

Utilidad de la calprotectina fecal en la patología intestinal. Experiencia inicial

Camila Estay H.¹, María Isabel Quijada G.¹, Katya Carrillo G.¹ y Rodrigo Quera P.²

¹Unidad de
Coloproctología,
Clínica Las Condes.
²Servicio de
Gastroenterología,
Clínica Las Condes.

Conflicto de intereses:
Sin conflicto de
intereses.

Recibido: 5 de
diciembre de 2012
Aceptado: 11 de
febrero de 2013

Correspondencia a:
Rodrigo Quera Pino
Lo Fontecilla 441;
Edificio 3, 3° piso
Clínica las Condes
Tel.: 82894787
E-mail: rquera@clc.cl

Fecal calprotectin and the utility in intestinal pathology. Initial experience

Background: Intestinal pathology has a wide spectrum of symptoms, when these are unspecific endoscopic study is generally required in order to differentiate organic and functional disease. Fecal calprotectin (FC) is a reliable and non-invasive tool that can be used to infer damage in the intestinal mucosa, especially in Inflammatory Bowel Disease (IBD). **Objective:** To evaluate our initial experience measuring FC and its usefulness in medical practice. **Materials and Methods:** Using information of patients with FC indicated for unspecific gastrointestinal (GI) symptoms between January 2011 and March 2012. Patients were classified in: group 1 (G1 with IBD) and group 2 (without organic GI disease). Three groups were established according to FC results: negative ($< 15 \mu\text{g/g}$), intermediate ($15-60 \mu\text{g/g}$) and positive ($> 60 \mu\text{g/g}$). Concordance between results and physicians' behavior was established. **Results:** In the period mentioned above a total of 64 patients (24 G1-40 G2) were selected. In G1, FC levels were negative, intermediate and positive in 8, 3 and 13 patients, respectively, being concordant in a 100, 100 and 84.6%, respectively. Only four patients needed a colonoscopy to adjust treatment. Mainly, there was a favorable clinical response. In G2, results on FC were negative in 19, intermediate in 8 and positive in 13 patients, in which concordance was established with the presence of organic intestinal pathology with a 94.7%, 87.5% and 92.3%, respectively. **Conclusions:** This study confirms that in our population, there is a good correlation between FC results and physicians behavior, especially in patients with IBD. **Key words:** Fecal calprotectin, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome.

Introducción

Los síntomas gastrointestinales (GI) representan uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica médica, existiendo gran variedad de manifestaciones clínicas en donde, la mayor disyuntiva es realizar un diagnóstico de certeza entre patologías orgánicas *versus* funcionales. Para lograr este objetivo, la colonoscopia es la técnica más utilizada, ya que permite visualizar directamente la mucosa intestinal y obtener biopsias. Sin embargo, este examen no se encuentra exento de complicaciones, requiere de preparación, es invasivo, operador dependiente, tiene un costo no despreciable y debe ser realizado por un especialista, por lo que no se encuentra ampliamente disponible¹. Por lo tanto, es necesario determinar en qué pacientes se justifica un estudio más exhaustivo e invasivo cuando se sospecha de una enfermedad orgánica y en qué pacientes los síntomas se explican principalmente por patología funcional, siendo el Síndrome Intestino Irritable (SII) uno de los más frecuentes, considerando que ambas patologías no son excluyentes^{2,3}. Para esto se han buscado marcadores

menos invasivos que permitan diferenciarlas de manera confiable, siendo la calprotectina fecal (CF) un biomarcador demostrado para este propósito. La CF es una proteína citoplasmática (que se une a calcio y a zinc) y que representa el 60% de las proteínas de los neutrófilos⁴. En consecuencia, ante cualquier daño que ocurra sobre la mucosa intestinal, aumenta la permeabilidad vascular con el reclutamiento de neutrófilos y posterior liberación de calprotectina que participa en la cascada de la inflamación. Es resistente a la degradación enzimática de las bacterias GI, por lo que es fácilmente medible en deposiciones hasta 7 días después de su liberación⁵.

La CF ha demostrado su mayor utilidad en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), representando de manera confiable el estado de la mucosa intestinal, complementando el diagnóstico inicial o en la determinación de reactivación de la enfermedad⁶.

Entendiendo que tanto la colitis ulcerosa (CU) como la enfermedad de Crohn (EC), son enfermedades inflamatorias de curso crónico con períodos de reactivación variable, es que se hace indispensable determinar de manera segura en qué pacientes la

sintomatología GI inespecífica requiere de estudio endoscópico⁷. Muchas veces, el dolor o malestar abdominal, en lugar de ser causados por reactivación de la EII, pueden ser secundarios a infecciones intercurrentes, alergias alimentarias, uso de antibióticos, sobrecrecimiento bacteriano intestinal e incluso un cuadro funcional agregado^{8,9}. Con respecto a esto último, un estudio reciente comprobó la utilidad de la CF en discriminar entre EII y desórdenes funcionales con una sensibilidad de 95% y especificidad de 91%¹⁰.

Por lo tanto, es importante considerar a la CF como una herramienta útil en patología GI.

Objetivo

Evaluar la experiencia inicial en la medición de CF y su utilidad en la práctica clínica.

Material y Métodos

Este es un estudio observacional descriptivo, utilizando una base de datos de pacientes que consultaron en el Servicio de Gastroenterología de Clínica las Condes, durante el período de enero de 2011 hasta marzo de 2012. Se consideraron variables demográficas, clínicas y de laboratorio. Se seleccionaron aquellos pacientes a quienes se les indicó medir niveles de CF. Se clasificó a estos pacientes según antecedentes de EII, a quienes se les asignó el grupo 1, y pacientes sin antecedentes de morbilidad GI, llamado grupo 2.

Para cada grupo se determinaron los siguientes criterios de inclusión:

Grupo 1 (G1)

- Pacientes con diagnóstico de EII (EC-CU): según criterios endoscópicos, histológicos y radiológicos.
- Indicación del examen: evaluar actividad de la enfermedad y/o respuesta a tratamiento.
- Presencia de síntomas GI inespecíficos (dolor/molestias abdominales, distensión, meteorismo).
- Ausencia de signos o síntomas sugerentes de actividad inflamatoria intestinal (rectorragia, baja de peso, fiebre).

Grupo 2 (G2)

- Pacientes sin diagnóstico previo de patología orgánica GI.
- Indicación del examen: diagnóstico diferencial (orgánico *versus* funcional) secundario a síntomas GI inespecíficos (malestar abdominal, diarrea, distensión abdominal, meteorismo, sangrado aislado).

La muestra de deposiciones fue obtenida por el paciente en forma ambulatoria, a cada uno se le entregó un instructivo más los materiales necesarios para la toma de muestra. Ésta debió ser refrigerada a una

temperatura entre 2-8°C durante un plazo máximo de 7 días. Se cuantificaron los niveles de CF mediante la técnica inmunocromatográfica semicuantitativa PreventID® CalDetect®, estableciendo tres grupos: negativo < 15 µg/g, intermedio 15-60 µg/g, y positivo > 60 µg/g (según las indicaciones del fabricante).

En los pacientes del G1, se buscó concordancia entre el resultado de CF y la conducta médica. Para ello, se estableció que frente a un resultado CF negativo la conducta médica sería no modificar el tratamiento. Si la CF estuviera en rango positivo o intermedio la conducta médica sería modificar la estrategia terapéutica (aumento de dosis del fármaco utilizado o agregar otra droga).

En los pacientes del G2, se buscó concordancia entre resultado de CF y hallazgo o ausencia de patología orgánica, por lo que con CF negativa se asumiría como trastorno digestivo funcional con el manejo correspondiente. Frente a un resultado de CF positivo o intermedio se asumiría patología orgánica que requeriría de estudios endoscópicos o imágenes adicionales.

El seguimiento se llevó a cabo mediante revisión de la ficha clínica en forma retrospectiva.

Los datos fueron anonimizados, por lo que no se requirió de consentimiento informado. Además, fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Clínica Las Condes.

Se realizó estadística descriptiva para las variables categóricas mediante uso de frecuencias (porcentajes), y medianas e intervalos para variables continuas.

Resultados

Durante el período mencionado, se seleccionaron 64 pacientes, de ellos 24 pertenecían al G1 (con diagnóstico de EII) y 40 al G2 (sin patología GI diagnosticada).

Resultados en G1

Se incluyeron 24 pacientes con EII, 14 tenían EC y 10 CU, la edad mediana fue de 42 años (11-66) y el 79% correspondía a mujeres (Tabla 1).

Al consultar, 18 pacientes presentaban sintomatología GI inespecífica, de ellos, sólo en nueve existía sospecha clínica de reactivación de la EII, aun cuando los síntomas y signos no fuesen categóricos de reactivación. En los otros nueve pacientes, al igual que en los seis pacientes asintomáticos, la CF se solicitó para control de la actividad de la enfermedad y definir cambios en el tratamiento.

En los pacientes con sospecha de reactivación de enfermedad, seis de nueve presentaron CF positiva, dos tuvieron CF en un valor intermedio y un paciente tuvo un resultado negativo. En los quince pacientes a quienes se les indicó CF para evaluar respuesta a tra-

Artículo Original

Tabla 1. Características demográficas G1

	EC n = 14	CU n = 10	Total n = 24
Sexo (%)			
Femenino	11	8	19 (79)
Masculino	3	2	5 (21)
Edad mediana (rango)			42 (11-66)
Clasificación de Montreal			
Localización			
Ileal	3		
Colónica	5		
Ileocolónica	6		
Compromiso alto	0		
Fenotipo			
Inflamatorio*	13		
Estenosante	1		
Fistulizante	0		
Extensión			
Proctitis ulcerosa		5	
Colitis ulcerosa izquierda		1	
Colitis ulcerosa extensa		4	
Sin tratamiento	1	1	2
Tratamiento**			
Mesalazina	7	9	16
Azatioprina	6	2	8
Corticoides	4	2	6
Infliximab	4	0	4

*Un paciente con fenotipo inflamatorio presentaba enfermedad perianal asociada. **Tratamiento: fármacos pueden estar asociados.

tamiento y/o control de la actividad inflamatoria, los resultados de CF fueron: negativo en siete, intermedio en uno y positivo en siete.

Al analizar el impacto del resultado de CF en la conducta médica, en el grupo de CF negativa (ocho pacientes) sólo en un paciente se indicó una colonoscopia informada como colitis inflamatoria crónica sin signos de inflamación aguda. El tratamiento se mantuvo en siete pacientes y en uno se continuó la disminución de la dosis de prednisona según lo programado, cinco evolucionaron favorablemente con una mediana de seguimiento de ocho meses (intervalo: 3-17 meses). Dos pacientes no volvieron a control, por lo que no se puede analizar su evolución, y hubo un paciente con persistencia de sintomatología para quien luego de 11 meses de seguimiento se estableció el diagnóstico de colitis linfocítica por biopsia.

En los tres pacientes con CF en rango intermedio se aumentó el tratamiento y en ninguno se realizó una colonoscopia. Dos pacientes mantuvieron controles periódicos, ambos con seguimiento a 11 meses, uno con evolución favorable sin nuevas crisis y el otro permaneció sintomático, al cual posteriormente se le

diagnosticó colitis linfocítica. El tercer paciente no volvió a control.

En el grupo con CF positiva (13 pacientes), a tres se les realizó una colonoscopia concordante con actividad inflamatoria aguda con la consiguiente modificación de tratamiento. De los 10 pacientes restantes, a ocho se les aumentó el tratamiento y a dos se les mantuvo. Doce de los 13 pacientes fueron controlados durante 11 meses (intervalo: 2-18). Ocho pacientes evolucionaron favorablemente, dos persistieron con síntomas inespecíficos y dos tuvieron una evolución clínica desfavorable con falta de respuesta al tratamiento.

Según lo establecido, el grado de concordancia entre el resultado de CF y conducta en el manejo médico fue de 100% para valores de CF negativos, ya que en todos los pacientes se mantuvo el tratamiento. Mientras que para valores de CF intermedios y positivos la concordancia fue de 100 y 84,6%, respectivamente, porque en dos pacientes con resultado positivo se mantuvo el tratamiento en vez de aumentar la dosis o agregar otro fármaco (Figura 1).

Resultados en G2

Se pidió CF en 40 pacientes sin diagnóstico previo de patología GI, la edad mediana fue de 38 años (intervalo: 2-69); el 68% correspondía a mujeres. La sintomatología clínica en orden de frecuencia fue 78% diarrea, 53% dolor abdominal o malestar abdominal, 10% distensión abdominal, 5% fiebre y 2,5% baja de peso. El examen fue indicado como estudio complementario para establecer un diagnóstico (en cuatro de ellos hubo sospecha de EII).

Hubo 19 pacientes con resultados de CF negativa, en ocho se complementó con colonoscopia, sólo en dos pacientes se encontraron alteraciones (erosiones mínimas). Quince pacientes se manejaron como SII con evolución favorable, en los otros cuatro pacientes se diagnosticó una diarrea secundaria al uso de metformina, infección por *Clostridium difficile* (estudio toxina A y B realizado el mismo día que la CF), diarrea multifactorial en paciente postrado y un paciente que presentaba como único diagnóstico un déficit de vitamina D de origen no precisado.

La CF tuvo valor intermedio en ocho pacientes, en cinco se realizó una colonoscopia sin objetivar lesiones. En siete se hizo diagnóstico de patología orgánica (Figura 2), un paciente se manejó como SII sin poder obtener información sobre su evolución porque no volvió a control.

Trece pacientes obtuvieron resultado de CF positivo, en cinco de ellos se realizaron estudios con colonoscopia, donde un paciente no presentó alteraciones. A 12 pacientes se les diagnosticó patología orgánica y el único paciente sin diagnóstico era usuario de tratamiento anticoagulante.

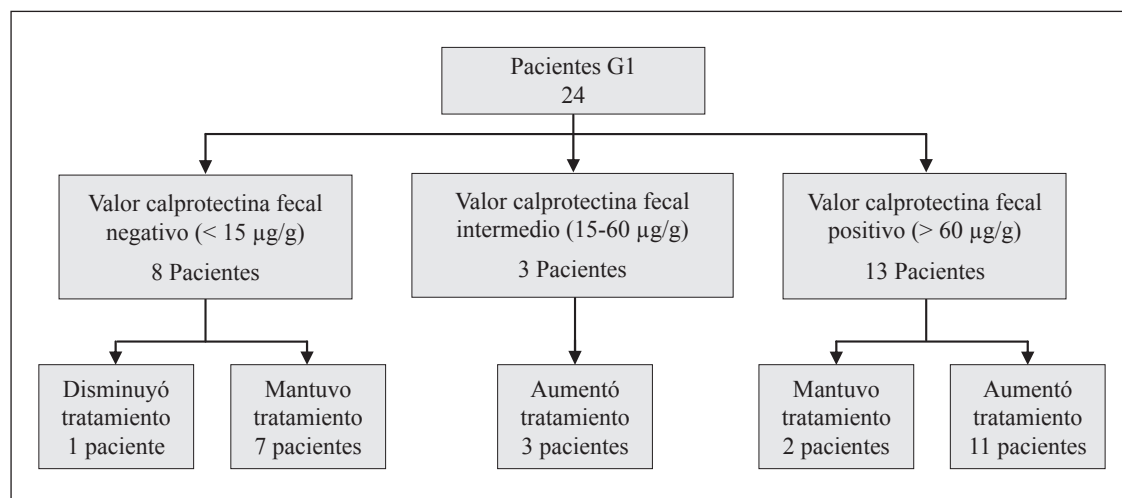


Figura 1. Resultados de calprotectina fecal y conducta médica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (G 1).

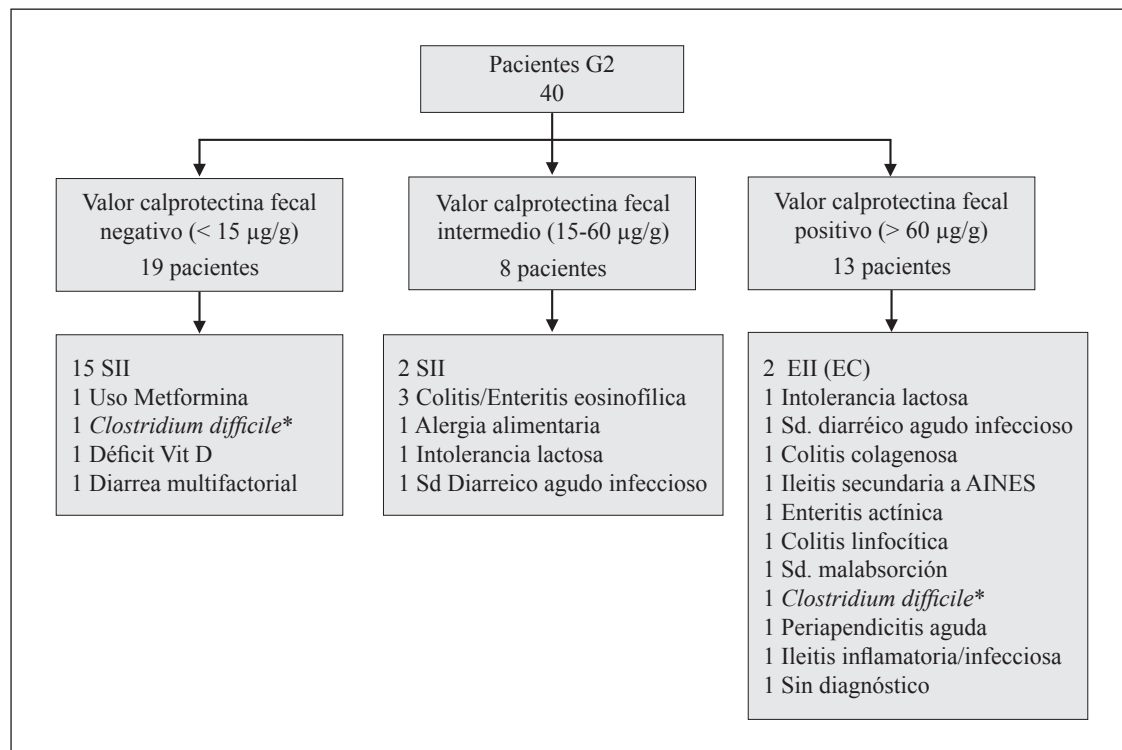


Figura 2. Resultados de calprotectina fecal en pacientes sin diagnóstico previo de patología orgánica GI (G2). *Toxina A y B de *Clostridium difficile* tomado el mismo día que medición de CF.

Al analizar los resultados de CF y el hallazgo o no de patología orgánica la concordancia fue de 95%, 88% y 92% para CF negativa, intermedia y positiva, respectivamente (Figura 2).

Discusión

Esta es la primera publicación a nivel nacional con respecto a la medición de CF, confirmando la buena

correlación entre el resultado de CF y la conducta médica, sobre todo en el caso de pacientes con EII. Es en este grupo de pacientes donde la CF puede tener un papel fundamental en el seguimiento, control y adherencia al tratamiento^{6,11,12}. Un estudio realizado por Wagner y cols, determinó que aquellos pacientes que normalizaron los niveles de CF, presentaron un 100% de respuesta completa en comparación al 30% de pacientes con respuesta incompleta en que la CF persistía elevada¹³. Entonces, si los resultados de CF

Artículo Original

son confiables, la calidad de vida de los pacientes se puede optimizar mediante una reducción en la cantidad y en los costos de los exámenes de seguimiento. Esto último adquiere mayor importancia si consideramos que en este estudio, de los 18 pacientes con sintomatología GI inespecífica, solamente en cuatro fue necesario realizar un estudio endoscópico que permitiera modificar terapia.

Este estudio permite además, inferir que un resultado negativo de CF tiene mayor impacto con respecto a la disminución de exámenes invasivos de confirmación, ya que en 100% de los pacientes con este resultado la conducta médica fue concordante con inactividad de la enfermedad.

Con respecto a CF positiva, se requiere de nuevos estudios orientados a comparar y establecer el grado de concordancia entre el valor de CF y los hallazgos endoscópicos por colonoscopia. Principalmente, porque la indemnidad de la mucosa intestinal determina remisión clínica sostenida y disminución del número de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas. Por lo que la utilidad real de la CF sería evitar exámenes de confirmación más invasivos al representar confiablemente el estado de la mucosa intestinal, sin ser influido por la duración de la enfermedad, sitio o extensión de la inflamación o por el tratamiento al momento de la toma del examen y que sólo depende de la gravedad de la inflamación a nivel histológico¹⁴. Se destaca que es un examen que antecede la aparición de síntomas clínicos, por lo que permite predecir recaídas en pacientes asintomáticos¹⁵.

Al evaluar los resultados obtenidos en el G2 se observó que sólo dos de los trece pacientes con CF positiva tuvieron diagnóstico de EII. El resto de los pacientes presentó etiologías bastante heterogéneas, por lo que la utilidad de la CF frente a síntomas GI inespecíficos es modesta; especialmente porque un resultado negativo no descarta patología orgánica y el resultado positivo requiere de todas maneras un estudio más acabado para el diagnóstico de certeza. Más aún, un valor positivo no puede ser utilizado como criterio diagnóstico de EII aunque sí podría orientar a quienes requieren de un estudio endoscópico ante la sospecha de enfermedad orgánica². Un resultado de CF negativo tampoco descarta la presencia de enfermedad (por ejemplo en EC con compromiso único de íleon)^{12,16}.

Dado que la CF es liberada en la inflamación neutrofílica de la mucosa GI, existen numerosas enfermedades GI en las que puede estar presente: enteropatías del intestino delgado, colitis microscópica, diarrea infecciosa, alergias alimentarias, diverticulitis o neoplasias. Sin haber patología orgánica subyacente, el resultado de CF también puede ser positivo en pacientes usuarios de AINES, inhibidores de la bomba de protones o anticoagulantes orales, siendo esto últi-

mo el único factor explicable en nuestro paciente sin patología orgánica y CF positiva^{2,17}.

En nuestro estudio hubo cuatro pacientes del G2 que, a pesar de tener resultado de CF negativo, su sintomatología era atribuible a otras causas. Un paciente presentó diarrea por *Clostridium difficile*, otro, diarrea asociada a déficit de vitamina D, un paciente era usuario de metformina y el cuarto paciente presentaba diarrea de etiología multifactorial. Por esto se hace necesario destacar que existen patologías con daño orgánico que no reclutan neutrófilos, por ejemplo, enfermedad celíaca, parasitosis o infecciones virales, entre otras¹⁸.

Las limitaciones en este estudio se relacionan con su carácter retrospectivo, con el escaso número de pacientes y con la medición cualitativa de CF, ya que en la literatura se han reportado puntos de corte bastante heterogéneos en su medición. Recientemente se estableció como punto de corte un valor de CF ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ para determinar actividad de EII, por lo que en el futuro sería útil medir en forma cuantitativa los niveles de CF¹⁹.

En conclusión, la CF es una herramienta útil en la evaluación de pacientes con síntomas GI inespecíficos, especialmente en aquellos con EII al determinar actividad de su enfermedad y riesgo de recaída. Es necesario impulsar la utilización de este biomarcador no invasivo en la práctica médica habitual de estos pacientes con el objetivo de mejorar la calidad de vida y adherencia al tratamiento, disminuyendo los costos que implica el estudio endoscópico rutinario.

Agradecimientos

A Daniela Simian por su disposición y colaboración en la revisión de este trabajo.

Este trabajo está inserto en el Proyecto FONDECYT Regular N° 1110381 (RQ).

Resumen

Introducción: En pacientes con síntomas gastrointestinales (GI) inespecíficos, es difícil diferenciar entre patología orgánica y funcional, requiriendo muchas veces de estudios endoscópicos asociados. La calprotectina fecal (CF) ha demostrado ser un marcador confiable y menos invasivo en la evaluación de la inflamación de la mucosa intestinal, especialmente en enfermedad inflamatoria intestinal (EII). **Objetivo:** Evaluar la experiencia inicial en la medición de CF y su utilidad en la práctica clínica. **Materiales y Métodos:** Utilizando datos de pacientes sometidos a medición de CF secundario a síntomas GI inespecíficos, entre enero de 2011 y marzo de 2012. Se clasificó

en: grupo 1 (G1 pacientes con diagnóstico de EII) y grupo 2 (G2 sin morbilidad GI). Se midió CF y según el resultado se establecieron tres grupos: negativo ($< 15 \mu\text{g/g}$), intermedio ($15\text{-}60 \mu\text{g/g}$), y positivo ($> 60 \mu\text{g/g}$). Se buscó concordancia entre CF y conducta médica. **Resultados:** Se seleccionaron 64 pacientes (24 G1 y 40 G2). En G1, los niveles de CF negativa, intermedia y positiva, fueron 8, 3 y 13 respectivamente. La conducta médica fue concordante en 100, 100 y 84,6%. Sólo 4 pacientes requirieron de colonoscopia para modificar tratamiento. La mayoría tuvo respues-

ta clínica favorable. En G2, los resultados fueron 19 negativos, 8 intermedios y 13 positivos, donde según hallazgo de patología orgánica hubo 94,7%, 87,5% y 92,3%, de concordancia con el resultado de CF respectivamente. **Conclusión:** Este estudio confirma que en nuestra población existe buena correlación entre el resultado de CF y la conducta médica, sobre todo en pacientes con EII.

Palabras clave: Calprotectina fecal, biomarcadores, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable.

Referencias

- 1.- Bocic G, Abedrapo M, Azolas R, Villalón R, Llanos JL, Berger Z. Colonoscopia: puesta al día y reporte de 10 años de experiencia. *Rev Chil Cir* 2012; 64: 306-11.
- 2.- van Rheenen P, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.
- 3.- Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 5.
- 4.- Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-8.
- 5.- Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859-68.
- 6.- Abraham BP, Kane S. Fecal markers: Calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41: 483-95.
- 7.- Rajaratnam R, Naila A. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 201-11.
- 8.- Jung S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: What is the role of colonoscopy? *Clin Endosc* 2012; 45: 254-62.
- 9.- Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle M. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 55.
- 10.- von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 803-13.
- 11.- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Magic, or unnecessary Lab useful, toys?. *Gut* 2006; 55: 426-31.
- 12.- Costa F, Mumolo M G, Ceccarelli L, Bellini M, Romano M R, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-8.
- 13.- Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5584-9.
- 14.- 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: 547-53.
- 15.- Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-8.
- 16.- Burria E, Beglinger C. Faecal calprotectin – a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13557.
- 17.- Meuccia G, D'Incà R, Maieronb R, Orzesf N, Vecchid M, Visentinie D, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 191-5.
- 18.- Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti JM, Inchigolo CD, Nenna R, et al. Fecal calprotectin in colonic diverticular disease: A Case-Control Study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 49-55.
- 19.- D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat RN, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2218-24.