



Universidad Nacional
Autónoma de México
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



División de estudios de posgrado e Investigación
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Departamento de Gastroenterología

**Correlación de la calprotectina fecal y la prueba
inmunoquímica fecal para evaluar la actividad en
pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

Tesis

Que para optar por el grado

de:

Especialista en

Gastroenterología

Presenta: Juan Adrián Torres Díaz

Tutor: Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Tabla de contenido

ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
TÍTULO	9
INVESTIGADORES	9
SEDE	9
INTRODUCCIÓN	10
1.1 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	10
1.2 PERSPECTIVA DE LA EII EN MÉXICO	11
1.3 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	12
1.4 MARCADORES FECALES EN LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	12
1.4.1 <i>Calprotectina fecal</i>	13
1.4.2 <i>Prueba inmunoquímica fecal</i>	13
ANTECEDENTES	14
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
1.1 OBJETIVO PRIMARIO	17
1.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
MATERIALES Y MÉTODOS	18
1.1 DISEÑO METODOLÓGICO	18
1.2 CÁLCULO DE MUESTRA	18
1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	19
1.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	19
1.6 POBLACIÓN	20
1.7 PRUEBAS EN HECES	20
1.8 EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD CLÍNICA	20
1.9 EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA	21
1.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
1.11 ASPECTOS ÉTICOS	22
RESULTADOS	23
1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	23
1.2 RESULTADOS DE FIT Y FC	24
1.3 HEMOGLOBINA FECAL Y CALPROTECTINA EN PACIENTES CON CUCI	26
1.4 HEMOGLOBINA FECAL Y CALPROTECTINA EN PACIENTES CON CROHN	27
1.5 CORRELACIÓN DE FIT Y FC CON ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON CUCI	28
1.6 FIT Y FC PARA IDENTIFICAR ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA EN CUCI	28
1.7 FIT Y FC PARA IDENTIFICAR ACTIVIDAD HISTOLÓGICA EN CUCI	30

DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	33
REFERENCIAS.....	34
ANEXOS.....	37
<i>ANEXO 1. APROVACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA.....</i>	<i>37</i>

Índice de tablas

Tabla	Página
Tabla 1. Características demográficas de la población.....	25
Tabla 2. Sens. y Esp. de FIT para act. edoscópica.....	28
Tabla 3. Sens. y Esp. de FIT para act. histológica	30

Índice de figuras

Figura	Página
Figura 1 Diagrama de flujo de reclutamiento.....	24
Figura 2 Gráfica de dispersión en CUCI.....	26
Figura 3 Gráfica de dispersión en Crohn.....	27
Figura 4 Curva ROC.....	29

Lista de abreviaturas

Abreviación	Definición
AUC	Área bajo la curva
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CEI	Comité de Ética en Investigación
CF	Calprotectina Fecal
CUCI	Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática
EC	Enfermedad de Crohn
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ELISA	Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
FIT	Prueba Inmunoquímica Fecal
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
IOIBD	International Organization for the Study of IBD
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in IBD
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

Resumen

Antecedentes: Un seguimiento estrecho es importante en el logro de resultados clínicos favorables en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La calprotectina fecal (FC) es el biomarcador fecal más utilizado en pacientes con EII, sin embargo, la disponibilidad y el costo de FC es limitado.

Objetivo: Evaluar la correlación entre la prueba inmunoquímica fecal (FIT) y la FC para la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con EII.

Materiales y Métodos: Estudio unicéntrico de cohorte, transversal en el cual se incluyeron pacientes ambulatorios de la clínica de enfermedad inflamatoria intestinal con diagnóstico confirmado de enfermedad de Crohn (EC) o Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI). Se realizó evaluación clínica y la recolección de muestras de heces para la determinación de FIT y FC. Se utilizaron las escalas Truelove-Witts y el nuevo índice integral de actividad (índice de Yamamoto-Furusho) para categorizar la actividad clínica en pacientes con CUCI, mientras que Harvey-Bradshaw y CDAI para evaluar la actividad en pacientes con EC. Se recogieron las características demográficas y clínicas, además de valoración endoscópica en aquellos pacientes que contaban con este estudio en los tres meses previos o posteriores de la muestra de heces. Se utilizó la prueba de correlación de rangos de Spearman para evaluar la correlación entre FIT y FC. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN) de FIT y FC para actividad endoscópica y se construyó curva ROC y se determinó el área bajo la curva (AUC).

Resultados: Se incluyeron un total de 206 pacientes. Ciento cuarenta y ocho (72%) pacientes tenían diagnóstico de CUCI y 58 (28%) de EC. La mediana de FIT fue de 2.8 $\mu\text{g/g}$ (rango, 2.6 – 2394 $\mu\text{g/g}$) y la mediana del nivel de FC fue de 265.5 $\mu\text{g/g}$ (rango, 22 – 6285 $\mu\text{g/g}$). Hubo una muy buena correlación estadísticamente significativa entre FIT y FC en pacientes con CUCI (Spearman $r_s = 0.745$, $P < 0.01$). También hubo una buena correlación entre FIT y los índices de actividad para CUCI

(Truelove-Witts, $rs= 0.626$, $P < 0,01$; Índice de Yamamoto-Furusho, $rs= 0.772$, $P < 0.01$). En contraste, los índices de actividad clínica para EC tuvieron una pobre correlación positiva; CDAI ($rs= 0.439$, $P < 0,01$) y Harvey-Bradshaw ($rs= 0.237$, $P= 0.07$). En un subanálisis entre aquellos pacientes con CUCI con evaluación endoscópica ($n=35$), la correlación entre FIT y actividad endoscópica fue estadísticamente significativa ($rs= 0.559$, $P < 0.01$) y fue similar a la correlación entre FC y actividad endoscópica ($rs= 0.566$, $P < 0,01$). Un punto de corte de FIT de $2.6 \mu\text{g/g}$ identificó actividad endoscópica en paciente con CUCI con una sensibilidad de 79%, especificidad de 100%, VPP de 100% y VPN de 57% con un AUC 0.893 (IC 95% 0.788-0.997).

Conclusión: La prueba FIT tuvo muy buena correlación con FC en la evaluación de la actividad en pacientes con CUCI pero no en la enfermedad de Crohn. El FIT tiene un rendimiento similar en comparación con FC para evaluar la actividad endoscópica en pacientes con CUCI. El FIT podría ser un biomarcador alternativo para la valoración de la actividad en pacientes con CUCI en regiones donde la FC no esté disponible. Un FIT con punto de corte de $2.6 \mu\text{g/g}$ tiene buena sensibilidad y especificidad para identificar actividad endoscópica.

Palabras clave: Prueba inmunoquímica fecal, calprotectina fecal, enfermedad inflamatoria intestinal, actividad de la enfermedad, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn.

Título

Correlación de la calprotectina fecal y la prueba inmunoquímica fecal para evaluar la actividad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Investigadores

Asesor de Tesis:

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Titular de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Departamento de Gastroenterología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Investigador Principal:

Dr. Juan Adrián Torres Díaz

Médico Residente de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Sede

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Introducción

1.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos principales formas de presentación, la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) y se caracterizan por ser desordenes inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal. A pesar de tener características en común, estas variantes de la EII se pueden distinguir por diferencias en predisposición genética y factores de riesgo, así como en hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos¹.

En el caso de CUCI, las características claves de la enfermedad incluyen inflamación de la mucosa que se extiende de forma proximal desde el recto. En conjunto con inflamación de la mucosa y la producción de una mezcla de mediadores de inflamación, se desarrollan úlceras superficiales de la mucosa. La característica principal de la enfermedad es la diarrea, usualmente postprandial y puede ser nocturna. La diarrea sanguinolenta está presente en la mayoría de los pacientes y la severidad del sangrado está correlacionado a la extensión de la enfermedad. Otras características comunes presentes en la enfermedad son el dolor abdominal cólico, tenesmo y síntomas constitucionales como fatiga, fiebre y pérdida de peso².

Por el contrario, la Enfermedad de Crohn puede afectar cualquier segmento del intestino, la afección puede ser segmentaria y la inflamación típicamente es transmural³. La presentación de la enfermedad puede ser muy amplia y diversa, siendo los síntomas clásicos dolor abdominal, diarrea acuosa, aunque puede ser sanguinolenta, y pérdida de peso⁴.

El curso natural de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de inflamación del tracto gastrointestinal que alternan con episodios de remisión. El conocimiento de objetivos de tratamiento, así como la monitorización estrecha de la enfermedad, son factores importantes para lograr resultados clínicos favorables y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EII, disminuyendo las tasas de cirugía, la dependencia a esteroides y hospitalización, mientras se mantienen una remisión sostenida⁵.

1.2 Perspectiva de la EII en México

La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en este inicio del siglo XXI ha ido en incremento alrededor del mundo y se ha convertido en un problema de salud pública, al originar altas tasas de hospitalización, incapacidad, mortalidad prematura y un aumento en la carga económica del sistema de salud^{6,7}.

Solamente en Norteamérica y Europa, alrededor de 1.5 y 2 millones de personas, respectivamente, sufren la enfermedad⁶. Aunque la incidencia de EC y CUCI se ha estabilizado en los países occidentales, parece ser que la incidencia de la EII está creciendo rápidamente en América del Sur, Europa del Este, Asia y África⁶.

En el caso de América Latina, países como Brasil han experimentado un crecimiento anual en la incidencia de EII⁸. En México, diversos estudios han mostrado un patrón al alza en la incidencia. Se ha encontrado que el número promedio anual de casos nuevos se incrementó de 28.8 (1987-1996) a 78.1 (1997-2006), lo cual significa que la incidencia promedio anual se incrementó 2.6 veces comparando ambos periodos⁹.

Por otro lado, la tasa anual ajustada de hospitalizaciones debido a CUCI en el periodo de 2004-2008 fue desde 2.3 hasta 4.1 por cada 1000 hospitalizaciones, lo que representa un incremento de 1.7 veces y un incremento del promedio anual de casos nuevos de 17 a 29¹⁰. Estudios recientes han reportado en nuestro país una prevalencia de EC que va del 8.1 al 8.4%, y de CUCI del 26.9 al 27.7%, lo cual también ha impactado en los costos de la enfermedad. Se ha reportado que los costos médicos totales de la EII están alrededor de los 47 mil pesos por paciente-año para la EC y de 29 mil pesos por paciente-año para CUCI. En la era previa a la aparición de los tratamientos biológicos, la hospitalización representaba más del 50% de los costos directos totales, sin embargo, actualmente con el uso de la terapia anti-TNF el tratamiento médico representa ahora el 64% de los costos directos médicos totales, con un costo trimestral per cápita de 30 mil pesos para EC y de 11 mil pesos para CUCI^{11,12}. Es importante hacer énfasis en que la EII puede estar asociada a costos significativos, representando una alta carga al sistema público de salud, esto debido a las tasas de hospitalización, como al tratamiento específico y a los métodos de

diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Por esta razón buscar alternativas que aminoren los costos de la enfermedad, son indispensables.

1.3 Evaluación de la actividad de la enfermedad

El programa Selección de Dianas Terapéuticas en EII (STRIDE, por sus siglas en inglés) fue iniciado por la Organización Internacional para el Estudio de la EII (IOIBD) en 2013, usando un proceso de consenso por expertos basados en evidencia. El propósito de esta propuesta es la de determinar objetivos terapéuticos para el manejo de la EII y de esta forma mejorar los desenlaces⁵.

La respuesta al tratamiento médico de la enfermedad inflamatoria intestinal ha sido tradicionalmente valorada mediante la resolución de síntomas, a través de herramientas desarrolladas como el índice Harvey-Bradshaw para EC¹³ y los índices Truelove-Witts y Mayo para CUCI¹⁴, los cuales han sido de utilidad para el clínico en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, actualmente se sabe que la evaluación clínica tiene una baja correlación con medidas objetivas como la remisión endoscópica la cual se ha convertido en el objetivo de tratamiento según las recomendaciones STRIDE, ya que esta se ha asociado a mejores desenlaces a largo plazo y a reducción de riesgo de daño intestinal^{15,16}. Es por esto que la valoración endoscópica sigue siendo el estándar de oro en la evaluación de la cicatrización de la mucosa¹⁷.

1.4 Marcadores fecales en la evaluación de la actividad de la enfermedad

En los últimos años, el uso de marcadores fecales en la práctica clínica ha reducido la necesidad de monitorizar la actividad de la enfermedad vía endoscópica, lo que ha reducido los costos y riesgos del procedimiento¹⁸. Actualmente, los biomarcadores de inflamación juegan un papel importante en EII. Sus usos incluyen determinación del sitio y la gravedad de la inflamación, ayudando a tomar decisiones terapéuticas y a establecer un pronóstico del paciente. Las principales ventajas de estos biomarcadores son su facilidad de recolectar, lo que hace posible su uso repetido en

periodos cortos de tiempo, además de tener mayor especificidad comparado con marcadores séricos, al estar directamente expuestos a la mucosa inflamada. A pesar de esto, no existe en la actualidad un biomarcador completamente confiable¹⁸.

1.4.1 Calprotectina fecal

La calprotectina fecal (CF), una proteína presente en el citosol del neutrófilo, asociada a actividad anti-microbiana, de quimiotaxis y de regulación de la inflamación. Las aplicaciones iniciales de la calprotectina en el contexto de la EII fue la de guiar la necesidad de realizar estudios invasivos, al ser un buen marcador para distinguir trastornos funcionales de la EII. Metaanálisis recientes han demostrado que el rendimiento de la CF muestra una sensibilidad del 82%, especificidad del 72% y un área bajo la curva de 0.84 para demostrar actividad endoscópica¹⁹. Otro metaanálisis indica que los pacientes con CF elevada tienen 53 a 83% de probabilidad de recaída en los siguientes 2 a 3 meses²⁰.

Actualmente, el programa STRIDE recomienda su normalización como un objetivo de tratamiento a mediano plazo^{18,21,22} ya que la calprotectina fecal ha mostrado una alta correlación con los índices de actividad clínica, endoscópica e histológica en adultos²³⁻²⁵, además de ser un marcador con alta sensibilidad en la identificación de inflamación de la mucosa, sirviendo como marcador pronóstico de tratamiento y como predictor de recaída.

Existen diversas pruebas en el mercado para la detección de CF que utilizan diversos métodos de detección (ELISA, inmunoensayo enzimático con fluorescencia, inmunocromatografía), anticuerpos (monoclonal o policlonal), lo cual resulta en una de las principales desventajas de este marcador, ya que se requieren de técnicas avanzadas las cuales usualmente solo están disponibles en un limitado número de centros especializados, volviendo su determinación y uso frecuente como algo poco accesible y costoso.

1.4.2 Prueba inmunoquímica fecal

La prueba inmunoquímica-fecal (FIT, por sus siglas en inglés), es una prueba de detección específica de hemoglobina humana intacta y sus productos tempranos de

degradación²⁶. Existen dos tipos de FIT disponibles: cualitativa (basada en inmunocromatografía y que provee un resultado positivo o negativo) o cuantitativa (basado en inmunoturbidimetría de aglutinación de látex y dando resultados numéricos para la concentración de hemoglobina fecal). Las pruebas cuantitativas se recomiendan sobre las cualitativas para remover el sesgo de lectura y mejorar la precisión en la prueba²⁷.

Esta prueba es usada ampliamente en los programas de tamizaje de cáncer colorrectal²⁸, sin embargo, también ha demostrado ser también un marcador sensible para la detección de inflamación de la mucosa intestinal^{29,30}.

Contrario a la calprotectina, el FIT cuantifica de manera simple y rápida la hemoglobina en heces, además de ser una prueba mayormente difundida y de costo más accesible.

Antecedentes

Pocos han sido los estudios en el mundo que han investigado la utilidad del FIT como biomarcador en la enfermedad inflamatoria intestinal. En 2014, un grupo de investigadores de Países Bajos comparó el rendimiento diagnóstico entre FIT y CF para detectar actividad endoscópica de la enfermedad. Reportaron 164 pacientes con EII de los cuales 83 tenían Crohn y 74 tenían CUCI. Encontraron que la calprotectina predecía inflamación endoscópica con una sensibilidad del 86%, especificidad del 72%, un valor predictivo positivo de 64% y valor predictivo negativo de 90%, con un área bajo la curva de 0.87. Para el FIT, encontraron una sensibilidad del 74%, especificidad de 84%, valor predictivo positivo de 72% y valor predictivo negativo del 84% con un área bajo la curva de 0.81. Ellos concluyeron que ambas pruebas predecían actividad endoscópica de la enfermedad con una precisión similar³¹.

Más recientemente en 2016, un grupo de investigadores de Corea del Sur, evaluaron la eficacia del FIT como biomarcador en CUCI. Reclutaron 82 pacientes con FIT y colonoscopia. En este estudio, encontraron una buena correlación entre el FIT y la actividad endoscópica ($r= 0.626$, $p < 0.01$) por lo que concluyen que puede ser un buen marcador no invasivo de la enfermedad³⁰.

En otro estudio de 2017, en Canadá, valoraron la capacidad de predicción de curación de la mucosa del FIT y CF. En este estudio prospectivo que reclutó 80 pacientes (40 pacientes con enfermedad de Crohn y 40 con CUCI), los valores predictivos positivos para FIT y CF fue de 0.78 y 0.77 respectivamente. Además reportaron una área bajo la curva para FIT mayor en pacientes con CUCI que en pacientes con Crohn, 0.88 contra 0.69. Los autores concluyen que ambos marcadores tienen un rendimiento similar para identificar curación de la mucosa³².

A pesar de que estos estudios han demostrado que ambos marcadores fecales tienen un rendimiento similar para la identificación de remisión endoscópica, así como la actividad de la enfermedad, es poca la evidencia para sugerir una recomendación de uso de la prueba FIT en este grupo de pacientes, por lo que es pertinente explorar en nuestro medio la utilidad de estos marcadores.

Justificación

Los biomarcadores fecales son de utilidad para determinar el grado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de una forma no invasiva, y con base a esto, tomar de decisiones terapéuticas que mejoren los desenlaces y el pronóstico de los pacientes. Entre los diversos biomarcadores estudiados, la calprotectina fecal es el más utilizado a nivel de la práctica clínica, al tener una buena correlación con la actividad clínica y endoscópica. Sin embargo, cuenta con algunas limitantes importantes, tales como su alto costo y la ausencia de disponibilidad en algunas regiones de nuestro país. La prueba inmunoquímica-fecal puede ser un biomarcador de utilidad cuando no se tenga acceso a la calprotectina fecal, al ser un estudio de menor costo y con mayor disponibilidad a nivel público y privado en México y en los países de Latinoamérica.

Pregunta de investigación

¿Existe una buena correlación entre la prueba inmunoquímica fecal y la calprotectina fecal para evaluar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal?

Hipótesis

La prueba FIT y la calprotectina fecal tiene una buena correlación para predecir actividad endoscópica de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos

1.1 Objetivo primario

Determinar la correlación entre la prueba inmunoquímica fecal y la calprotectina fecal para evaluar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

1.2 Objetivos secundarios

- a) Determinar la correlación del FIT y la calprotectina para evaluar actividad histológica.
- b) Determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de diferentes valores de FIT y calprotectina para predecir actividad endoscópica.

Materiales y Métodos

1.1 Diseño metodológico

Es un estudio exploratorio, transversal, descriptivo y comparativo. Se reclutaron pacientes de la consulta de enfermedad inflamatoria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con diagnóstico confirmado de Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática (CUCI) o Enfermedad de Crohn (EC), mayores de 18 años, en el periodo de abril de 2021 a julio de 2022.

1.2 Cálculo de muestra

El tamaño de muestra se calculó a partir de la fórmula de diferencias de medias. Se utilizó una precisión del 95% (probabilidad de 0.05 de cometer un error tipo I o α) y una fuerza o poder del 80% (probabilidad de 0.20 de cometer un error tipo II o β).

$$2 \left[\frac{(Z\alpha - Z\beta) DE}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Donde:

$Z\alpha$ = valor correspondiente al error alfa ($\alpha = 1.96$)

$Z\beta$ = valor correspondiente al error beta ($\beta = -0.842$)

μ_1 = media del grupo control = 50mcg/gr

μ_2 = media del grupo de pacientes con actividad = 500 mcg/gr

Sustitución de la fórmula:

$$2 \left[\frac{(1.96 - (-0.842) 54}{250 - 178} \right]^2$$

n= 100

Tomando en cuenta un 20% de pérdidas durante el estudio:

n= 120, es decir, se necesitan 120 pacientes por cada grupo de estudio.

1.3 Criterios de inclusión

- 1) Pacientes ambulatorios mayores de 18 años de la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal del INCMNSZ que decidieron participar en el estudio.
- 2) Diagnóstico definitivo de CUCI o enfermedad de Crohn.
- 3) Pacientes con determinación de FIT y calprotectina fecal en misma muestra.

1.4 Criterios de exclusión

- 1) Menores de 18 años.
- 2) Personas que manifiesten su deseo de no participar en el estudio.
- 3) Uso de anticoagulación terapéutica, antiagregantes o AINES.
- 4) Pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna del tracto gastrointestinal.
- 5) Pacientes con diagnóstico de esofagitis erosiva, esófago de Barret, enfermedad ácido-péptica, enfermedad hemorroidal, infección por *Clostridioides difficile*, colitis infecciosa, antecedente de adenomas colónicos con displasia de bajo y alto grado, enfermedad diverticular.
- 6) Enfermedad inflamatoria no clasificada.
- 7) Pacientes embarazadas.
- 8) Pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar, renal, hepática o neurológica crónica avanzada.

1.5 Criterios de eliminación

- 1) Datos de interés incompletos
- 2) Recolección inapropiada de muestra fecal

1.6 Población

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Crohn o CUCI de la clínica de enfermedad inflamatoria intestinal, entre abril de 2021 y abril de 2022. Los participantes que aceptaron participar colectaron una muestra fecal días previos a su consulta de seguimiento. Se recolectó la información endoscópica de aquellos participantes que contaban con colonoscopia tres meses previos o posterior a la toma de muestra fecal, y se usó el puntaje endoscópico de Mayo para determinar el nivel de actividad. Los criterios de exclusión incluyeron uso de anticoagulantes, anti inflamatorios no esteroideos, antecedente de angiodisplasia, hemorroides, diverticulitis, neoplasia intestinal maligna, infección gastrointestinal o enfermedad inflamatoria no clasificada.

1.7 Pruebas en heces

Se recolectaron y analizaron las muestras fecales de los participantes entre 1 y 7 días previas a su valoración en consulta externa. Se les solicitó recolectar la primera muestra de excremento de la mañana para ambas pruebas. La prueba FIT fue medida usando el sistema automatizado SENTiFIT 270 mediante los kits FOB Gold (Sentinel Diagnostics, Italia) que cuantifica la hemoglobina fecal usando ensayo de inmunoturbidimetría de látex plocional. La calprotectina fecal fue medida usando ensayo por inmunoabsorción de enzimas (ELISA) mediante el kit CALiaGold (Sentinel Diagnostics, Italia). El ensayo tiene un rango de detección entre 20 y 2200 µg/g y ha sido previamente validado y estandarizado en nuestro hospital.

1.8 Evaluación de actividad clínica

Se realizaron exámenes de laboratorio, las cuales incluyeron biometría hemática, química sanguínea, niveles de albúmina, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. Se obtuvieron antecedentes relevantes demográficos de los pacientes, clínicos de la enfermedad, tratamiento actual y antecedentes quirúrgicos. Los pacientes fueron valorados clínicamente en consulta ambulatoria y se recolectó la información necesaria del paciente para determinar los índices de actividad,

Truelove-Witts e índice integral Yamamoto-Furusho para CUCI y Harvey-Bradshaw y CDAI para EC.

1.9 Evaluación de actividad endoscópica

Se recolectó la valoración endoscópica de aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que contaran con determinación de FIT y FC tres meses previos o posteriores al estudio. Los pacientes recibieron preparación colónica según el protocolo del departamento de endoscopía el cual consiste en administración de 4 litros de polietilenglicol antes del estudio. La valoración endoscópica fue realizada por el personal en entrenamiento del departamento de endoscopía del INCMNSZ.

El estatus de la mucosa de los pacientes con CUCI fue valorado mediante el puntaje endoscópico de Mayo, el cual valora el patrón vascular, friabilidad de la mucosa, sangrado, presencia de erosiones o ulceraciones, y se otorgó una puntuación entre 0 y 3 según la gravedad.

1.10 Análisis estadístico

Las características basales de la población fueron analizadas usando estadística analítica estándar. Para la valorar la correlación entre los niveles de calprotectina fecal y la prueba inmunofecal se utilizó la prueba de Spearman para datos no paramétricos, así como para valorar la correlación entre los biomarcadores y la actividad endoscópica reportada. Se consideraron estadísticamente significativos valores bilaterales de $P < 0.05$. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN) de FIT y FC para actividad endoscópica e histológica de pacientes con diagnóstico de CUCI, se construyó curva ROC y se determinó el área bajo la curva (AUC). El análisis fue realizado usando SPSS versión 25 (Chicago, IL) para Mac.

1.11 Aspectos éticos

Este estudio fue llevado a cabo con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (No. REF. 4087) (Anexo 1). El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, BPC, el protocolo, y todas las regulaciones aplicables.

Resultados

1.1 Características de la población

El proceso de reclutamiento se describe en la Figura 1. Un total de 206 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Ciento treinta pacientes (63.1%) fueron mujeres, con una edad promedio de 48 años. Ciento cuarenta y ocho (72%) tuvieron diagnóstico de CUCI y 58 (28%) enfermedad de Crohn. Las características basales de la población se describen en la Tabla 1. La extensión de la enfermedad fue predominantemente ileocolónica en los pacientes con enfermedad de Crohn (26/58, 44.8%) y pancolónica en los pacientes con CUCI (106/148, 72%). Noventa y dos pacientes con CUCI (62.2%) presentaban actividad clínica leve, mientras que 53 (35.8%) presentaban actividad moderada valorado mediante Truelove-Witts. En los pacientes con enfermedad de Crohn, 35 (58.6%) se encontraban en remisión mediante la escala Harvey-Bradshaw. Solo 35 pacientes con CUCI tuvieron valoración endoscópica.

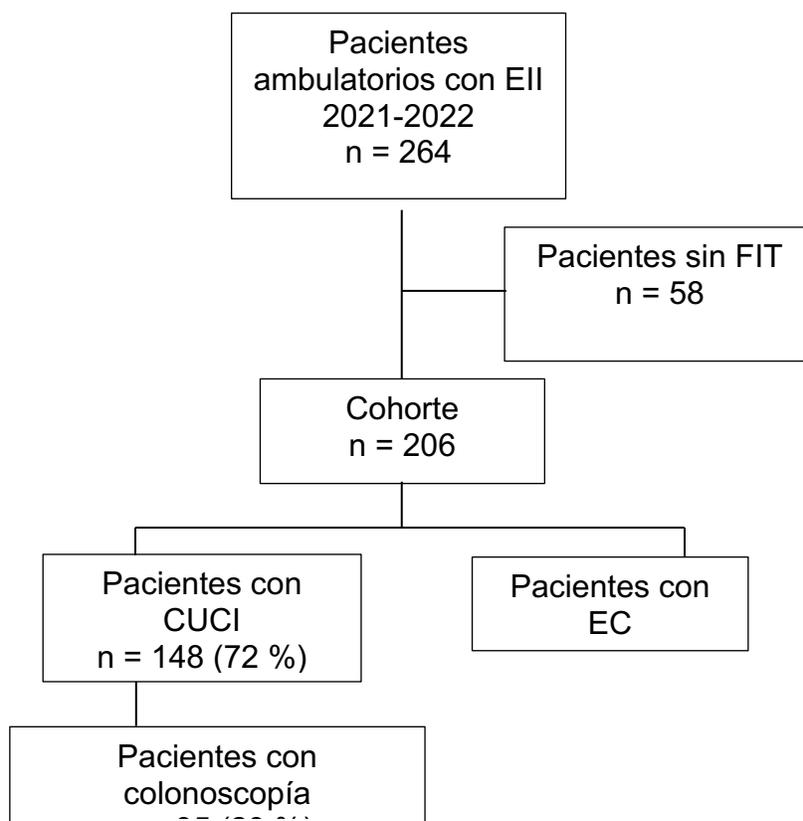


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección y reclutamiento de la población en estudio

1.2 Resultados de FIT y FC

Entre todos los pacientes, la mediana de FIT fue 2.8 $\mu\text{g/g}$ (rango, 2.6 – 2394 $\mu\text{g/g}$) y la mediana de FC fue de 265.5 $\mu\text{g/g}$ (rango, 22 – 6285 $\mu\text{g/g}$). Ciento treinta y nueve pacientes (67.4%) tuvieron FIT < 20 $\mu\text{g/g}$, mientras que 102 pacientes (49%) tuvieron una FC < 250 $\mu\text{g/g}$. Ocho pacientes (3%) tuvieron niveles de FIT > 1000 $\mu\text{g/g}$; 7 de estos pacientes con CUCI.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EII

Parámetro	n (%)
n = 206	
CUCI	148 (71.8)
Crohn	58 (28.2)
Sexo	Mujer 130 (63.1)
Edad promedio (DE), años	48.8 ± 15.5
Extensión de la enfermedad	
EC Ileal	20 (34.4)
EC Ileocolónico	26 (44.8)
EC Colónico	8 (13.8)
CUCI Proctitis	15 (10)
CUCI izquierda	27 (18)
CUCI Pancolónica	106 (71.6)
Tratamiento actual	
Corticoesteroides	62 (30)
Ácido 5-aminosalicílico	164 (79.6)
Biológicos	21 (10.2)
Infliximab	4 (19)
Adalimumab	12 (57)
Ustekinumab	3 (14)
Pruebas fecales, mediana (rango)	
FC, µg/g	265.5 (22 – 6285)
FIT, µg/g	2.8 (2.6 – 2394)
Actividad Clínica*	
Remisión EC	34 (58.6)
Leve CUCI / EC	92 (62.2) / 14 (24.1)
Moderada CUCI / EC	53 (35.8) / 10 (17.2)
Grave CUCI / EC	3 (2) / 0 (0)
Hallazgos endoscópicos (n=35)*	
Remisión	7 (20)
Leve	8 (22.8)
Moderada	10 (28.5)
Grave	10 (28.5)

*Actividad Clínica para CUCI definida por Truelove-Witts (actividad leve cuando los seis criterios son satisfechos, enfermedad grave cuando la frecuencia de deposiciones por día es ≥ 6 y ≥ 1 criterio sistémicos cumplido) y Harvey-Bradshaw para EC (remisión HBI < 5 , enfermedad leve 5-7, enfermedad moderada 8-16, enfermedad grave > 16).

+ Pacientes con CUCI, actividad definida por índice parcial de Mayo.

EC: Enfermedad de Crohn; FC: Calprotectina fecal; FIT: Prueba inmunoquímica fecal; CUCI: Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática; DE: Desviación estándar.

1.3 Hemoglobina fecal y calprotectina en pacientes con CUCI

Entre los pacientes con diagnóstico de CUCI, hubo muy buena correlación entre FIT y FC (coeficiente de correlación de Spearman $r_s = 0.745$, $P < 0.01$) Figura 2. De igual manera, hubo una buena correlación entre el FIT y los índices de actividad clínica (Truelove-Witts, $r_s = 0.626$, $P < 0.01$; Índice integral Yamamoto-Furusho, $r_s = 0.772$, $P < 0.01$), lo cual fue similar a la correlación entre FC y los índices de actividad clínica (Truelove-Witts, $r_s = 0.549$, $P < 0.01$; Índice integral Yamamoto-Furusho, $r_s = 0.748$, $P < 0.01$).

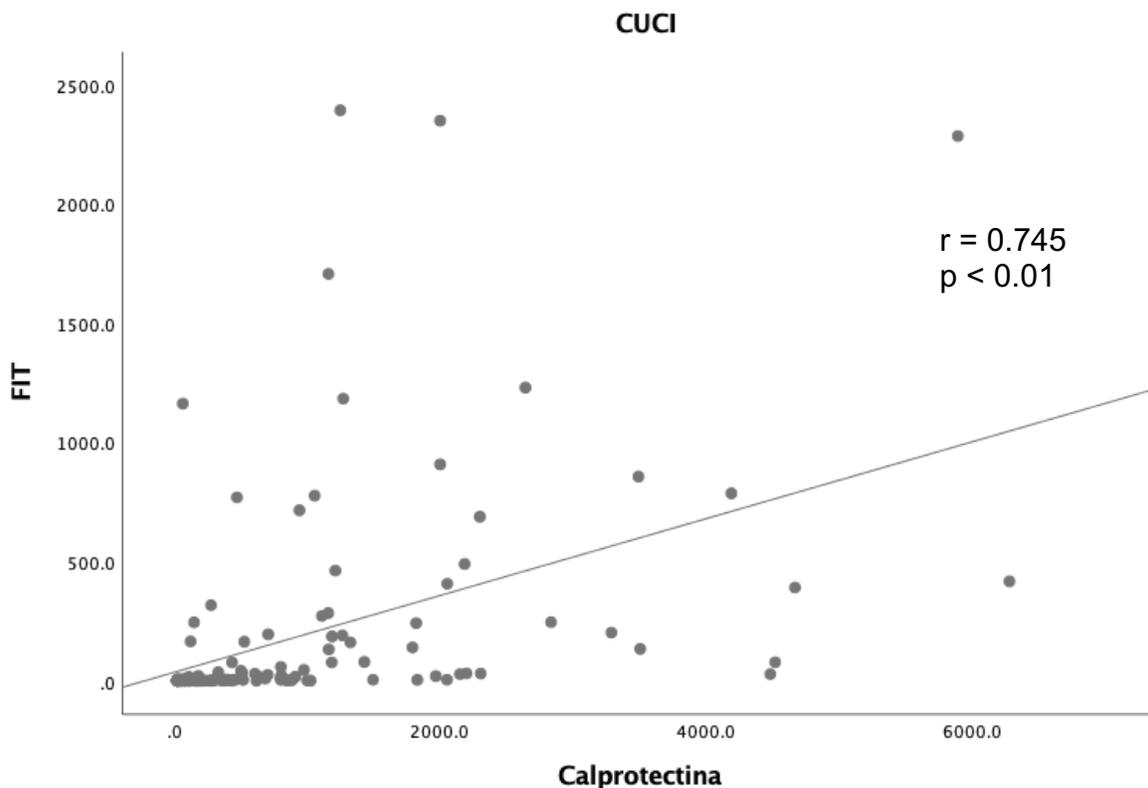


Figura 2. Gráfico de dispersión que demuestra la correlación entre la prueba inmuquímica fecal (FIT) y la calprotectina fecal en pacientes con CUCI

1.4 Hemoglobina fecal y calprotectina en pacientes con Crohn

Entre los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn, hubo una correlación moderada estadísticamente significativa entre FIT y FC (coeficiente de correlación de Spearman $r_s = 0.574$, $P < 0.01$) Figura 3. En la valoración de los índices de actividad clínica, hubo una pobre correlación con el FIT (CDAI, $r_s = 0.439$, $P < 0.01$; Harvey-Bradshaw, $r_s = 0.237$, $P = 0.074$), lo cual fue similar a la correlación con FC (CDAI, $r_s = 0.624$, $P < 0.01$; Harvey-Bradshaw, $r_s = 0.442$, $P < 0.01$).

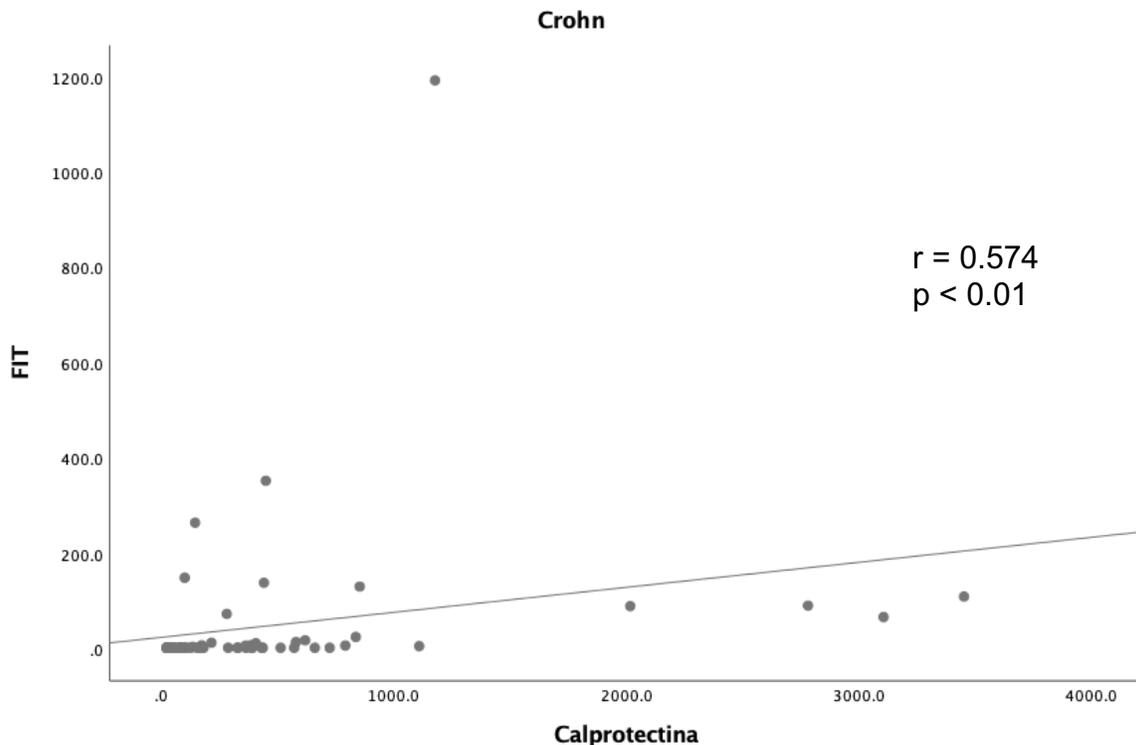


Figura 3. Gráfico de dispersión que demuestra la correlación entre la prueba inmuquímica fecal (FIT) y la calprotectina fecal en pacientes con Crohn.

1.5 Correlación de FIT y FC con actividad endoscópica en pacientes con CUCI

Treinta y cinco pacientes con CUCI contaban con valoración endoscópica, 7 (20%) presentaban remisión endoscópica, 8 (22.8%) actividad leve, 10 (28.5%) presentaron actividad moderada y 10 (28.5%) actividad grave. La correlación fue estadísticamente significativa y similar entre FIT y calprotectina fecal con la actividad endoscópica (FIT $r_s = 0.559$, $P < 0.01$; FC $r_s = 0.566$, $P < 0.01$).

1.6 FIT y FC para identificar actividad endoscópica en CUCI

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de diferentes punto de corte para FIT y FC para identificar actividad endoscópica se muestran en la tabla 2. Entre los pacientes con evaluación endoscópica con diagnóstico de CUCI, un punto de corte de FIT que mostró mejor rendimiento diagnóstico fue de 2.6 $\mu\text{g/g}$ identificando actividad endoscópica con sensibilidad de 79 %, especificidad de 100 %, VPP de 100 % y VPN de 57 %. El punto de corte de FC con mejor rendimiento diagnóstico fue de 250 $\mu\text{g/g}$ que mostró una sensibilidad de 75 %, especificidad de 100 %, VPP 100 % y VPN 50 %. Para el FIT, el AUC en CUCI fue de 0.893 (IC 95 % 0.788 - 0.997). Para la FC, el AUC fue de 0.908 (IC 95 % 0.807 - 1.00) Figura 4.

Tabla 2. Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Negativo para FIT y FC para predicción de actividad endoscópica en CUCI

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
FC (n=35)				
50	96	43	87	75
100	89	71	93	63
250	75	100	100	50
FIT				
2.6	79	100	100	54
20	64	100	100	41
100	56	100	100	32

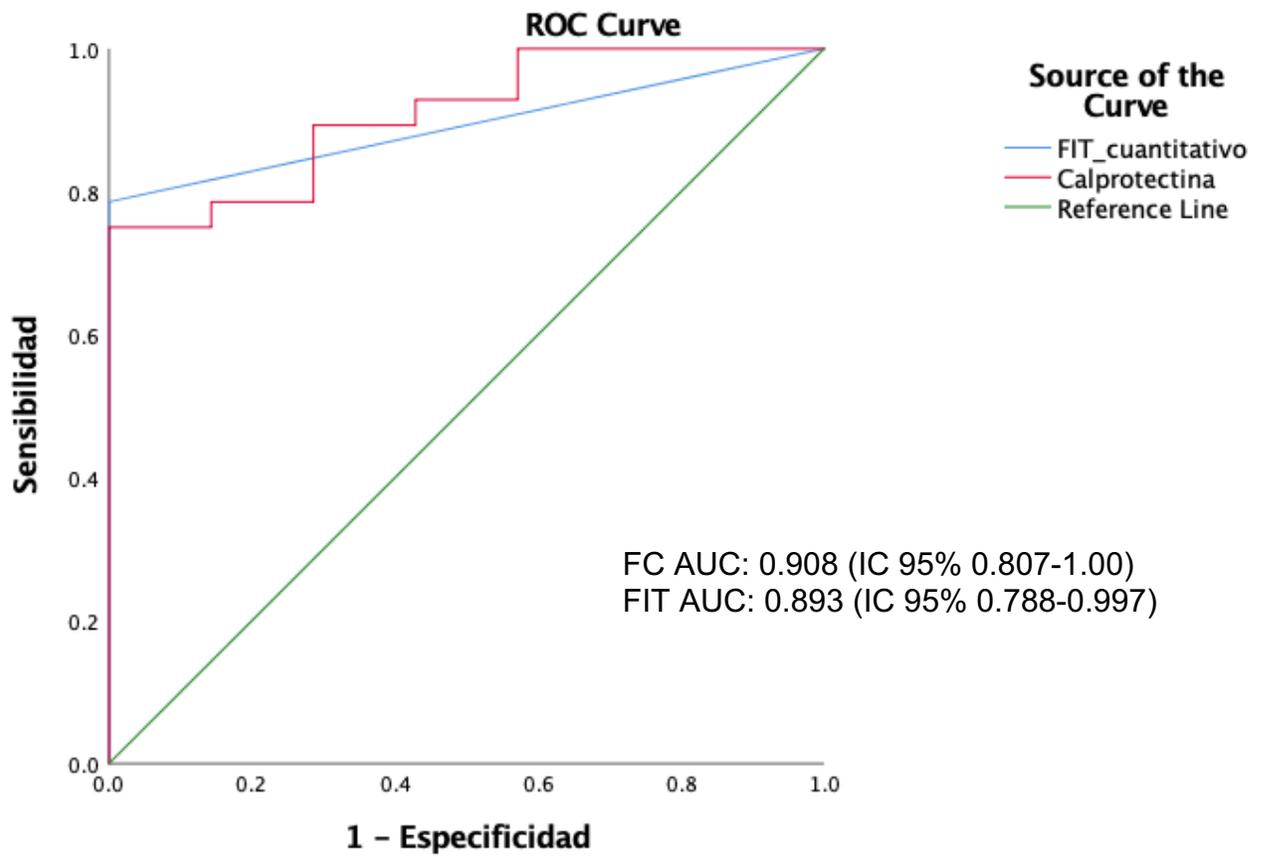


Figura 4. Curva ROC para FC y FIT en el subgrupo de pacientes con CUCI con actividad endoscópica.

1.7 FIT y FC para identificar actividad histológica en CUCI

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de diferentes punto de corte para FIT y FC para identificar actividad histológica se muestran en la tabla 3. Entre los pacientes con CUCI, el punto de corte de FIT que mostró mejor rendimiento fue de 2.6 $\mu\text{g/g}$ identificando actividad histológica con sensibilidad de 67 %, especificidad de 75 %, VPP de 95 % y VPN de 23 %. El punto de corte de FC con mejor rendimiento diagnóstico fue de 100 $\mu\text{g/g}$ con una sensibilidad de 80 %, especificidad de 50 %, VPP 92 % y VPN 25 %. Para el FIT, el AUC fue de 0.642 (IC 95% 0.293 - 0.990). Para la FC, el AUC fue de 0.642 (IC 95% 0.367 - 0.917).

Tabla 3. Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Negativo para FIT y FC para predicción de actividad histológica en CUCI

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
FC (n=34)				
50	90	25	90	25
100	80	50	92	25
250	60	50	90	14
FIT				
2.6	67	75	95	23
20	53	75	94	18
100	40	75	92	14

Discusión

Debido a que la historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal que se caracteriza por episodios recurrentes de exacerbación y remisión, la monitorización estrecha y continua de la actividad es indispensable para ajustar de forma oportuna el tratamiento y de esta forma lograr desenlaces favorables. Con el fin de mejorar el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se han establecido estrategias de tratamiento dirigidas hacia objetivos clínicos, bioquímicos y endoscópicos relevantes en los últimos años. Actualmente los objetivos de tratamiento recomiendan buscar la cicatrización endoscópica y considerar realizar los ajustes al tratamiento necesarios para lograrlo.⁵ Desafortunadamente, la evaluación endoscópica conlleva riesgos y costos elevados. Encontrar marcadores no invasivos que sean precisos en determinar la actividad de la enfermedad, reproducibles, de fácil acceso, poco costosos, rápidos y que no generen complicaciones, ha sido uno de los mayores retos.³³ Los marcadores fecales parecen ser prometedores como indicadores de inflamación intestinal. La calprotectina fecal es el biomarcador más frecuentemente utilizado, ya que ha demostrado una sensibilidad de 82% y especificidad de 72% con un área bajo la curva de 0.84 para detectar actividad endoscópica¹⁹, por lo cual, lograr su reducción tiene un valor pronóstico significativo después de iniciado el tratamiento, por lo que actualmente las guías recomiendan buscar su reducción a niveles entre 100 y 250 µg/g como objetivo de tratamiento⁵. Desafortunadamente una de sus limitantes es la disponibilidad y el costo, por lo que la búsqueda de nuevas alternativas es imperativo.

Por lo anterior, en este estudio, demostramos que la Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) es un biomarcador que correlaciona de manera muy buena con la calprotectina fecal que traduce la presencia de inflamación intestinal, particularmente en pacientes con CUCI. Nuestros coeficientes de correlación para CUCI de 0.745 y para Crohn 0.574 van acorde a los reportados en la literatura mundial que van desde 0.42 a 0.79 para EC y de 0.51 a 0.83 para CUCI.^{31,32,34} Un estudio previo evaluó la prueba FIT como marcador de inflamación en 152 pacientes con CUCI usando prueba cuantitativa, los autores encontraron que niveles por encima de un nivel de 100 ng/mL

indicaban inflamación endoscópica con una sensibilidad de 60% y especificidad de 87%³⁵. En nuestro estudio, encontramos que el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico fue de 2.6 µg/g con una sensibilidad de 79% y especificidad de 100%. Estos puntos de corte pueden diferir por los diferentes rangos de detección de los diferentes kits disponibles.

Además, en nuestro trabajo encontramos que tanto la calprotectina fecal como el FIT tienen muy buena correlación con los índices de actividad clínicamente más frecuentemente utilizados. Es importante mencionar, que las escalas clínicas evaluadas, la que presentó una mejor correlación con ambos biomarcadores fecales fue el índice integral Yamamoto-Furusho, teniendo una correlación de 0.77 con el FIT y 0.74 con la calprotectina fecal.

Es de llamar la atención, que a pesar de que ambos biomarcadores presentaron una correlación estadísticamente significativa en los pacientes con Crohn, esta fue baja así como también la correlación con los índices clínicos de actividad fue bajo para ambos marcadores lo cual pudiera deberse principalmente a la localización de la enfermedad que puede afectar el intestino delgado y zonas alterantes de inflamación con zonas normales, ya que la mayoría de los pacientes presentaron localización ileal o ileocolónica, más no exclusivamente colónica como en los pacientes con CUCI en donde se ha observado que el rendimiento de la calprotectina fecal es mayor.

De los pacientes con CUCI que contaban con colonoscopia reciente, tanto el FIT como la calprotectina presentaron una correlación baja con la actividad endoscópica, sin embargo, fue similar para ambas pruebas, lo que nos puede sugerir que ambos biomarcadores fecales pueden correlacionar de forma similar con la presencia de actividad endoscópica, y convertir al FIT como una buena alternativa cuando la calprotectina fecal no está a nuestro alcance, ya que no se cuenta con calprotectina fecal en todos los hospitales públicos en México. A pesar que FC es una prueba que cada vez está más difundida, sigue habiendo limitantes en algunas regiones de Latinoamérica y en particular en México. Dado que la FC es útil en la optimización del manejo en la EII, contar con alternativas que tengan un rendimiento similar es bueno. Nuestro estudio resalta el hecho que ambos marcadores fecales tienen un rendimiento similar particularmente en los pacientes con CUCI. Algunas de

las ventajas del FIT sobre la calprotectina fecal, son los costos y su disponibilidad. Sin embargo, un resultado de FIT positivo es probable que se tenga que continuar de una evaluación endoscópica para descartar otras posibles causas de un resultado positivo. A la fecha no se han realizado estudios de costo- beneficio, lo cual será interesante evaluar para comprobar los beneficios del FIT en nuestro país.

Nuestro estudio presenta algunas fortalezas como: el tamaño de la muestra en donde se pudo incluir más de 200 pacientes en el estudio, lo que representa una de las cohortes más grandes a nivel mundial en las cuales se ha evaluado el rendimiento del FIT para valorar la actividad de la enfermedad. Además, en todos los pacientes se realizó la determinación de ambos biomarcadores fecales en una misma muestra, lo cual da poco margen de sesgo en la toma de muestra. Por otro lado, la principal limitación es que no se pudo realizar valoración endoscópica en todos los pacientes aunque no era un objetivo principal del estudio, esto se debió principalmente primero por la interrupción ocurrida en la unidad de endoscopia debido a la pandemia por SARS-CoV2. Finalmente, no se pudo descartar totalmente que el resultado positivo de la prueba FIT fuera debido a la presencia de adenomas o de patología maligna en todos los pacientes positivos al FIT, ya que no todos los pacientes contaban con colonoscopia reciente.

Conclusión

En conclusión, demostramos en este estudio de cohorte de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, que la Prueba Inmunoquímica Fecal tiene una alta correlación con la Calprotectina Fecal para evaluar la actividad, particularmente en pacientes con CUCI, por lo que se puede considerar un biomarcador fecal alternativo para detectar actividad en aquellos centros donde no se disponga con la calprotectina fecal.

Referencias

1. Bernstein CN. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Guías Mundiales la WGO*. 2015.
2. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995 LP - 1000. doi:10.1136/adc.88.11.995
3. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427-434. doi:10.1038/nature06005
4. Mehhjian HS. Clinical Features and Natural History of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1979;77:898-906.
5. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
7. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. March 2023. doi:10.1016/j.cgh.2022.06.030
8. Kamm MA. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2017;390(10114):2741-2742. doi:10.1016/S0140-6736(17)32669-7
9. Yamamoto-Furusho JK. Clinical Epidemiology of Ulcerative Colitis in Mexico: A Single Hospital-based Study in a 20-year Period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(3). https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2009/03000/Clinical_Epidemiology_of_Ulcerative_Colitis_in.4.aspx.
10. Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, Garza-González E, Maldonado-Garza HJ. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol México* . 2011;76(1):34-38. <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-epidemiologia-caracteristicas-clinicas-colitis-ulcerosa-articulo-X0375090611023563>.
11. Valk ME van der, Mangen M-JJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72 LP - 79. doi:10.1136/gutjnl-2012-303376
12. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Rev Gastroenterol México*. 2020;85(3):246-256. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.07.008>

13. Harvey RF, Bradshaw JM. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *Lancet*. 1980;315(8167):514. doi:10.1016/S0140-6736(80)92767-1
14. Seo M, Okada M, Yao T, Okabe N, Maeda K, Oh K. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(10):1759-1763.
https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/7572889/Evaluation_of_disease_activity_in_patients_with_moderately_active_ulcerative_colitis:_comparisons_between_a_new_activity_index_and_Truelove_and_Witts'_classification_.
15. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J-F, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014;63(1):88 LP - 95. doi:10.1136/gutjnl-2013-304984
16. Osada T, Ohkusa T, Okayasu I, et al. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(s2):S262-S267. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05413.x>
17. Bharadwaj S, Tandon P, Kulkarni G, Rivas J, Charles R. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2015;16(12):689-698. doi:<https://doi.org/10.1111/1751-2980.12301>
18. Lopez RN, Leach ST, Lemberg DA, Duvoisin G, Geary RB, Day AS. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(3):577-582. doi:10.1111/jgh.13611
19. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis I. Fecal Calprotectin in Assessing Inflammatory Bowel Disease Endoscopic Activity: a Diagnostic Accuracy Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3 SE-Systematic Review and Meta-Analysis). doi:10.15403/jgld.2014.1121.273.pti
20. Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):894-902. doi:10.1097/MIB.0000000000001082
21. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369. doi:10.1136/bmj.c3369
22. Boon GJAM, Day AS, Mulder CJ, Geary RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11469-11480. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11469
23. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative Colitis: Correlation of the Rachmilewitz Endoscopic Activity Index with Fecal Calprotectin, Clinical Activity, C-reactive Protein, and Blood Leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1851-1858. doi:10.1002/ibd.20986
24. Berni Canani R, Terrin G, Rapacciuolo L, 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):547-553. doi:10.1016/j.dld.2008.01.017
25. 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.

- doi:10.1053/gast.2000.8523
26. Allison^{^{*}} JE. Population Screening for Colorectal Cancer Means Getting FIT: The Past, Present, and Future of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Immunochemical Test for Hemoglobin (FIT). *Gut Liver*. 2014;8(2):117-130. doi:10.5009/gnl.2014.8.2.117
 27. Fraser CG, Allison JE, Young GP, Halloran SP. Quantitation of Hemoglobin Improves Fecal Immunochemical Tests for Noninvasive Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):839-840. doi:10.1016/j.cgh.2013.02.031
 28. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Test for Colorectal Neoplasia. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):244-255. doi:10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00003
 29. Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takashima S, Inokuchi T, Ichinose M. Fecal immunochemical test as a biomarker for inflammatory bowel diseases: can it rival fecal calprotectin? *Intest Res*. 2016;14(1):5-14. doi:10.5217/ir.2016.14.1.5
 30. Ryu DG, Kim HW, Park SB, et al. Assessment of disease activity by fecal immunochemical test in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10617-10624. doi:10.3748/wjg.v22.i48.10617
 31. Mooiweer E, Fidder HH, Siersema PD, Laheij RJF, Oldenburg B. Fecal Hemoglobin and Calprotectin Are Equally Effective in Identifying Patients with Inflammatory Bowel Disease with Active Endoscopic Inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):307-314. doi:10.1097/01.MIB.0000438428.30800.a6
 32. Ma C, Lumb R, Walker E V., et al. Noninvasive Fecal Immunochemical Testing and Fecal Calprotectin Predict Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1643-1649. doi:10.1097/MIB.0000000000001173
 33. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1275-1285.e2. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.003
 34. Ryu DG, Kim HW, Park SB, Kang DH, Choi CW, Kim SJ NH. Assessment of disease activity by fecal immunochemical test in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10617-10624.
 35. Takashima S, Kato J, Hiraoka S, et al. Evaluation of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis by Fecal Calprotectin Vs. Fecal Immunochemical Test. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG*. 2015;110(6). https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/06000/Evaluation_of_Mucosal_Healing_in_Ulcerative.20.aspx.

Anexos

Anexo 1. Aprobación por Comité de Ética

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD

 INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 02 DE MAYO DE 2022
NO. OFICIO MCONTROL-639/2022
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DR. JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI,
ALCALDIA TLALPAN
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

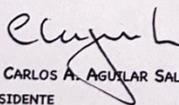
"Correlación de la calprotectina fecal y la prueba inmuno-fecal para evaluar actividad en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal "
Versión mayo 2022
REF. 4087

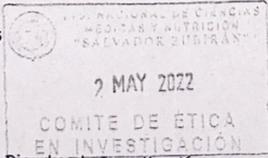
La vigencia de la aprobación termina el día 02 de mayo de 2023. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

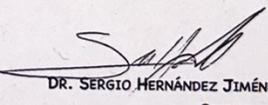
POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"
2 MAY 2022
COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION


DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.
CAAS/SHJ/MRG

Avenida Vasco de Quiroga No.15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx


Ricardo
2022 Flores
Magón
PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA