisión y exacerbación de la enfermedad. Aproximadamente el 25% de los pacientes con EII debutan dentro de la edad pediátrica. El diagnóstico y seguimiento de la enfermedad debe realizarse de forma integral, con datos clínicos, bioquímicos, imagenológicos y aquellos observados por panendoscopia o colonoscopia e histopatología. La calprotectina fecal (CF) es un biomarcador y un reactante de fase aguda que se encuentra en el citosol de los neutrófilos y sus niveles pueden encontrarse elevados en heces ante inflamación intestinal, convirtiéndola en un biomarcador no invasivo, reproducible y de fácil acceso. Se han hecho ya múltiples estudios en los cuales se ha evidenciado que existe una relación positiva entre los niveles de CF, marcadores séricos inflamatorios y el puntaje obtenido en la valoración clínica (PUCAI), por lo que surge interés en encontrar si en nuestra población, la CF es de utilidad para guiar de forma objetiva el tratamiento de los pacientes con EII.

Objetivo: Establecer si existe correlación entre los niveles de CF, marcadores inflamatorios y la actividad de la enfermedad en niños mexicanos con EII.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrolectivo en el cual se incluyeron pacientes menores de 18 años de ambos sexos atendidos en nuestra institución con diagnóstico de EII a quienes se les haya realizado medición de CF durante el seguimiento. Se realizó una correlación entre los niveles de CF e índices de actividad clínica y marcadores bioquímicos de

inflamación como proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas y albúmina.

Resultados: Se incluyeron 334 mediciones, correspondientes a 26 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. La CF presentó una correlación positiva leve con la actividad de la enfermedad ($r = 0.310$ $p = 0.000$) y una correlación negativa leve con los niveles de albúmina ($r = -0.355$ $p = 0.000$) y hemoglobina ($r = -0.313$ $p = 0.000$). Existió una correlación negativa moderada de albúmina y hemoglobina con el puntaje de PUCAI respectivamente [$r = -0.569$ $p = 0.000$] y ($r = -0.503$ $p = 0.000$) respectivamente]. El valor de PCR presentó una correlación positiva leve con la actividad clínica ($r = 0.285$ $p = 0.000$), pero sin correlación con los niveles de CF ($r = 0.133$ $p = 0.022$). No hay correlación entre valores de VSG con la CF ($r = 0.059$ $p = 0.318$), ni con la actividad clínica ($r = 0.008$ $p = 0.889$).

Conclusión: Los niveles de CF presentan una correlación levemente positiva con la actividad clínica de los pacientes con EII; por sí sola, no parece tener utilidad clínica en el seguimiento de los pacientes con EII. La PCR parece ser mejor marcador de actividad de la enfermedad en comparación de la VSG. Los niveles bajos de hemoglobina y albúmina tienen una mejor correlación tanto con la actividad clínica como con otros marcadores bioquímicos de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un padecimiento crónico inflamatorio del tracto gastrointestinal que se caracteriza por tener periodos variables de remisión y exacerbación de la enfermedad y puede dividirse de forma muy general en tres grupos: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) y la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (EII-NC) (1)(2). Aproximadamente el 25% de los pacientes con EII se presenta dentro de la edad pediátrica, antes de los 20 años. El 4% lo hará antes de los 5 años y el 18% antes de los 10 años, teniendo un pico de presentación durante la adolescencia (3). Se ha observado en los últimos años un incremento en cuanto a incidencia y prevalencia de la enfermedad, en especial en América Latina, donde se observa un incremento acelerado de la incidencia (140.6%) y prevalencia (333.3%). Poco es lo reportado en nuestro país, un estudio realizado recientemente por Yamamoto-Furusho et al. (2020) reportó una prevalencia estimada en el 2015 de 8.1 para mujeres y 8.4 para hombres por cada 100,000 habitantes para EC y 27.7 para mujeres y 26.9 para hombres por cada 100,000 habitantes para CU (4). El mismo autor realizó un estudio multicéntrico en el 2017 sobre epidemiología en EII en pacientes mexicanos, en el cual reporta que en el 2015 contabamos con 2,645 casos de EII (CU 78.3%, EC 18.9% y EII-NC 2.7%), la prevalencia en el 2015 fue de 1,83 casos por cada 100,000 habitantes, siendo mayor en pacientes con CU (1.45 por cada 100,000 habitantes) que con EC (0.34 por cada 100,000); así como, una incidencia de 0.21 casos de EII por cada 100,000 habitantes, siendo esta al igual que la prevalencia, mayor en paciente con CU (0.16 por cada 100,000 habitantes) que en EC (0.04 por cada 100,000 habitantes) (5). En países como Estados Unidos y Canadá se reporta una incidencia de la enfermedad de 10 casos por cada 100,000 niños, así como una prevalencia de 100-200 casos por cada 100,000 niños. En México, Yamamoto-Furusho et al. reporta una prevalencia mucho menor, en el 2015 se reportaron

0.18 casos por cada 100,000 habitantes menores de 18 años (CU 0.15 y EC 0.02 por cada 100,000). Él mismo reporta una incidencia en el 2015 de 0.04 casos por cada 100,000 habitantes menores de 18 años (CU 0.03 y EC 0.00 por cada 100,000). Llama la atención el incremento en la incidencia de los últimos 15 años, ya que en el 2015 se reportaron 17 casos nuevos, en comparación con 2010 donde se reportaron 5 casos o en el 2000 donde no se reportaron casos (5). Larrosa et al, publicó un estudio realizado en 9 países de Latino América, entre los cuales se encontraba México, en el cual se observó que entre 2005-2016 se atendieron 607 niños con diagnóstico de EII, de los cuales el 78.3% contaba con el diagnóstico de CU, 17.1% con EC y 4.6% con EII-NC. Se observó que durante el periodo analizado existió un incremento de la frecuencia anual de 5.1 veces para la CU, se observó el mismo fenómeno de menor magnitud en EC, en la cual incrementó 3.4 veces (6).

Anteriormente la clasificación de Montreal dividía a los pacientes con EII-EC de acuerdo a la edad de presentación: A1 < 16 años, A2 17 – 40 años y A3 > 40 años). Sin embargo, en estudios posteriores se observó que el comportamiento de la enfermedad es diferente en aquellos pacientes mayores y menores de 9-10 años, por lo que la clasificación de París propone una nueva división en los pacientes pediátricos: A1a 0 – 9 años y A1b 10 – 16 años (7). La EII de inicio en la edad pediátrica (< 17 años) puede dividirse de acuerdo a la edad del inicio de los síntomas en los subgrupos mencionados en la **Tabla 1** (8).

Tabla 1. Subgrupos de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría

Inicio pediátrico	10 – 17 años
Inicio temprano	< 10 años
Inicio muy temprano	< 6 años
Infantil	< 2 años
Neonatal	< 28 días

En los pacientes con las variantes *neonatal* o *infantil* la enfermedad se presenta con un cuadro clínico más severo con progresión de la enfermedad rápida en comparación con adultos y adolescentes, la inflamación intestinal es diseminada en todo el tracto gastrointestinal. Los pacientes tienen antecedentes familiares de primer grado con historia de EII y un alto grado de resistencia a terapias inmunosupresoras (7)(9). Los pacientes con EII a de *inicio muy temprano*, donde los síntomas inician antes de los 6 años de edad, representa el 3% de los casos pediátricos con EII (8). Al igual que el grupo pasado se presentan con un cuadro clínico severo, con predominio de inflamación colónica y son refractarias al tratamiento médico (8)(10). Estos pacientes presentan una asociación importante con ciertas inmunodeficiencias como: Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de IPEX, enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada, neutropenias congénitas, etcétera (8).

En relación a la patogénesis de la enfermedad, se ha visto que se trata de un padecimiento multifactorial, en donde la enfermedad se desencadena en un paciente con predisposición genética, asociado a factores ambientales, alteración en el microbioma intestinal y disregulación inmunológica (2)(11).

- **Factores genéticos:** Se han descrito alrededor de 163 genes que se ven afectados en pacientes con EII. El gen NOD2 codifica para una proteína de reconocimiento de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas. El gen ATG16L1 se encuentra relacionado con procesos de autofagia, manteniendo la homeostasis intracelular por degradación de organelos dentro de la célula y la resistencia a infecciones. El gen IL23R se encarga de la codificación del receptor de la interleucina 23, citocina proinflamatoria (11).
- **Factores ambientales:** Se ha observado en los últimos años una tendencia al incremento en la incidencia de esta enfermedad, demasiado acelerada como para ser justificada por cambios en el genoma; así como una mayor prevalencia en países industrializados que en aquellos que se encuentran en desarrollo, que pudiera verse asociado al estilo de vida

y la dieta. Entre otros factores se encuentran la exposición a tabaco, nacimiento por cesárea, lactancia materna, consumo excesivo de grasas en la dieta, exposición a antibióticos, déficit de vitamina D, estrés (3)(11).

- **Microbioma intestinal:** Se ha observado una disminución importante de Firmicutes y Bacteroidetes y un sobrecrecimiento importante de *Escherichia coli*, esto se traduce como una menor diversidad en la microbiota de los pacientes con EII en comparación con pacientes sanos, generando una disbiosis (3)(11).
- **Alteraciones inmunológicas:** Existe una disfunción tanto de la respuesta innata, como la adaptativa, la cual contribuye a la inflamación intestinal presente en este padecimiento. En cuanto a la respuesta innata, se han descrito alteraciones en el reconocimiento de lipopolisacáridos, lo cual favorece la invasión bacteriana, así como una alteración en la función de barrera de la mucosa intestinal y una mayor permeabilidad intestinal. En cuanto a la respuesta adaptativa, en los pacientes con EC se ha descrito una alteración en los Th1, con una mayor producción de IL-2 y IFN- γ , ocasionando inflamación intestinal. En el caso de los pacientes con CU, la respuesta mediada por Th2 produce grandes cantidades de IL-13 . Por último, se han reportado niveles bajos de IL-23, la cual es una citocina que estimula tanto el sistema innato como adaptativo, produciendo una respuesta retardada ante microorganismos (11).

Se identifican tres subtipos principales de EEII en pediatría: CU, EC y EII-NC. La CU se caracteriza por inflamación superficial de la mucosa que inicia de forma distal en recto y se extiende de forma proximal y continua, sin involucrar intestino delgado, aunque puede producir inflamación en la región ileocecal, conocida como “backwash ileitis”, que ocurre en el 6-20% de los pacientes con pancolitis. Macroscópicamente se observa la mucosa del colon eritematosa, granulosa, friable, con exudados purulentos y úlceras superficiales y pequeñas. Microscópicamente se observa inflamación crónica, la cual es más severa en la superficie y va

despareciendo en capas profundas, existe alteración en la arquitectura de las glándulas, así como criptitis y formación de abscesos (1)(12).

Por otro lado, la EC se caracteriza por inflamación que abarca un mayor profundidad de la pared intestinal abarcando cualquier localización del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, en un patrón no continuo, siendo la región ileocólica la más frecuentemente afectada. Macroscópicamente se observa úlceras serpentinosa y aspecto empedrado, así como zonas de estenosis. Microscópicamente la formación de granulomas no caseificantes es característica de este padecimiento (1)(12).

Por último, la EEI-NC se utiliza para clasificar aquellos paciente con un cuadro clínico definitivo de EII, quienes a pesar de presentar inflamación en colon, muestran algunas características sugestivas tanto de EC como CU; tanto clínicas, como histológicas (12). Muchos pacientes son reclasificados con el tiempo en CU o EC; sin embargo, el 75% conservarán el diagnóstico de EEI-NC, lo que sugiere que se trata de un fenotipo y no una sobreposición entre CU y EC. En adultos representa el 10% de los casos de EII y en niños entre el 4-29% (13).

El diagnóstico de la EII debe realizarse mediante la combinación de datos clínicos, bioquímicos, imagenológicos e histológicos (14)(12). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden ser muy diversas, los pacientes pueden tener síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, diarrea, adinamia, fiebre, pérdida de peso y retraso en el crecimiento o de la pubertad. La tríada clásica de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso se reporta en el 25% de los pacientes con EC (2)(12).

Tabla 2. Manifestaciones Extraintestinales

Articulares	- Artritis periférica - Artropatía axial
Oculares	- Uveitis
Dermatológicas	- Eritema nodoso - Pioderma gangrenoso - Psoriasis - Estomatitis afotosa
Hepáticas	- Colangitis esclerosante primaria - Hepatitis autoinmune

Comparado con los adultos, donde las manifestaciones extraintestinales aparecen en el 50% de los casos, en los pacientes pediátricos se muestran entre 6-23%. Al igual que en adultos, abarcan manifestaciones oculares, articulares, dermatológicas y hepáticas (**Tabla 2**). En el 30% de los casos las manifestaciones extraintestinales aparecen antes del diagnóstico y se presentan con más frecuencia en pacientes con EC y en mayores de 6 años (12)(15). Yamamoto-Furusho et al. reportó que pacientes pediátricos mexicanos, las manifestaciones extraintestinales se presentan con más frecuencia en la EC que en la CU (47.4 vs 25%) (5).

No existen alteraciones bioquímicas patognomónicas de la enfermedad, ya que hasta el 20% de los pacientes pueden no presentar anormalidades; sin embargo, dentro de las alteraciones bioquímicas se encuentran alteraciones en todas las líneas celulares de la biometría hemática (anemia, leucocitosis, trombocitosis), así como hipoalbuminemia (1)(2). Se encuentran elevados marcadores de inflamación séricos como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Un estudio realizado por Alper et. al. encontró que el 61-70% de los niños presentaban niveles de PCR y VSG elevados al momento del diagnóstico, así como una mayor prevalencia de esta alteración en pacientes con EC. Reportaron una relación positiva entre niveles elevados de PCR y alteraciones clínicas (70% $p = 0.01$), endoscópicas (83% $p = < 0.05$) e histológicas (77% $p = < 0.001$) (16).

Los marcadores fecales tienen ciertas ventajas sobre otros marcadores, ya que además de ser no invasivos, se encuentran en mayor proximidad con el sitio de inflamación, los más utilizados en pediatría son la caprotectina fecal (CF) y la lactoferrina; ambos como herramientas auxiliares de diagnóstico y de seguimiento por su alta sensibilidad para detectar inflamación intestinal. En el caso de la EII, los neutrófilos migran hacia la mucosa intestinal, incrementando las concentraciones CF en heces (12)(17)(18). En un estudio realizado por Shaoul et. al., encontraron que el 95% de pacientes pediátricos con EII presentaban niveles elevados de calprotectina fecal al momento del diagnóstico, mientras que sólo el 86.6% presentaba elevación de PCR y 83% de VSG; por lo que la caprotectina fecal asociada a otros marcadores de inflamación, eleva la posibilidad diagnóstica de dicha entidad (19).

Existen escalas clínicas que orientan sobre la actividad de la enfermedad que presentan los pacientes, con la finalidad de establecer una relación entre las manifestaciones clínicas y la inflamación intestinal. Para la CU existe PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (**Figura 1**) y para la EC PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) (**Figura 2**). La primera cuenta con 6 *items*: dolor abdominal, sangrado rectal, consistencia de las evacuaciones, número de evacuaciones en 24 horas, presencia de evacuaciones nocturnas y el nivel de actividad del paciente. De acuerdo al puntaje obtenido categoriza a los pacientes como sin actividad (< 10 puntos), actividad leve (10-34 puntos), moderada (35-64 puntos) y grave (> 65 puntos). De acuerdo a un estudio realizado por Turner et al. donde fueron valorados 215 niños estadounidenses, cuenta con una correlación clínica de 0.90 $p = < 0.001$, por lo que se considera una herramienta adecuada para el seguimiento de los pacientes (20).

Figura 1. PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index).

1) Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
2) Rectorragia	
Ausente	0
Pequeño sangrado	10
Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado abundante	30
3) Consistencia	
Formes	0
Parcialmente formes	5
Completamente desechas	10
4) Número de deposiciones	
0-2	0
3-5	5
6-9	10
>8	15
5) Deposiciones nocturnas	
Ausentes	0
Presentes	10
6) Grado de actividad	
Sin limitación	0
Restricción ocasional	5
Restricción importante	10

El PCDAI valora cuatro puntos principales: manifestaciones clínicas en la última semana (dolor abdominal, consistencia y frecuencia de las evacuaciones, condición general del paciente), exploración física (somatometría, exploración abdominal y perianal, manifestaciones extraintestinales) y bioquímicos (hematocrito, VSG, albúmina), Se interpreta de la siguiente manera: enfermedad inactiva (< 10 puntos), actividad leve (11-30 puntos) y moderada/severa (> 30 puntos), así mismo una disminución en el índice de 12.5 puntos equivale a una respuesta clínica significativa (sensibilidad 87%, especificidad 73%, valor predictivo positivo 90%) (21).

Figura 2. PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index).

HISTORIA (durante 7 días)			
Dolor abdominal			
0 – Nada	5 – Leve: breve, no interfiere con actividades	10 – Moderado/severo: diario, mayor duración, afecta actividades, nocturno	Puntaje
Actividad, estado general			
0 – Sin limitación actividad	5 – Ocasional, dificultad para mantener actividades acorde edad, menor que sus pares	10 – Frecuente limitación, actividad muy pobre relación a pares	Puntaje
Deposiciones (por día)			
0- 0-1 Deposición líquida, sin sangre	5 – Hasta 2 semiformadas, poca sangre, 2-5 líquidas	10 – Abundante sangre, 2-6 líquidas, o diarrea nocturna	Puntaje
EXAMEN CLÍNICO			
Abdomen			
0 – Sin dolor, sin masa	5 - Dolor o masa sin dolor	10 – Dolor involuntario, masa definitiva	Puntaje
Enfermedad perirrectal			
0 - Nada, tags asintomáticas	5 – 1-2 Fístulas indoloras, escaso drenaje	10 – Fístula activa, drenaje, dolor de absceso	Puntaje
Peso			
0 – Ganancia peso mantener peso voluntario / pérdida	5 – Mantener peso involuntario, bajo peso 1-9%	10 – Pérdida peso \geq 10%	Puntaje
Manifestaciones extraintestinales (Fiebre $>$ 38.5°C por 3 días en semana previa, artritis clara, uveitis, uveitis nodosa, pioderma gangrenoso)			
0 - Nada	5 – 1	10 - \geq 2	Puntaje

Calprotectina fecal

La calprotectina es una proteína de unión a calcio y pertenece a la familia de proteínas S-100. Se encuentra en el citosol de células inflamatorias principalmente en neutrófilos, representa el 60% de las proteínas del citosol de estas células, también podemos encontrarla en otras células como monocitos y macrófagos, y en algunos epitelios (18)(22)(23)(24). Se encuentra en distintos fluidos

corporales en respuesta a inflamación; sin embargo, las concentraciones más elevadas se presentan en heces. La calprotectina tiene funciones bactericidas y fungicidas, así como inmunomoduladoras y antiproliferativas. Se secreta de forma activa a través de su liberación por parte de las células inflamatorias, o de forma pasiva secundaria a apoptosis celular hacia la luz intestinal, en respuesta a inflamación local (17)(18)(22). Es por esto que, al ser un adecuado marcador de inflamación intestinal, es de gran utilidad para diferenciar padecimientos orgánicos y funcionales, en especial para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EII (18). Existen otras condiciones en las cuales se puede encontrar elevado, como infecciones, colitis eosinofílica, diverticulitis, fibrosis quística, carcinoma colorrectal, uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones, incluso se han reportado elevados en paciente con sobrepeso y obesidad (18)(24).

Al unirse al calcio, la CF es sumamente resistente a la proteólisis y degradación bacteriana, manteniendo concentraciones confiables después de su recolección hasta por una semana a temperatura ambiente y seis meses a -20 °C. El método más utilizado para su detección es la prueba de ELISA (17)(18).

En cuanto al valor de corte, en adultos se han aceptado niveles por debajo de 50 µg/gr como un valor normal (sensibilidad 93%, especificidad 94%); sin embargo, se ha visto que los niveles de CF se encuentran elevados en los extremos de la vida (22). En pediatría se han observado valores hasta cinco veces más elevados en menores de 4 años sanos (23)(24). En neonatos de término y pretérmino sanos, se han observado concentraciones muy elevadas desde el nacimiento, similares a las observadas en pacientes con EII, pudiendo ser secundario a una permeabilidad intestinal elevada y al desarrollo del tejido linfoide asociado a la mucosa, proceso que finaliza durante el tercer trimestre de vida postnatal, donde los niveles de calprotectina empiezan a disminuir de forma considerable. Se han considerado otras teorías que pudieran

explicar los niveles tan elevados de CF en recién nacidos como el establecimiento de la microbiota intestinal, el tipo de dieta (leche materna vs. fórmula), así como la respuesta a antígenos alimentarios (23).

Un estudio realizado por Oord T. et al. en niños daneses sanos menores de 4 años observó que este grupo de pacientes presenta niveles de CF más elevados que en adultos y niños y mayores, por lo que sugieren valores de corte más elevados de acuerdo a la percentil 97 encontrada (**Tabla 3**). Zhu Q. et al. reportaron resultados superiores en niños chinos de la misma edad, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (**Tabla 4**) (25). Debido a lo anterior se puede concluir que no hay un valor de corte establecido para menores de 4 años, sin embargo es un hecho que estos deben establecerse de acuerdo a la edad del paciente.

Tabla 3. Valores calprotectina fecal en diferentes grupos etarios. (Oord et al)

Grupo etario	Medianas	Percentil 97
1 - 6 meses	192 µg/gr	538 µg/gr
6 - 12 meses	72 µg/gr	162 µg/gr
1 - 2 años	47 µg/gr	210 µg/gr
2 - 3 años	31 µg/gr	197 µg/gr
3 - 4 años	36 µg/gr	75 µg/gr

Tabla 4. Valores calprotectina fecal en diferentes grupos etarios. (Zhu Q et al)

Grupo etario	Medianas	Percentil 95
1 - 2 años	96.1 µg/gr	447.7 µg/gr
2 - 3 años	81.4 µg/gr	368 µg/gr
3 - 4 años	65.3 µg/gr	379 µg/gr

La utilidad clínica de la calprotectina fecal se ha establecido principalmente en dos áreas: como una herramienta de tamizaje para el diagnóstico de pacientes con EII y para la monitorización de los pacientes con el diagnóstico establecido, logrando una disminución en el número de procedimientos diagnósticos invasivos en los niños. Un estudio realizado por Orfei M. et al. en el Reino Unido establece como recomendación que aquellos pacientes pediátricos con niveles mayores a 250 $\mu\text{g/g}$ asociados a síntomas sugestivos de EII, deben ser referidos con Gastroenterólogo Pediatra para mayor abordaje y realización de endoscopia, ya que encontraron que en una cohorte de 373 pacientes pediátricos, el 46% de aquellos que presentaron valores mayores a 250 $\mu\text{g/g}$ fueron diagnosticados con EII, y cuando el límite fue $> 600 \mu\text{g/g}$, el porcentaje se elevó a 60% (26).

ANTECEDENTES

Al compararla con otros marcadores (clínicos, bioquímicos e histológicos) la CF ha demostrado ser un marcador de inflamación intestinal confiable para el seguimiento de los pacientes con EII. **(Tabla 5)**. Se ha demostrado en distintos estudios que los niveles elevados de este marcador tienen una adecuada correlación tanto clínica como histológica, la cual parece ser dependiente de la actividad clínica (17)(27)(28)(29)(30). Un estudio realizado por Krzesiek et al. reportó que esta asociación era mayor cuando los pacientes presentaban síntomas moderados o severos en comparación con aquellos que presentaban síntomas o leves o incluso se mostraban asintomáticos clínicamente; así como una relación directa con la extensión de la enfermedad (17). Incluso la utilidad de la CF se extiende como marcador de recaída, elevándose incluso antes de la aparición de los síntomas; sin embargo no se ha podido establecer el tiempo de aparición (27).

En comparación con marcadores bioquímicos de inflamación, CF parece tener mayor correlación con la actividad clínica. Hoekman et al. encontró que la PCR no es superior a la CF para indicar remisión en los pacientes con EII, en especial en los pacientes con CU (28). Krzesiek et al. encontró resultados similares al comparar la CF con distintos biomarcadores (VSG, PCR, leucocitos), donde encontraron que un mayor porcentaje de pacientes presentaban elevación de la CF en comparación al resto de los marcadores (17).

La utilidad de la CF se extiende además como predictor de daño histológico. Canini et al. observó que en pacientes que presentaban remisión clínica y bioquímica, los niveles de calprotectina fecal podían predecir inflamación de la mucosa intestinal a nivel histológico, con una sensibilidad del 100%, especificidad del 80% y valor predictivo negativo de 80%, demostrando que el seguimiento con calprotectina fecal resulta útil como marcador no invasivo para guiar las decisiones terapéuticas (31). Publicaciones más recientes han demostrado resultados similares, como un

estudio publicado por Shentova et al. quien comparó los niveles de calprotectina fecal en pacientes con distintos grados de actividad endoscópica utilizando la clasificación de Mayo Endoscopic Subscore (MES); encontrando que aquellos pacientes con mayor actividad endoscópica presentaban niveles más elevados de CF (32).

Por último, Leach et al. realizó un estudio donde comparaba la CF y distintos marcadores fecales (S100A12 fecal, M2-Piruvato cinsa fecal [FM2-PK]) y osteoprotegerina fecal [FOPG]), estudios de imagen (resonancia magnética) y datos endoscópicos en pacientes con EC con actividad clínica medida por PCDAI. Se concluyó que la CF, en comparación con otros marcadores fecales, tenía un mejor desempeño como marcador de inflamación. Además, los niveles de CF diferencian entre remisión y actividad de la enfermedad, en especial entre remisión y actividad leve, sin embargo su utilidad para diferenciar entre niveles de actividad moderada y severa no fue tan clara (33).

Tabla 5. Estudios que valoran la correlación entre calprotectina fecal y actividad clínica, bioquímica e histológica.

Autor (año)	Población de estudio	Objetivo	Medición realizada	Resultados principales
Leach S. et al. (2020)(33)	156 EII < 18 años con EC (190 muestras de CF)	Comparar CF con distintos marcadores fecales.	Niveles de CF, FA12, FM2PK, FOPG. PCDAI y hallazgos en resonancia magnética y endoscópicos.	La calprotectina fecal fue el mejor marcador fecal, correlación con PCDAI de 0.38 p <0.0001 y modPCDAI 0.56 p <0.0001, con RM 0.48 p <0.0001 y endoscopia 0.6 p <0.0001. Predictor para recuperación de mucosa intestinal con un valor de < 500 µg/g S 90% y E 70%.
Shentova R. et al (2019) (32)	24 EII 2-17 años con CU	Correlación entre niveles de CF y actividad endoscópica.	Niveles de calprotectina fecal y actividad endoscópica (Mayo endoscopic subscore [MES]).	Los niveles de CF fueron mayores MES 2-3 vs MES ≤ 1 (p <0.0001). El valor de corte para actividad endoscópica CF > 298.5 µg/g S 92.3%, E 95.2% ROC 0.93.
Hoekman D. et al (2016)(28)	127 EII < 18 años (82 EC y 45 CU)	Relación entre datos clínicos y biomarcadores de inflamación.	Medición de índices de actividad, calprotectina fecal y PCR.	Se encontró una correlación baja entre CF y PCDAI (0.32) y PUCAI (0.36). Correlación débil entre PCR y PCDAI (0.28), sin correlación con PUCAI (0.01).
Krzesiek E. et al. (2015)(17)	125 EII (58 CU y 67 EC) vs 31 enfermedad funcional del tracto gastrointestinal	Valorar correlación entre CF e índices de actividad.	Niveles de CF y otros biomarcadores (VSG, PCR, Leu, Hb PlaQ).	Niveles elevados de CF se observaron en la mayoría de los pacientes con EEI (94% CU y 86% EC vs 0% control). Se encontró correlación entre elevación en CF, actividad de la enfermedad y elevación de biomarcadores.
Dolinsek J. et al. (2015)(29)	33 EII entre 5-18 años (15 EC y 18 CU).	Valorar la utilidad de CF, PCR, y los índices de actividad y correlación histológica.	Medición de índices de actividad, CF, PCR, características intestinales micro y macroscópicas.	En los pacientes con CU se encontró una relación alta entre los niveles de CF y lesiones endoscópicas (0.60) e histológicas (0.62). En EC fue menos (0.49).
Aomatsu T. et al (2010) (30)	35 EII (17 CU, 18 EC) vs 28 controles sanos	Utilidad de la CF como marcador de actividad.	Medición de índices de actividad, CF, marcadores bioquímicos, endoscópicos y radiológicos.	CU: correlación con CF y alteración endoscópica 0.8, PUCAI 0.48, PCR 0.40, VSG 0.5. EC: Correlación entre CF y alteración endoscópica 0.76, PCDAI 0.64, PCR 0.56, VSG 0.48.
Tibble J. et al (2000)(27)	80 EII 2-18 años (37 CU y 43 EC)	Predicción de recaída.	Medición de CF, índice de actividad y biomarcadores.	Niveles de calprotectina > 50 µgr/gr predicen recaída (S 90% E 83% p < 0.0001). Sin embargo, en periodo indefinido (12 meses).
Canani R. et al. (2008)(31)	58 EII 1-16 años (32 CU y 26 EC)	Correlación con histología.	Índices de actividad, CF biomarcadores y endoscopia y biopsia.	Correlación 0.65 p < 0.0001 entre CF/Histología, 0.69 CF/Endoscopia. Comparado con IAE y biomarcadores es más preciso (S 94%, E 64%, VPP 81% VPN 87%).

Calprotectina fecal (CF), Colitis ulcerosa (CU), Enfermedad de Crohn (EC), Proteína C reactiva (PCR), Mayo endoscopic subscore (MES).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aproximadamente el 20% de los pacientes con EII debutan dentro de la edad pediátrica, teniendo una evolución crónica que se caracteriza por periodos de actividad y remisión de la enfermedad. La mayoría de las escalas que valoran la actividad de la enfermedad resultan imprecisas, ya que basan su puntaje en mediciones subjetivas, realizadas por el paciente o sus cuidadores. Además, algunos marcadores sistémicos, como son la VSG y la PCR pueden elevarse en respuesta a diferentes tipos de inflamación, haciéndolos menos específicos de inflamación intestinal.

Estudios realizados en población adulta y algunos en población pediátrica han demostrado una correlación entre los niveles de CF y actividad de la enfermedad. Sin embargo, los estudios realizados en niños han demostrado que existe una variación en los niveles de CF durante la edad pediátrica. Es por esto que surge la inquietud de corroborar si durante la edad pediátrica persiste dicha correlación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre los niveles de calprotectina fecal y marcadores inflamatorios con el estado clínico de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal?

JUSTIFICACIÓN

Los marcadores fecales ofrecen ciertas ventajas sobre otro tipo de marcadores, ya que son fáciles de recolectar y se encuentran en contacto directo con el sitio de inflamación, lo que los hace más específicos que algunos marcadores sistémicos, así como menos invasivos. Resulta de interés

contar con un marcador de inflamación intestinal que pudiera relacionarse con los periodos de actividad y que pudiera guiar de forma objetiva el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con este padecimiento, el cual no es invasivo, es reproducible y además, de fácil acceso.

La CF es un marcador de inflamación intestinal que cumple con las características antes mencionadas (no invasivo, reproducible y fácil acceso) y su recolección no ocasiona un riesgo para el paciente, ya que se extrae de una muestra fecal. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez contamos con los medios necesarios para procesar dicha muestra; además, por ser un centro de atención de tercer nivel contamos con la población adecuada sobre la cual aplicar dicho estudio.

HIPÓTESIS

Los niveles de calprotectina fecal correlacionan con la actividad clínica de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Establecer si existe correlación entre los niveles de calprotectina fecal, marcadores inflamatorios y la actividad de la enfermedad en niños mexicanos con enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos específicos

- Identificar el grado de correlación entre calprotectina fecal y la actividad de la enfermedad en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Valorar la utilidad de la medición de calprotectina fecal en el seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrolectivo.

Población de estudio

Todos los expedientes de pacientes menores de 18 años atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que cuenten con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Selección de muestra

No probabilística, por conveniencia, de casos consecutivos.

Tamaño de muestra

Al ser un estudio exploratorio se estudiarán todos los expedientes disponibles.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de niños y adolescentes de ambos sexos con diagnóstico establecido de EII, que hayan sido atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de exclusión

- Que sean portadores de colostomía, ileostomía, o se les haya realizado colectomía.
- Que no cuenten con todas las mediciones necesarias al momento de la medición de CF (ejemplos: Índices de actividad no referidos en las notas, estudios incompletos).

Criterios de eliminación

- Ninguno

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Edad cronológica

- Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de la valoración.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: Años cumplidos.

Sexo

- Definición operacional: Condición orgánica entre los sujetos que distingue entre masculino y femenino.
- Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica.
- Unidad de medición: Hombre o mujer.

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) / Índice de actividad pediátrico para Colitis Ulcerativa

- Definición operacional: Puntaje obtenido de acuerdo a la escala clínica que evalúa la actividad de la enfermedad en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, consiste en un índice de 6 *items* con los que se obtiene un puntaje entre 0-85 puntos para clasificar la actividad en remisión, leve, moderada y grave. Este índice se realiza al momento de la valoración.
- Tipo de variable: Cuantitativa, discreta.
- Unidad de medición: Puntos.

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) / Índice de actividad pediátrico para Colitis Ulcerativa

- Definición operacional: Puntaje obtenido de acuerdo a la escala clínica que evalúa la actividad de la enfermedad en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, consiste en un índice de 6 *items* con los que se obtiene un puntaje entre 0-85 puntos para clasificar la actividad en remisión, leve, moderada y grave. Este índice se realiza al momento de la valoración.
- Tipo de variable: Cualitativa, ordinal.
- Unidad de medición: leve, moderada y grave.

Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) / Índice de actividad pediátrico para Enfermedad de Crohn

- Definición operacional: Puntaje obtenido de acuerdo a la escala clínica que evalúa la actividad de la enfermedad en pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn. Consiste en 6 items con los que se puede obtener un puntaje entre 0-70 puntos para clasificar la actividad en remisión, leve, moderada y grave. Este se realiza al momento de la valoración.
- Tipo de variable: Cuantitativa, discreta.
- Unidad de medición: Puntos.

Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) / Índice de actividad pediátrico para Enfermedad de Crohn

- Definición operacional: Puntaje obtenido de acuerdo a la escala clínica que evalúa la actividad de la enfermedad en pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn. Consiste en 6 items con los que se puede obtener un puntaje entre 0-70 puntos para clasificar la actividad en remisión, leve, moderada y grave. Este se realiza al momento de la valoración.
- Tipo de variable: Cualitativa, ordinal.
- Unidad de medición: leve, moderada y grave.

Concentración de Hemoglobina

- Definición operacional: Cantidad de hemoglobina contenida en los eritrocitos. La hemoglobina es una proteína contenida en el citoplasma de los eritrocitos, contiene varias moléculas hemo y permite el transporte de oxígeno a los tejidos.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

- Unidad de medición: mg/dl.

Niveles de leucocitos

- Definición operacional: Cantidad de elementos celulares blancos (glóbulos blancos) en la sangre periférica del paciente, los cuales engloban a las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos) y a los linfocitos.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: 10^3 / μ L.

Recuento de plaquetas

- Definición operacional: Cantidad de trombocitos presentes en sangre periférica, los cuales están formados por invaginaciones de los megacariocitos.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: 10^3 / μ L.

Niveles de albúmina

- Definición operacional: Cantidad de albúmina contenida en el plasma. Es una proteína sintetizada en el hígado que tiene como principales funciones mantener la presión oncótica en el plasma y el transporte de distintas sustancias en el torrente sanguíneo.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: gr/dL.

Calprotectina fecal

- Definición operacional: Proteína que se encuentra en el citosol de células inflamatorias y el epitelio intestinal, la cual se libera como respuesta a inflamación en este nivel y se utiliza como marcador de inflamación intestinal.

- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: µg/gr.

Proteína C reactiva

- Definición operacional: Proteína inespecífica de fase aguda utilizada como marcador de inflamación.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: mg/L.

Velocidad de sedimentación globular

- Definición operacional: Medida indirecta de la concentración de diferentes proteínas plasmáticas sintetizadas de forma exagerada en respuesta a inflamación, las cuales se unen a la membrana eritrocitaria produciendo una aceleración en la velocidad de sedimentación.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: mm/hr.

Edad al diagnóstico

- Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día en el que se realiza el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.
- Unidad de medición: Años.

Tiempo con la enfermedad

- Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el día en el que se realiza el diagnóstico hasta el día de la valoración.

- Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

- Unidad de medición: Meses.

Descripción general del estudio

- Se realizó un listado con los expedientes registrados en el laboratorio de Gastroenterología de aquellos pacientes a los que se les había realizado la medición de CF. Posteriormente se solicitó la búsqueda de los mismos en archivo clínico.
- Con los expedientes obtenidos realizamos una revisión del expediente, ubicando las valoraciones en consulta externa en la cuales se solicitaron los niveles de CF. Extrajimos las variables de estudio en cada una de las valoraciones.
- Se vaciaron los datos obtenidos de a recolección en una base de datos en Excel para posteriormente realizar el análisis estadístico en el programa SPSS.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de los pacientes en las que se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, subgrupo de EII al que pertenecían los pacientes, edad al momento del diagnóstico y tiempo con la enfermedad. Se expresan como números y frecuencias para las variables categóricas y medias y desviaciones estándar para variables continuas. Se utilizó el *Test* de correlación de Spearman para buscar una asociación entre las variables no paramétricas continuas. Se realizó una correlación entre los niveles de CF e índices de actividad clínica y entre CF y marcadores bioquímicos de inflamación. El análisis estadístico se llevó a cabo en los programas de Excel y SPSS.

RESULTADOS

De acuerdo a los reportes del laboratorio de Gastroenterología de nuestra institución, en el periodo del 2014 a 2020 se realizaron 433 mediciones de CF, de las cuales se incluyeron un total de 334 mediciones de CF, correspondientes a 26 pacientes diferentes, que cumplieron con los criterios de selección. Las características generales de los pacientes incluidos se presentan en la **Tabla 6**. Se excluyeron 76 mediciones debido a que los pacientes presentaron diagnósticos diferentes a EII y 23 mediciones de pacientes con EII, no cumplieron con los criterios de inclusión ya que habían sido operados de resección/derivación intestinal y las muestras se habían obtenido después del procedimiento quirúrgico.

Tabla 6. Características demográficas

Mujeres (%)	16 (61.5)
Edad al diagnóstico (DE)	7.1+4.4
Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal	
Colitis Ulcerosa (%)	25 (96.1)
Enfermedad de Crohn (%)	0
No clasificada (%)	1 (3.8)

En la **Tabla 7** se muestran el resumen de los estudios de laboratorio realizados de forma concomitante con la determinación de CF.

La CF mostró una correlación débil con la actividad clínica presentada por los pacientes (PUCAI) ($r = 0.310$ $p = 0.000$), así como una correlación leve negativa con los valores de hemoglobina ($r = -0.313$ $p = 0.000$) y albúmina ($r = -0.355$ $p = 0.000$). No se observó correlación entre niveles de CF y reactantes de fase aguda (VSG y PCR), así como con niveles de leucocitos y plaquetas (**Ver Tabla 8**).

Tabla 7. Distribución de los parámetros de actividad bioquímica

	Mediana	Media	± DS
Hemoglobina (mg/dl)	13	13	7.9
Leucocitos (10 ³ /μL)	7,900	9,785	6,521
Plaquetas (10 ³ /μL)	382,000	416,365	191,785
Albúmina (gr/dl)	3.6	3.6	0.6
VSG (mm/hr)	19	19	10
PCR (mg/L)	0.323	1.151	2.971
Calprotectina (μg/gr)	786	985	747
Proteína C reactiva (PCR) Velocidad de sedimentación globular (VSG)			

Tabla 8. Correlación entre calprotectina fecal y parámetros de actividad clínica y bioquímica

	N	r	p
PUCAI	328	0.310	0.000
PCR	297	0.133	0.22
VSG	292	0.059	0.318
Hemoglobina	329	- 0.313	0.000
Leucocitos	329	0.008	0.888
Plaquetas	329	- 0.047	0.399
Albúmina	294	- 0.355	0.000
Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) Proteína C reactiva (PCR) Velocidad de sedimentación globular (VSG)			

Se analizó la correlación entre los distintos parámetros y se observó que el grado de actividad clínica (PUCAI) presenta una correlación débil con los niveles de PCR ($r = 0.285$ $p = 0.000$), y una correlación negativa moderada con los niveles de albúmina ($r = -0.569$ $p = 0.000$) y de hemoglobina ($r = 0.503$ $p = 0.000$). No hubo correlación entre la VSG y la actividad clínica ($r =$

0.008 p = 0.889). Los niveles de albúmina sérica presentaron las correlaciones más altas, correlación negativa leve con los niveles de leucocitos (r = 0.341 p = 0.000) y positiva moderada con la hemoglobina (r = 0.638 p = 0.000). La elevación de los reactantes de fase aguda medidos en el estudio no presentaron correlación entre ellos (r = 0.26 p = 0.672) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Correlación entre actividad clínica de la enfermedad (PUCAI) y parámetros de actividad bioquímica

	N	r	p
Calprotectina fecal	328	0.310	0.000
PCR	292	0.285	0.000
VSG	287	0.008	0.889
Hemoglobina	323	-0.503	0.000
Leucocitos	323	0.237	0.000
Plaquetas	323	-0.310	0.580
Albúmina	289	-0.569	0.000

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) Proteína C reactiva (PCR) Velocidad de sedimentación globular (VSG)

No se observó correlación entre la elevación de la VSG y los parámetros evaluados en el estudio (CF: r = 0.59 p = 0.318; PUCAI r 0.008 p = 0.889; PCR r = 0.26 p 0.672; albúmina r = 0.91 p = 0.144; plaquetas r = 0.081 p = 0.165; leucocitos r = 0.120 p = 0.041; hemoglobina r = 0.154 p = 0.008). Se observó lo mismo con los niveles de plaquetas (Calprotectina r = -0.047 p = 0.399; PUCAI r = - 0.031 p = 0.580; PCR r = - 0.14 p = 0.804; albúmina r = 0.061 p = 0.295; leucocitos - 0.045 p = 0.413; hemoglobina r = 0.039 p = 0.048; VSG r = -0.081 p = 0.165).

DISCUSIÓN

La CF es una proteína que se encuentra en el citosol de células inflamatorias y es secretada como respuesta ante inflamación local. Las concentraciones más elevadas se encuentran en heces, convirtiéndola en un marcador de utilidad para inflamación intestinal, con una utilidad especial para diferenciar entre padecimientos orgánicos y funcionales. Estudios realizados en adultos muestran una sensibilidad 93% y especificidad 94% para diferenciar entre trastornos intestinales funcionales y EII cuando los valores superan 150 µg/gr (18)(22)(34). En pediatría el punto de corte varía de acuerdo a la edad, pudiendo encontrar valores hasta cinco veces más elevados en menores de 4 años en comparación con niños mayores (23)(24). Así mismo, la CF presenta correlación positivas moderadas (EII-CU $r = 0.541$, $p = 0.000$ y EII-EC $r = 0.520$, $p = 0.001$) con el grado de actividad clínica (35). En pediatría esta correlación, a pesar de ser positiva, no es tan marcada como en adultos.

En nuestro estudio observamos que la CF tiene una correlación positiva con la actividad clínica mostrada por los pacientes ($r = 0.310$ $p = 0.000$), lo cual coincide con lo reportado en la literatura. Hoekman et al. (2016), reporta una correlación de $r = 0.36$, IC95 0.07–0.62; $p = 0.015$ entre el grado de actividad clínica y los niveles de CF en adolescentes estadounidenses con EII (28). Leach et al. (2020), analizó 190 determinaciones de CF en 156 pacientes pediátricos, encontró una correlación $r = 0.38$ $p = < 0.0001$; sin embargo, en este estudio todos los pacientes contaban con el diagnóstico de EII-EC (33). Krzesiek et al (2015) y Aomatsu et al (2010), estudiaron niños y adolescentes con EII, polacos y japoneses respectivamente y encontraron resultados en la misma dirección que el nuestro; sin embargo, reportan correlaciones mayores en aquellos paciente con diagnóstico de EII-EC. Krzesiek reporta con EII-CU una correlación con PUCAI de $r = 0.39$ $p = < 0.05$ y con EII-EC de $r = 0.50$ $p = < 0.05$. (17) y Aomatsu para EII-CU $r = 0.482$ $p = 0.01$ y para EII-EC 0.640 $p = < 0.01$. Dolisek et al (2016) por el contrario, realizó un estudio en 68

niños y adolescentes eslovacos con EII, en el cual reporta una correlación positiva en ambos tipos de EII, sin embargo esta es mayor en EII-CU ($r = 0.532$ $p = < 0.01$) que en EII-EC ($r = 0.384$ $p = < 0.01$) (29). En nuestro estudio la gran mayoría de los pacientes presentaban EII-CU, no se reportaron pacientes con diagnóstico de EII-EC, por lo que no podemos concluir si existe una mayor correlación de acuerdo al tipo de EII.

Se analizó la correlación entre los niveles de CF y reactantes de fase aguda (PCR y VSG), no encontramos correlación entre ambos (PCR $r = 0.133$ $p = 0.022$ y VSG $r = 0.059$ $p = 0.318$); lo cual difiere con lo encontrado en la literatura, ya que Aomatsu reporta correlaciones positivas entre ambas mediciones, tanto en pacientes con EII-EC (PCR $r = 0.562$ $p = < 0.01$ y VSG $r = 0.488$ $p = < 0.01$) y con EII-CU (PCR $r = 0.402$ $p = < 0.01$ y VSG $r = 0.525$ $p = < 0.01$) (30). Dolinsek et al. realiza comparaciones únicamente con PCR, con resultados similares a Aomatsu, donde esta correlación es mayor en EII-EC ($r = 0.613$ $p = < 0.01$) que en EII-CU ($r = 0.387$ $p = < 0.01$) (29). En relación a lo mencionado, un estudio realizado por Alper et al (2017) en 135 pacientes pediátricos muestra que si bien los pacientes con EII pueden presentar reactantes de fase aguda elevados al momento del diagnóstico, esta elevación es más marcada en aquellos pacientes con EII-EC que con EII-CU (VSG 72 % vs 48 % $p = 0.022$ y PCR 85 % vs 46 % $p = < 0.001$) (16).

Krzesiek reporta resultados contrarios a lo comentado anteriormente, con una mejor correlación entre CF y VSG ($r = 0.485$ $p = < 0.05$) en comparación con PCR ($r = 0.228$ $p = < 0.05$), sin realizar distinción entre el tipo de EII (17). Por otro lado, en relación a la actividad clínica, encontramos una correlación ligeramente positiva con PCR ($r = 0.285$ $p = 0.000$) y ninguna correlación con VSG ($r = 0.008$ $p = 0.889$). Sólo uno de los artículos analiza la relación entre la actividad clínica y los marcadores de inflamación, sin encontrar correlación entre actividad clínica y niveles de PCR ($r = 0.01$ $p = 0.961$) (28).

Dentro de las alteraciones bioquímicas que se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con EII destacan las encontradas en la biometría hemática: anemia, trombocitosis y leucocitosis (1). En nuestro estudio encontramos que la hemoglobina fue el único parámetro que presentó una correlación negativa con los niveles de CF (hemoglobina $r = -0.313$ $p = 0.000$), pero no con los niveles de plaquetas y leucocitos, los cuales no mostraron correlación (plaquetas $r = -0.047$ $p = 0.399$, leucocitos $r = 0.008$ $p = 0.888$). Krzesiek et al. encontró una correlación similar la nuestra en niveles bajos de hemoglobina ($r = -0.381$ $p < 0.05$), pero también de que existió correlación positiva con los niveles de plaquetas ($r = 0.421$ $p < 0.05$) y leucocitos ($r = 0.314$ $p < 0.05$) con los niveles de CF (17). Por otro lado, Aomatsu et al. reportó resultados similares a los nuestros en relación a los niveles de leucocitos, los cuales no presentan correlación con los niveles de CF tanto en pacientes con EII-CU ($r = 0.082$ $p = 0.421$), como con EII-EC ($r = 0.149$ $p = 0.153$) (30). Encontramos resultados similares a los observado con los niveles de CF al compararlos con la actividad clínica, donde la hemoglobina presenta una correlación moderada negativa en relación con el puntaje PUCAI ($r = -0.503$ $p = 0.000$), nuevamente observados que los valores de plaquetas ($r = -0.310$ $p = 0.580$) y leucocitos ($r = 0.237$ $p = 0.000$) no presentan correlación con la actividad clínica.

Laffolie J. et al. (2017), realizó un estudio en niños y adolescentes alemanes donde encontró que el grado de anemia y la actividad de la enfermedad presentaba una correlación negativa en ambos grupos, siendo moderada en EII-EC ($r = -0.66$ $p = 0.005$) y leve en EII-CU ($r = -0.45$ $p = 0.017$), además reporta que, en los pacientes con anemia, el puntaje de actividad clínica era mayor en comparación con aquellos que no se encontraban anémicos (PCDAI 27.1 ± 14.1 vs 18.7 ± 12.0 $p < 0.0001$, PUCAI 36.1 ± 24.7 vs 19.1 ± 20.4 $p < 0.0001$, respectivamente) siendo esta relación mayor en aquellos con EII-CU (35). Respecto a lo anterior, sabemos que la anemia puede ser tanto una manifestación de la enfermedad como un indicador de actividad de la misma, por lo tanto la etiología de esta mixta, anemia por déficit de hierro (disminución en la ingesta,

pérdidas sanguíneas, malabsorción secundaria a inflamación intestinal), como anemia por enfermedad crónica (elevación de hepcidina por inflamación crónica) (37).

Llama fuertemente la atención que los niveles de albúmina fue la variable con mejor correlación con actividad clínica en nuestros pacientes y que en los estudios mencionados previamente no se había utilizado como un marcador de inflamación en pacientes con EII. En una revisión sistemática realizada por Orlanski-Meyer E. et al. (2021), en la cual se analizaron 17 metaanálisis, se encontró que la hipoalbuminemia, en comparación con la hemoglobina y los reactantes de fase aguda, al diagnóstico y durante los tres meses posteriores fue la única capaz de identificar aquellos pacientes que presentarían actividad grave de la enfermedad ($p = 0.003$); sin embargo, al igual que los marcadores bioquímicos mencionados no fue capaz de predecir sobre aquellos pacientes que requerirían colectomía (en dos estudios presentó OR 1.97 IC 95% 0.99-3.93, dos estudios con RR 2.09 IC 95% 0.27- 16.35) (37).

CONCLUSIÓN

- Los niveles de CF correlacionan con la actividad clínica de los pacientes con EII; sin embargo, esta correlación es débil y por sí sola no parece tener utilidad clínica en el seguimiento de los pacientes con EII.
- No hubo correlación entre grado de trombocitosis y grado de actividad clínica.
- En relación a los reactantes de fase aguda, la PCR parece ser un mejor marcador de actividad de la enfermedad en comparación de la VSG.
- Encontramos que los niveles de hemoglobina y albúmina presentan una correlación indirecta tanto con la actividad clínica como bioquímica de la enfermedad, y que la disminución en estos se correlaciona mejor con la actividad de la enfermedad.
- Se debe continuar evaluando la actividad de la enfermedad tomando en cuenta la clínica en conjunto con otros marcadores bioquímicos de actividad de la enfermedad, así como endoscopia y biopsia, de la forma como habitualmente se hace.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un estudio sin riesgo ya que solo se revisarán los expedientes clínicos y no se modificará la atención de los pacientes. Los datos personales no serán revelados y solo se publicarán los resultados, sin que se puedan identificar los datos de los pacientes.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a que nuestro estudio es retrospectivo la principal limitante será que los expedientes se encuentren incompletos y no contemos con todas las variables de estudio al momento de realizar las mediciones de calprotectina fecal.

CRONOGRAMA

	Marzo 2020	Mayo 2020	Junio 2020 Diciembre 2020	Enero 2021 Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Mayo 2021 Agosto 2021
Elección del tema	X						
Presentación del protocolo		X					
Búsqueda bibliográfica			X				
Marco teórico y antecedentes			X				
Elaboración del protocolo			X				
Revisión de expedientes				X			
Análisis de datos					X		
Discusión					X		
Conclusiones del trabajo					X		
Entrega tesis						X	
Publicación							X

BIBLIOGRAFÍA

1. Day AS, Ledder O, Leach S. et al. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2012;18(41): 5862-9.
2. Shapiro JM, Subedi S, LeLeiko NS. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Rev.* 2016;37(8): 337-47.
3. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11): 1053-60.
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(3):246-56.
5. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017): *Medicine.* 2019;98(27):16291.
6. Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contreras MB, Gallo MJ, Peña-Quintana L, Targa Ferreira CH, et al. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Rev Gastroenterol Mex.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2020.07.010>
7. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21.
8. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(1):41-49.
9. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):60-9.
10. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, et al. Phenotype and Disease Course of Early-onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(4):597-605.
11. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J*

Gastroenterol. 2014;20(1):91-9.

12. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(6):795-806.
13. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akiv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, et al. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: a Multicentre Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Crohns Colitis.* 2017;11(9):1078-1084.
14. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal Calprotectin in Assessing Inflammatory Bowel Disease Endoscopic Activity: a Diagnostic Accuracy Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):299-306.
15. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):200-6.
16. Alper A, Zhang L, Pashankar DS. Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein With Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):e25-7.
17. Krzesiek E. Fecal Calprotectin as an Activity Marker of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(5):815-22.
18. Caviglia GP, Ribaldone DG, Rosso C, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. *Panminerva Med.* 2018;60(1):29-34.
19. Shaoul R, Sladek M, Turner D, Paeregaard A, Veres G, Wauters GV, et al. Limitations of Fecal Calprotectin At Diagnosis in Untreated Pediatric Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(8):1493-7.
20. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI): *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(8): 1218-23.
21. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 41(4):416-21.
22. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem.* 2018;87:161-190
23. Kapel N, Campeotto F, Kalach N, Baldassare M, Butel M-J, Dupont C. Faecal Calprotectin in Term and Preterm Neonates: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51(5): 542-7.

24. Hornung TON. Fecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Invest.* 2014;74(3):254-8.
25. Zhu Q, Li F, Wang J, Shen L, Sheng X. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years. *PLOS ONE.* 2016;11(3):e0150725.
26. Orfei M, Gasparetto M, Hensel KO, Zellweger F, Heuschkel RB, Zilbauer M. Guidance on the interpretation of faecal calprotectin levels in children. *PLOS ONE.* 2021;16(2):e0246091.
27. 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(1):15-22.
28. Hoekman DR, Diederens K, Koot BGP, Tabbers MM, Kindermann A, Benninga MA. Relationship of clinical symptoms with biomarkers of inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2016;175(10):1335-42.
29. Dolinšek J, Rižnik P, Sabath L, Mičetić-Turk D. Fecal calprotectin as a marker of the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(7-8):253-9.
30. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, et al. Fecal Calprotectin Is a Useful Marker for Disease Activity in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2372-7.
31. Berni Canani R, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzone C, et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40(7):547-53.
32. Shentova R, Baycheva M, Hadjiiski P, Kofinova D, Yaneva P. Role of faecal calprotectin as a predictor of endoscopic activity in paediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(1):57-61.
33. Leach ST, Day AS, Messenger R, Walters TD, Navas-López VM, Sladek M, et al. Fecal Markers of Inflammation and Disease Activity in Pediatric Crohn Disease: Results from the ImageKids Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):580-5.
34. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med.* 2018;130(7):597-606.
35. Lee YW, Lee K-M, Lee JM, Chung YY, Kim DB, Kim YJ, et al. The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Korean J Intern Med.* 2019;34(1):72-80.

36. de Laffolie J, Laass MW, Scholz D, Zimmer KP, Buderus S; CEDATA-GPGE Study Group. Prevalence of Anemia in Pediatric IBD Patients and Impact on Disease Severity: Results of the Pediatric IBD-Registry CEDATA-GPGE®. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:8424628. doi: 10.1155/2017/8424628. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29358946; PMCID: PMC5735663
37. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhoury R, et al. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):563-82.
38. Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, Navon D, Carman N, Aloï M, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease–Ahead Program. *Gastroenterology.* 2021;160(1):378-402.e22.