



Artículo científico / Research paper

Evaluación del valor diagnóstico de la calprotectina fecal en pacientes con dispepsia

Evaluation of the diagnostic value of fecal calprotectin in dyspepsia patients

Camila González^{1*} , Ana Vásquez¹ , Diego Córdova¹ , Paula Abad¹ , Juan González² ,
Guillermo López¹ , Juan Cordero¹ , Esteban González^{1,3} 

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

² Departamento de Cirugía General, Hospital São Francisco de Assis, Belo Horizonte, Brasil.

³ Departamento de gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador.

* Autor de correspondencia: estebanh.gonzalez@uca.edu.ec

Fecha de recepción: 9 de agosto de 2022 - Fecha de aceptación: 27 de septiembre de 2022

RESUMEN

El diagnóstico de pacientes con dispepsia representa un desafío ya que en la mayoría de los casos se requieren observaciones endoscópicas complejas y costosas. En este estudio, evaluamos el rol del diagnóstico de la calprotectina fecal en pacientes con dispepsia. Para ello, en el año 2019 se realizó un estudio observacional en 149 pacientes con dispepsia registrados en el Centro de Especialistas en Gastroenterología de la entidad privada Cuenca, Ecuador. Los datos disponibles abarcaron edad, sexo, signos de alarma, valores de calprotectina fecal (CF) y hallazgos endoscópicos. Los pacientes en el grupo de edad >65 años fueron los más representados, el 56.4% de la población eran del sexo femenino, el 48.57% eran CF positivos de los cuales el 86.8% poseían valores significativos de CF. CF+ se asoció significativamente con los hallazgos por EDA/colonoscopia ($p < 0.001$). Las patologías más diagnósticas en pacientes con CF+ fueron gastropatía congestiva, metaplasia intestinal, giardiasis y poliposis. La CF se correlacionó positivamente con la presencia de hallazgos patológicos en las pruebas diagnósticas invasivas ($r = 0.298$) y es un biomarcador no invasivo útil que se correlaciona positivamente con los hallazgos endoscópicos en el tracto gastrointestinal de pacientes con dispepsia.

Palabras clave: Dispepsia, calprotectina, endoscopia gastrointestinal, colonoscopia, enfermedades gastrointestinales.

ABSTRACT

The diagnosis of patients with dyspepsia represents a challenge since in most cases complex and costly endoscopic observations are required. In this study, we evaluated the diagnostic role of fecal calprotectin in patients with dyspepsia. To this end, an observational study was performed in 2019 on 149 patients with dyspepsia registered in the private Gastroenterology Specialists Center in Cuenca, Ecuador. The available data encompassed age, sex, alarm signs, fecal calprotectin (FC) values, and endoscopic findings. Patients in the age group >65 years were most represented, 56.4% of the population were female, 48.57% were FC positive of whom 86.8% possessed significant values of FC. FC+ was significantly associated with findings by EDA/colonoscopy ($p < 0.001$). The most diagnostic pathologies in patients with FC+ were congestive gastropathy, intestinal metaplasia, giardiasis, and polyposis. FC correlated positively with the presence of pathological findings in the invasive diagnostic tests ($r = 0.298$) and is a useful, noninvasive biomarker correlating positively with endoscopic findings in the gastrointestinal tract of dyspepsia patients.

Keywords: Calprotectin, dyspepsia, endoscopy, gastrointestinal, colonoscopy, gastrointestinal diseases.

1. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de patologías gastrointestinales representa un desafío en la práctica clínica, puesto que, en cuanto a sintomatología, resultan muy similares los trastornos orgánicos y los funcionales, y pueden estar limitados por las imprecisiones subjetivas de cada paciente.

Generalmente, para llegar a un diagnóstico, se realizan procedimientos como la endoscopia y/o colonoscopia. No obstante, estos presentan desventajas, como su alto costo y su naturaleza invasiva, que conlleva a diferentes riesgos para el paciente. Si bien son estudios necesarios para evidenciar alteración orgánica, iniciar tratamiento y hacer seguimiento, no son útiles como procedimientos de cribado. Su realización, puede llegar a ser innecesaria en



aquellos casos funcionales. Se estima que los trastornos funcionales representan entre el 15-20% de las consultas en gastroenterología (Pereira & Sevá-Pereira, 2016). Por lo que, resulta ideal contar con una prueba simple, confiable, reproducible y no invasiva, con la capacidad de diferenciar la patología inflamatoria, de otras afecciones gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable.

Existen marcadores serológicos, como la proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación globular, que reflejan la presencia de un proceso inflamatorio. Mas no son específicas de enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo tanto, se han investigado en las últimas décadas la utilidad de marcadores fecales, que permiten medir objetivamente la inflamación intestinal (Alibrahim *et al.*, 2015). Los marcadores fecales son sustancias liberadas por la mucosa intestinal inflamada. La inflamación intestinal implica aumento de citocinas y activación de neutrófilos. La lactoferrina, la elastasa polimorfonuclear (PMN) y la mieloperoxidasa (MPO) son marcadores fecales de la desgranulación de los neutrófilos (Lundberg *et al.*, 2005). De las proteínas almacenadas en gránulos neutrófilos, la lactoferrina es el marcador más preciso de inflamación intestinal. Sin embargo, lactoferrina, la MPO y la elastasa PMN no son específicas de liberación por neutrófilos y muestran una estabilidad limitada en las muestras de heces a temperatura ambiente. Otros marcadores fecales son la alfa 1-antitripsina, factor de necrosis tumoral alfa, lisozima y marcadores de desgranulación de eosinófilos, no obstante, su utilidad clínica y la precisión de diagnóstico de inflamación gastrointestinal es inferior (Alibrahim *et al.*, 2015).

Otros marcadores fecales como graninas, defensinas, metaloproteasas de matriz, no han sido suficientemente estudiados para conocer su implicación en la posibilidad de diferenciar la enfermedad orgánica de la funcional (Alibrahim *et al.*, 2015). Por otro lado, las proteínas S100 derivadas de neutrófilos, sí se han identificado como marcadores fecales útiles para diferenciar inflamación intestinal de patología funcional. Una de las proteínas de la familia S100 es la calprotectina fecal (CF). Se trata de una molécula liberada del citosol por neutrófilos y monocitos, o células dañadas en condiciones de estrés celular, seguidas de activación proinflamatoria de receptores de reconocimiento de patrones. Las proteínas S100 son notablemente resistentes a la degradación por bacterias fecales, lo que las convierte en marcadores adecuados para la inflamación de la pared intestinal (Ayling & Kok, 2018; Däbritz *et al.*, 2014).

La CF ha ganado popularidad en las últimas dos décadas, debido a que varios estudios han determinado una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII), tanto en población adulta como pediátrica (Jusué *et al.*, 2018; Pieczarkowski *et al.*, 2016). Así mismo, se ha estudiado su aplicación para diferenciar otras enfermedades orgánicas de trastornos funcionales en varios grupos de investigación, como procesos infecciosos, poliposis, cáncer colorrectal, diverticulitis, etc., con resultados significativos a favor de su uso (Aksoy *et al.*, 2020; Caviglia *et al.*, 2014; Conroy *et al.*, 2018; Jafri *et al.*, 2020; Pavlidis *et al.*, 2013; Pieczarkowski *et al.*, 2016; van Rhee *et al.*, 2010). En promedio, las investigaciones concluyen que la CF tiene una sensibilidad de 73-82% y una especificidad de 77-94% como herramienta diagnóstica de patología inflamatoria (Manz *et al.*, 2012; Pavlidis *et al.*, 2013;

Waugh *et al.*, 2013). Se sostiene que su medición puede reducir en un 67% el número de endoscopías injustificadas (Rodrigo, 2007; van Rhee *et al.*, 2010).

Sin embargo, el uso clínico actual de la CF se centra únicamente en diferenciar la EII del SII, o monitorizar la actividad de la enfermedad en busca de recaídas y recurrencias en el posoperatorio (Alibrahim *et al.*, 2015; Lundberg *et al.*, 2005). Por otra parte, en nuestro medio no se encuentran investigaciones sobre esta temática que permitan conocer la sensibilidad y especificidad de la medición de CF en pacientes de esta región. Por ello, en el presente estudio se buscó identificar la capacidad de la CF como marcador de patología orgánica en pacientes con dispepsia, una patología gastrointestinal que pudiera ser por un origen inflamatorio o funcional. El objetivo es reconocer si en nuestro medio, esta prueba tiene la suficiente validez científica como para recomendar su uso en la práctica médica, reduciendo el número de estudios endoscópicos innecesarios.

Comprobar la existencia de un método sencillo, económico y no invasivo, para detectar un origen inflamatorio o no, en las tan frecuentes patologías gastrointestinales, implica una importante contribución en el área de la gastroenterología. Representa un uso más eficiente de los recursos económicos invertidos en salud y una mayor cobertura de pacientes atendidos y diagnosticados correctamente de un trastorno funcional, al no estar limitados por el aspecto económico o por el mayor riesgo que representa el someterse a pruebas invasivas.

2. MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo correlacional de la base de datos del centro privado de gastroenterología en Cuenca, Ecuador, en el año 2019. Se revisó información seleccionada de todas las historias clínicas digitales de pacientes adultos que asistieron a consulta en el centro con clínica de dispepsia no investigada durante el año 2019. Específicamente se analizó edad, sexo, signos de alarma, valores de calprotectina fecal y los resultados endoscópicos y/o colonoscópicos. Se excluyeron historias clínicas de menores de 18 años e incompletas.

Los estudios de CF fueron realizados mediante el kit de inmunoensayo de fluorescencia cuantitativo "ichroma™ Calprotectina" y los estudios de Endoscopia digestiva alta (EDA) y/o colonoscopia por un gastroenterólogo con una experiencia mayor de 8 años. La dispepsia fue diagnosticada según los criterios de Roma III; los valores de CF se consideraron positivos ante un valor mayor de 50 µg/g (Aksoy *et al.*, 2020); los signos de alarma fueron definidos como la presencia de anemia, baja de peso ($\geq 6\%$ en 6 meses), disfagia, antecedentes familiares personales de neoplasia gastrointestinal, sangrados digestivos (hematemesis, melena, hematoquecia).

Los datos fueron analizados en el paquete estadístico SPSS versión 25 para obtener datos de frecuencias y porcentajes, se utilizó la prueba chi-cuadrado (χ^2) para determinar la significancia estadística entre variables categóricas y la correlación entre las variables categóricas se determinó utilizando el coeficiente de correlación Rho de Spearman (ρ). Para todas las pruebas se consideró significativa una $p < 0.05$.

La presente investigación cumple la normativa vigente de investigación en medicina y su desarrollo fue autorizado por las autoridades del Centro de Especialidad en Gastroenterología y por el Comité de Bioética en Investigación del Área de Salud (COBIAS) de la Universidad de Cuenca. Los autores declaran que el presente artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes participantes.

3. RESULTADOS

Se estudió un total de 149 pacientes con dispepsia atendidos del centro privado de gastroenterología en Cuenca-Ecuador, en el año 2019. Del grupo de estudio, 56.4% fueron del sexo femenino (Tabla 1). El grupo etario más frecuente fue ≥ 65 años representando 30.9% de la población en estudio.

Se encontró CF positiva en el 48.57% de los pacientes (68 casos). El promedio de edad de este grupo de pacientes con valores positivos fue 56.7 años. Se encontraron hallazgos patológicos significativos en el 86.8% de estos

(59 casos). Se distribuyó a la población según la positividad para CF y las patologías confirmadas mediante estudios invasivos. En el grupo con $CF \geq 50 \mu\text{g/g}$, las patologías más frecuentes fueron la gastropatía congestiva con 25% ($n=17$), seguida por la metaplasia intestinal con 11.8% ($n=8$), y por giardiasis y poliposis que exhibieron una frecuencia de 8.8% ($n=6$). De manera similar, en el grupo con $CF < 50 \mu\text{g/g}$ se encontró que las patologías más frecuentes fueron la gastropatía congestiva con 20% ($n=16$), seguida por la metaplasia intestinal con 15% ($n=12$) (Tabla 2). Al evaluar la relación de CF con la presencia de hallazgos patológicos en estudios invasivos, esta demostró ser significativa ($p < 0.001$).

Además, se encontró que la positividad de CF se correlacionó de forma positiva con los signos de alarma presentados por los pacientes ($r=0.437$). De manera similar, la calprotectina fecal se correlacionó positivamente con la presencia de hallazgos patológicos en las pruebas diagnósticas invasivas empleadas en este estudio ($r=0.298$), aunque la intensidad de esta correlación fue baja. Todos estos hallazgos fueron estadísticamente significativos (Tabla 3).

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.

Parámetro	Variable	n (%)
Sexo	Femenino	84 (56.4%)
	Masculino	65 (43.6%)
Grupos etario	18 - 24 años	6 (4%)
	25 - 34 años	18 (12.1%)
	35 - 54 años	35 (23.5%)
	55 - 64 años	44 (29.5%)
	≥ 65 años	46 (30.9%)
	Media edad	52.87

Tabla 2. Calprotectina fecal ($\mu\text{g/g}$) según los hallazgos patológicos en EDA o colonoscopia.

Parámetro	≥ 50		< 50		Total		
	n	%	n	%	n	%	
<i>Hallazgo en EDA/Colonoscopia</i>							< 0.001
Patológico	59	86.8	48	60.0	107	72.3	
Normal	9	13.2	32	40.0	41	27.7	
<i>Patologías diagnosticadas</i>							< 0.015
Gastropatía Congestiva	17	25.0	16	20.0	33	22.3	
Metaplasia Intestinal	8	11.8	12	15.0	20	13.5	
Poliposis	6	8.8	3	3.8	9	6.1	
Giardiasis	6	8.8	3	3.8	9	6.1	
Diverticulosis	5	7.4	0	0.0	5	3.4	
Úlcera Péptica	4	5.9	2	2.5	6	4.1	
CA Gástrico	3	4.4	1	1.3	4	2.7	
Otros	3	4.4	0	0.0	3	2.0	
Dolicocolon	2	2.9	1	1.3	3	2.0	
Colitis Ulcerosa y Microscópica	1	1.5	1	1.3	2	1.4	
Amebiasis	1	1.5	1	1.3	2	1.4	
Gastropatía Inflamatoria	1	1.5	4	5.0	5	3.4	
Hernia Hiatal	1	1.5	3	3.8	4	2.7	
ERGE	1	1.5	1	1.3	2	1.4	

EDA: Endoscopia digestiva alta; CA: cáncer; ERGE: Enfermedad de reflujo gastroesofágico; Prueba de chi-cuadrado (χ^2)

Tabla 3. Correlación entre positividad de calprotectina fecal, signos de alarma y hallazgos patológicos en pruebas diagnósticas invasivas.

Parámetro	Calprotectina fecal $\geq 50 \mu\text{g/g}$	
	ρ	p
Signos de alarma	0.437	0.001
Hallazgos patológicos en EDA/Colonoscopia	0.298	0.001

4. DISCUSIÓN

Este es un estudio transversal que analiza la existencia o no de una correlación entre la positividad de la CF en pacientes con síntomas de dispepsia y la presencia de alteración gastrointestinal orgánica, con el objetivo de diferenciar con mayor exactitud a aquellos pacientes con patología funcional, en quienes no sería necesario realizar estudios mayores. Nosotros proveemos la siguiente nueva información: la positividad de CF es dependiente de un hallazgo patológico diagnosticado mediante exámenes invasivos; la CF se correlaciona levemente con la presencia de hallazgo patológico invasivo mediante endoscopia y colonoscopia en pacientes que presentan dispepsia. Estos resultados son clínicamente importantes ya que encaminan al uso de este biomarcador en el algoritmo diagnóstico de pacientes con dispepsia.

En base a la revisión bibliográfica previamente realizada, no se encontró ningún estudio realizado en nuestro medio que planteara el análisis de correlación de los niveles elevados de CF en pacientes con dispepsia, evidenciable mediante endoscopia y/o colonoscopia.

En cuanto al grupo de edad, en el estudio realizado por Conroy *et al.*, en su análisis de CF y el diagnóstico de síndrome de intestino irritable, determinó que de 148 pacientes con niveles de CF positivos se encontraban en una media de edad de 44 años (rango 17-91) (Conroy *et al.*, 2018). En nuestro estudio la media de edad fue mayor, siendo 56.7 años, el grupo con mayor proporción de casos fue el grupo de mayores de 65 años, y se reportó un 48.57% (68 casos) con resultado positivo para calprotectina fecal, de los cuales, se encontraron hallazgos patológicos significativos en el 86.8% (59 casos). Esto se correlaciona con el estudio de Manz *et al.* (2012), donde pacientes con malestar abdominal evidenciaron positividad de CF (mayor a 50 μg) en el 33%, de los cuales, el 87% tuvieron hallazgos significativos en el estudio endoscópico. Siendo valores muy semejantes. Otros estudios dirigidos a población pediátrica y adolescentes demostraron valores positivos de CF en el 91% de pacientes (Piecarkowski *et al.*, 2016). Mientras Prell *et al.* (2014) en diferentes pruebas de CF en pacientes con patología inflamatoria del tracto gastrointestinal, diferente a la EII, encontraron positividad del 68.9-75.5%.

Por otro lado, en un estudio donde se relacionó CF con los síntomas gastrointestinales, en 22 pacientes con dolor abdominal se diagnosticaron mediante EDA y colonoscopia, patologías significativas que cursaban a la vez con altos niveles de CF. La sensibilidad y la especificidad del nivel elevado de calprotectina fecal para los hallazgos significativos de la colonoscopia fueron 100 y 44.4%, respectivamente. Es decir, 100% de los pacientes con dolor abdominal tuvieron CF positiva, en contraparte nuestro estudio encontró solo el 48.57%, esto posiblemente al grupo mayor de población estudiada en el nuestro (Kan *et al.*, 2021). Para esta investigación, se demostró que pacientes con niveles elevados de CF y sin patología endoscópica fueron el 13.2%. Mientras que en el estudio de Pavlidis *et al.* (2013), se encontró que únicamente el 3% de pacientes sin alteración orgánica tenían positividad para CF. Esto puede deberse a la diferencia entre el tamaño de población y la falta de exclusión de aquellos pacientes con condiciones que puedan elevar la CF.

Entre las patologías diagnosticadas en el presente estudio, en el grupo con CF positiva, resalta la alta frecuencia de enfermedades no inflamatorias como gastropatía congestiva, metaplasia intestinal, poliposis y diverticulosis, o bien, de enfermedades infecciosas que cursan con inflamación aguda como la giardiasis o *Helicobacter pylori*; mientras que, interesantemente, destaca el hecho de que en este grupo de pacientes solo hubo un diagnóstico de colitis ulcerosa y ninguno de enfermedad de Crohn. Esto se refleja que la elevación de la CF no solo se asocia a EII, y se demuestra esto con otros estudios que encontraron asociación con procesos infecciosos, poliposis, cáncer colorrectal, diverticulitis, entre otras (Aksoy *et al.*, 2020; Caviglia *et al.*, 2014; Conroy *et al.*, 2018; Jafri *et al.*, 2020; Pavlidis *et al.*, 2013; van Rheenen *et al.*, 2010).

Previamente, otros estudios que investigaron la utilidad de la FC para diferenciar patología orgánica y funcional concluyeron que este biomarcador permitía distinguir con una sensibilidad del 73-82% y una especificidad del 77-94% (Manz *et al.*, 2012; Pavlidis *et al.*, 2013; Waugh *et al.*, 2013). Estos autores apoyan el uso de la FC como prueba de rutina para discriminar pacientes entre patología orgánica y funcional, especialmente entre SII y EII. En la investigación de Waugh *et al.* (2013), para distinguir entre la EII y el SII en adultos, se identificó una sensibilidad combinada del 93% y una especificidad del 94% a un nivel de corte de FQ de 50 $\mu\text{g/g}$.

La utilidad de la FC como marcador inflamatorio gastrointestinal también ha sido investigada en pacientes con otras patologías. Por ejemplo, Andréasson *et al.* (2016) determinaron que en pacientes con síndrome de Sjögren primario, independientemente de los síntomas, los valores elevados de CF, especialmente si $\text{CF} > 150 \mu\text{g/g}$, pueden indicar la enfermedad gastrointestinal orgánica concomitante, lo que justifica una mayor investigación. Por otro lado, Larsson *et al.* (2014) determinaron la utilidad de la medición de FC como un enfoque para revelar tuberculosis intestinal en pacientes con tuberculosis pulmonar y para encontrar aquellos que necesitan un seguimiento riguroso.

Como se muestra en nuestro estudio y en muchas otras investigaciones, se reconoce que el uso de la prueba de CF es un método potencialmente útil para la identificación de pacientes que realmente merecen un estudio endoscópico, reduciendo así el número de indicaciones innecesarias. Pero, una limitación en nuestro estudio es no contar con un seguimiento en aquellos pacientes con valores elevados de CF y ausencia de patología en el estudio endoscópico. Teniendo en consideración que en la investigación de Manz *et al.* (2012) encontraron 44 hallazgos patológicos adicionales, en un promedio de 11 días, que representaban 44.8% de los pacientes con endoscopia aparentemente normal de inicio. Además, no se tuvieron en cuenta otros factores que pueden elevar falsamente la CF, como es el caso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, enfermedades inflamatorias de tórax, inhibidores de la bomba de protones (IBP), infecciones del tracto respiratorio superior (tosar y luego deglutir secreciones), entre otros (Ayling & Kok, 2018; Iliás *et al.*, 2019). Siendo valioso que se tomen en cuenta estos datos para futuras investigaciones.

5. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio demostró la relación entre los valores positivos de CF y la presencia de pacientes con enfermedad orgánica gastrointestinal. La positividad de CF se asoció significativamente con los grupos de edad, observándose una mayor frecuencia en personas >65 años. Los hallazgos patológicos de los estudios invasivos también se correlacionan positivamente con los resultados de la CF. Si bien los resultados de nuestro estudio y otros demuestran una buena capacidad del biomarcador CF para identificar patologías, no excluimos estudios más complejos que pueden ser necesarios para pacientes con trastornos funcionales. Los resultados de este estudio son clínicamente importantes ya que sugieren que es útil aplicar la medición del biomarcador CF en el algoritmo diagnóstico para pacientes con dispepsia.

REFERENCIAS

- Aksoy, Ö. Y., Canan, O., Hoşnut, F. Ö., Akçay, E., & Özçay, F. (2020). Fecal calprotectin levels in *Helicobacter pylori* gastritis in children. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 62(6), 986-993. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.06.010>
- Alibrahim, B., Aljasser, M. I., & Salh, B. (2015). Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini-review. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(3), 157-163. <https://doi.org/10.1155/2015/950286>
- Andréasson, K., Ohlsson, B., & Mandl, T. (2016). Elevated levels of faecal calprotectin in primary Sjögren's syndrome is common and associated with concomitant organic gastrointestinal disease. *Arthritis Research & Therapy*, 18(9), págs. 6. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0907-8>
- Ayling, R. M., & Kok, K. (2018). Fecal Calprotectin. *Advances in Clinical Chemistry*, 87, 161-190. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.005>
- Caviglia, G. P., Pantaleoni, S., Touscoz, G. A., Adriani, A., Rosso, C., Smedile, A., Pellicano, R., Astegiano, M., & Bresso, F. (2014). Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49(12), 1419-1424. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.934913>
- Conroy, S., Hale, M. F., Cross, S. S., Swallow, K., Sidhu, R. H., Sargur, R., & Lobo, A. J. (2018). Unrestricted faecal calprotectin testing performs poorly in the diagnosis of inflammatory bowel disease in patients in primary care. *Journal of Clinical Pathology*, 71(4), 316-322. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204506>
- Däbritz, J., Musci, J., & Foell, D. (2014). Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(2), 363-375. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.363>
- Iliás, Á., Rózsa, F. P., Gönczi, L., Lovász, B. D., Kürti, Z., & Lakatos, P. L. (2019). The role of fecal calprotectin in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases. *Orvosi Hetilap*, 160(9), 322-328. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31289>
- Jafri, L., Siddiqui, A., Siddique, S., Parkash, O., Kausar, R., & Majid, H. (2020). Clinical spectrum in a cohort of patients with high fecal calprotectin Levels. *Cureus*, 12(11), e11314. <https://doi.org/10.7759/cureus.11314>
- Jusú, V., Chaparro, M., & Gisbert, J. P. (2018). Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 50(4), 353-359. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.022>
- Kan, Y. M., Chu, S. Y., & Loo, C. K. (2021). Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in predicting significant gastrointestinal diseases. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 5(6), 647-652. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12548>
- Larsson, G., Shenoy, K. T., Ramasubramanian, R., Thayumanavan, L., Balakumaran, L. K., Bjune, G. A., & Moum, B. A. (2014). Los niveles de calprotectina fecal diferencian la tuberculosis intestinal de la pulmonar: Un estudio observacional del sur de la India. *United European Gastroenterology Journal*, 2(5), 397-405. <https://doi.org/10.1177/2050640614546947>
- Lundberg, J. O., Hellström, P. M., Fagerhol, M. K., Weitzberg, E., & Roseth, A. G. (2005). Technology insight: Calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as novel markers of inflammatory bowel disease. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, 2(2), 96-102. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0094>
- Manz, M., Burri, E., Rothen, C., Tchanguizi, N., Niederberger, C., Rossi, L., Beglinger, C., & Lehmann, F. S. (2012). Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: An observational study. *BMC Gastroenterology*, 12(5), 9 págs. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-5>
- Pavlidis, P., Chedgy, F. J., & Tibble, J. A. (2013). Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(9), 1048-1054. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.816771>
- Pereira, R., & Sevá-Pereira, T. (2016). Dor abdominal. En *Tratado de Gastroenterología* (2.ª ed., Vol. 1, pp. 251-263). Atheneu.
- Pieczarkowski, S., Kowalska-Duplaga, K., Kwinta, P., Tomasik, P., Wędrychowicz, A., & Fyderek, K. (2016). Diagnostic value of fecal calprotectin (S100 A8/A9) test in children with chronic abdominal pain. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016, article 8089217, 7 págs. <https://doi.org/10.1155/2016/8089217>
- Prell, C., Nagel, D., Freudenberg, F., Schwarzer, A., & Koletzko, S. (2014). Comparison of three tests for faecal calprotectin in children and young adults: A retrospective monocentric study. *BMJ Open*, 4(5), e004558. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004558>
- Rodrigo, L. (2007). Calprotectina fecal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 99(12), 683-688.

- van Rheenen, P. F., Van de Vijver, E., & Fidler, V. (2010). Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *341*, c3369. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>
- Waugh, N., Cummins, E., Royle, P., Kandala, N.-B., Shyangdan, D., Arasaradnam, R., Clar, C., & Johnston, R. (2013). Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: Systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, *17*(55), xv-xix, 1-211. <https://doi.org/10.3310/hta17550>