



## TRABAJO FIN DE GRADO

Utilidad del test rápido combo (sangre oculta en heces, calprotectina, transferrina y lactoferrina) en pacientes sintomáticos para reducir el número de colonoscopias no patológicas.

Combo fast test (faecal occult blood, calprotectin, transferrin and lactoferrin) usefulness to reduce the number of non pathological colonoscopies in symptomatic patients.

**Autor**

M<sup>a</sup> Rocío Nieto Martos

**Directores:**

Dr. Carlos Sostres Homedes, Dr. Alberto Lue

Grado en Medicina. Universidad de Zaragoza.  
2019

# ÍNDICE

1 RESUMEN	2
2 INTRODUCCIÓN	6
3 OBJETIVOS	11
4 MATERIAL Y MÉTODOS	12
5 RESULTADOS	15
6 DISCUSIÓN	22
7 CONCLUSIONES	24
8 BIBLIOGRAFÍA	26
9 ANEXOS	29

# 1. RESUMEN

**Introducción:** los síntomas gastrointestinales son un motivo de consulta frecuente en los servicios de atención primaria. La mayoría de estos pacientes no tienen ninguna patología relevante, pero en un intento de prevenir el cáncer colorrectal (CRC), lesiones precancerosas o enfermedad inflamatoria intestinal (EII) muchos de ellos se someten a una colonoscopia. Los biomarcadores fecales se han propuesto como herramientas diagnósticas útiles para este fin. Las pruebas fecales rápidas, que pueden ser realizadas por los pacientes y dan resultados inmediatos, pueden ser una estrategia útil para determinar qué pacientes necesitan una intervención rápida y también aquellos que tienen bajo riesgo de patología significativa.

**Objetivos:** evaluar la precisión diagnóstica de una prueba combinada de un solo paso para la detección simultánea semicuantitativa de hemoglobina humana (hHb), transferrina humana (hTf), calprotectina humana (hCp) y lactoferrina humana (hLf) en muestras de heces de pacientes sintomáticos.

**Métodos:** se reclutaron de forma prospectiva pacientes sintomáticos derivados para la realización de una colonoscopia, que entregaron una muestra de heces recogida antes de la preparación de la colonoscopia y una colonoscopia completa realizada en el servicio de endoscopias del HCU Lozano Blesa de Zaragoza. Se llevó a cabo la prueba CERTEST FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin® (Certest Biotec S. L, Zaragoza, España), una técnica de inmunocromatografía para la detección semicuantitativa simultánea de hHb, hTf, hCp y hLf. La presencia de CCR, adenoma avanzado ( $>10\text{mm}$ , displasia de alto grado), EII, angiodisplasia y colitis microscópica se consideró patología relevante. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para cada biomarcador y sus diferentes combinaciones se calcularon usando ISPSS v 15.0.

**Resultados:** se incluyeron en el estudio 482 pacientes (251 – 52,1% mujeres, media de edad 63 años RIC 51,5-74,5). La indicación más frecuente para la realización de la colonoscopia fue la rectorragia (128/482 26,6%), seguida de la diarrea crónica (99/482- 20,5%), dolor abdominal (85/482-17,6%) y anemia/feropenia (79/482-16,4%). Las solicitudes de colonoscopia procedían en su mayor parte de atención primaria (315/482 – 65,4%) y de las consultas externas de Digestivo (117/482 - 24,3%). Se encontró patología relevante en 115 pacientes (115/482-23,9%) de los cuales 24 tenían CCR (24/482-5%). Se diagnosticó EII en 14/482 pacientes (2,9%). La precisión diagnóstica

de hHb, hTf, hCp y hLf para la patología colónica relevante se resume en la tabla 1. 162/482 pacientes tuvieron resultados negativos de los 4 biomarcadores. 151 pacientes de estos 162 no mostraron patología relevante (VPN 93,2%). De los 11 pacientes con patología dentro de este grupo 9 fueron adenomas avanzados y 2 colitis microscópicas, por lo que no quedó sin diagnosticar ningún CCR ni EII (VPN 100%). 29/482 (6%) pacientes tuvieron los 4 biomarcadores positivos, 13/29 (44,8%) fueron diagnosticados de CCR y 7/29 (24,1%) de EII (VPP 68,9% para CCR+EII).

Test	Test negativo	Test Positivo	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad
hHb	362	120	57.5%	87.3%	60%	86.1%
hCp	183	299	33.1%	91.2%	86.1%	45.5%
hTf	380	102	47%	82.4%	41.7%	85.3%
hLf	417	65	53.8%	80.8%	30%	91.8%

**Conclusiones:** el test rápido combo semicuantitativo puede ser una herramienta diagnóstica útil y rápida para evitar colonoscopias innecesarias y para priorizar aquellos pacientes considerados de alto riesgo.

**Introduction:** Gastrointestinal symptoms are a common reason for patients to consult primary care physicians. Most of these patients have no relevant pathology, but in an effort not to miss colorectal cancer (CRC), precancerous lesions or inflammatory bowel disease (IBD) many of them undergo colonoscopy. Faecal biomarkers have been proposed as useful diagnostic tools in this setting. Quick faecal tests, which can be performed by patients and give immediate results, may be a useful strategy to determine which patients need rapid investigation and also the ones who have low risk of significant pathology.

**Aims:** To evaluate the diagnostic accuracy of a one-step combo card test for the simultaneous semi-qualitative detection of human haemoglobin (hHb), human transferrin (hTf), human calprotectin (hCp) and human lactoferrin (hLf) in stool samples of symptomatic patients.

**Methods:** Symptomatic patients referred for colonoscopy, who returned stool samples and completed colonic examinations, were prospectively recruited. CERTEST FOB+Transferrin+Calprotectin+Lactoferrin® (Certest Biotec S.L, Zaragoza, Spain), a coloured chromatographic immunoassay for the simultaneous semi-qualitative detection of hHb, hTf, hCp and hLf, was performed. CRC, advanced adenoma (>10mm, >3 adenomas, villous component, high grade dysplasia), IBD, angiodysplasia and microscopic colitis were considered as relevant pathology. Positive and negative predictive values (PPV, NPV), sensitivity and specificity for each marker and for the different combinations were calculated using SPSS v 15.0.

**Results:** 482 patients (251 – 52.1% female, median age 63 years, IQR: 51.5-74.5) were included. The most frequent indications for colonoscopy were recent history of rectal bleeding (128/482, 26.6%), chronic diarrhea (99/482 -20.5%), abdominal pain (85/482 – 17.6%), and anemia/iron deficiency (79/482 – 16.4%). Colonoscopies were mainly requested by primary care level (315/482 – 65.4%), and by Gastroenterology outpatient's clinics (117/482–24.3%). Relevant pathology was found in 115/482 (23.9%) patients. CRC was diagnosed in 24/482 (5%) patients. IBD was detected in 14/482 (2.9%) patients. Diagnostic accuracy of hHb, hTf, hCp and hLf for relevant colonic pathology are summarized in Table 1. 162/482 (33.6%) patients had negative results of all 4 biomarkers. 151/162 colonoscopies of this group have no relevant pathology (NPV 93.2%). These 11 patients with pathology were 9 advanced adenomas and two microscopic colitis, so no case of CRC or IBD would have been

potentially missed (NPV 100%). 29/482 (6%) patients had all 4 biomarkers positive, 13/29 (44.8%) were diagnosed with CRC and 7/29 (24.1%) with IBD (PPV 68.9% for CRC + IBD).

Test	Negative test	Positive test	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
hHb	362	120	57.5%	87.3%	60%	86.1%
hCp	183	299	33.1%	91.2%	86.1%	45.5%
hTf	380	102	47%	82.4%	41.7%	85.3%
hLf	417	65	53.8%	80.8%	30%	91.8%

**Conclusion:** this semi-quantitative rapid self-made faecal combo test may be a useful and quick diagnostic tool to avoid unnecessary colonoscopies and to prioritize high risk symptomatic patients.

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) supone el tercer tipo de cáncer más frecuente en hombres y el segundo en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (1). En Europa supone aproximadamente 200,000 muertes al año.

La gran mayoría de los casos de CCR tienen lugar en población de 50 años o más. En ocasiones se manifiesta en forma de síntomas gastrointestinales, pero en muchos otros casos se detecta en pacientes asintomáticos ya sea en el marco de programas de cribado poblacional o como un hallazgo casual. Estos síntomas representan un motivo de consulta muy frecuente tanto en atención primaria como en atención especializada.

Los síntomas más frecuentes asociados al cáncer colorrectal son la rectorragia, el cambio en los hábitos deposicionales y el dolor abdominal (2). La mayoría de los pacientes que solicitan atención médica por estos motivos no presentan patología relevante (3), sin embargo, se ha producido un aumento de las solicitudes de colonoscopia puesto que ésta ha demostrado ser un método eficaz para el diagnóstico de prácticamente toda la patología colorrectal (4). A pesar de ello hay que tener en cuenta que es una prueba cara, con un tiempo de espera considerable y que presenta una significativa, aunque baja, tasa de complicaciones (5). Por esta razón resulta imprescindible realizar un uso racional de los recursos disponibles mediante la aplicación de guías clínicas que permitan estandarizar las indicaciones de colonoscopia (6) y priorizar aquellas exploraciones que revelen patología grave.

Varios estudios tratan de establecer ante qué síntomas se debe realizar colonoscopia u otras pruebas invasivas. El Instituto Nacional de la Excelencia para la Salud y Atención del Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), en su guía de práctica clínica acerca de sospecha clínica de cáncer, recoge los síntomas que deben obligar a realizar un estudio diagnóstico completo de forma precoz para los distintos tipos de cáncer. Respecto al CRC, enumera los siguientes supuestos, con el objetivo de identificar hasta el 90% de pacientes con esta patología (7):

Deben ser valorados en menos de dos semanas:

- Pacientes de 40 años o más con dolor abdominal y pérdida de peso no explicada.
- Pacientes de 50 años o más con rectorragia aislada.

- Pacientes de 60 años o más con anemia ferropénica o cambios en el ritmo deposicional.

Se debe considerar valoración en menos de dos semanas en:

- Adultos que presentan masa abdominal o rectal en la exploración.
- Adultos de menos de 50 años con rectorragia junto con dolor abdominal, cambio en el ritmo deposicional, pérdida de peso o anemia ferropénica.

En pacientes que presentan síntomas gastrointestinales, pero no cumplen los criterios anteriores, se recomienda realizar test de sangre oculta en heces seguida de colonoscopia si éste es positivo. Se trata de un subgrupo de pacientes en los que la edad junto con la clínica que presentan hace que el riesgo de padecer CRC sea bajo, por lo que el empleo de este test permite, si es negativo, no realizar más exploraciones. Así mismo, establecen como punto de corte recomendado 10 µgr/gr de hemoglobina en heces. Así pues, debería realizarse un test de sangre oculta en heces en pacientes:

- De 50 años o más con dolor abdominal o pérdida de peso.
- Menores de 60 años con cambio en el ritmo deposicional o anemia ferropénica.
- De 60 años o más con anemia no ferropénica.

Sin embargo, una meta-análisis de 2010 refleja que estos síntomas son malos predictores de patología neoplásica, siendo únicamente la pérdida de peso el que mostraba una alta especificidad (89%), aunque con baja sensibilidad. Sólo un 10% de los pacientes remitidos en base a estos criterios fueron diagnosticados de CRC (3).

El principal determinante del pronóstico vital es la extensión tumoral en el momento del diagnóstico (8), lo que ha centrado los esfuerzos en los últimos años en el diagnóstico precoz mediante los programas de cribado. De esta manera, a pesar de producirse un aumento de la incidencia del CCR durante los últimos años, se ha observado una disminución de las muertes relacionadas con el mismo en toda Europa (8).

Está demostrado que el cribado con SOH reduce tanto la incidencia como la mortalidad por CCR (9) pero la implantación sistemática del programa de screening en la mayoría de los países de Europa y el empleo de este test como método para descartar patología colorrectal ha llevado un aumento significativo de las indicaciones para la realización de colonoscopias (10).

Sin embargo, aproximadamente el 80% de las personas sintomáticas que se realizan la exploración no presentan patología grave (11) por lo que podría resultar de gran utilidad la implantación de un método más específico que permita discernir qué pacientes presentan mayor riesgo de patología significativa y por tanto deben someterse realmente a una colonoscopia.

La SOH ha sido ya estudiada para valoración de pacientes sintomáticos. Un estudio multicéntrico español, publicado en el año 2014 (12), analizó el rendimiento diagnóstico de la SOH en 787 pacientes sintomáticos a los que se le realizó colonoscopia, comparándolos con la presencia en estos pacientes de los criterios NICE o SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Concluyen que la sangre oculta en heces tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CCR que los criterios NICE y SIGN. La SOH obtuvo unos valores de sensibilidad y especificidad de 87.6% y 77.4% para CCR, y el valor predictivo negativo (VPN) de esta prueba para CCR o neoplasia avanzada (que fue definida como CCR o adenoma avanzado) fue del 97.8% y 90.8%, respectivamente, de tal forma que el presentar un resultado negativo permite descartar con un amplio margen de seguridad esta patología. El área bajo la curva ROC de la SOH para el diagnóstico de CCR fue de 0.88 (95%CI 0.84-0.92), siendo el rendimiento diagnóstico significativamente mejor que el de los criterios NICE y SIGN (área bajo la curva ROC 0.63 y 0.62). En este estudio, se empleó un test de sangre oculta en heces inmunológico cuantitativo (OC Sensor<sup>®</sup>), con un punto de corte de 20 µg/gr, elegido al ser el punto de corte más frecuentemente empleado en los programas de cribado poblacional y del que más datos acerca del rendimiento diagnóstico se disponían. Posteriormente a este estudio, en las actualizaciones de las guías NICE de 2015(13) y 2017(14), se incluyó la sangre oculta en heces inmunológica cuantitativa para el estudio de pacientes sintomáticos que no cumplen criterios de derivación precoz, aunque con un punto de corte menor (10 µg/gr).

La calprotectina es una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos, tradicionalmente empleada como marcador y monitorización de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (15) con una gran sensibilidad y especificidad para diferenciar la EII de otros trastornos gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable (16) y para la monitorización de la actividad de la EII. Se ha observado que en procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos sus niveles en plasma aumentan aproximadamente entre 8 y 40 veces. Su concentración en heces es unas 6 veces mayor que en plasma y es fácilmente

detectable ya que se elimina intacta en ellas. Su valor como marcador de CCR y adenoma en población sintomática está menos establecido. En un estudio publicado en 2016 se analizó la calprotectina en 654 pacientes con síntomas de alarma para CCR (Según los criterios NICE) mostrando que, con un punto de corte de 50pg/g, esta determinación presentaba un valor predictivo negativo para CCR del 98,6% y del 97,2% si se consideraban los pólipos > 10mm aunque con una especificidad baja (35.2% y 36.4%), y un gran número de falsos positivos (17).

La combinación de la determinación de SOH y calprotectina parece no ofrecer ventajas frente a la determinación aislada de la SOH. En varios estudios, la SOH se ha mostrado lo suficientemente sensible como para excluir el CCR, sin que el valor de calprotectina fecal aumente el rendimiento diagnóstico (11,16), condicionando además un aumento en la tasa de falsos positivos. Sin embargo, en estos estudios se utilizó como punto de corte para SOH cualquier valor detectable por lo que su sensibilidad y valores predictivos negativos fueron considerablemente altos.

En base a estos datos, ambos marcadores fecales parecen de utilidad para el diagnóstico de patología colorrectal en pacientes sintomáticos, siendo la CF algo más sensible que la SOH para la detección de CCR o adenoma avanzado, aunque con menor especificidad.

La lactoferrina es una proteína con gran afinidad por el hierro similar a la calprotectina fecal en tanto que deriva de los neutrófilos y tiene propiedades antimicrobianas. La lactoferrina se libera con la activación y la degranulación de los neutrófilos y es resistente a la proteólisis en heces (18) y ha demostrado correlacionarse con la presencia y la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (15). Del mismo modo, la determinación combinada de lactoferrina junto con calprotectina en heces ha demostrado una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y seguimiento de EII que la determinación por separado de cada una de ellas (19).

La transferrina es una proteína transportadora del hierro en sangre que puede llegar al tracto gastrointestinal y eliminarse en las heces especialmente en patología asociadas a sangrado digestivo. Es una proteína estable en heces y un buen marcador para detectar sangrado digestivo tanto alto como bajo (20).

En base a toda esta evidencia disponible, planteamos la posibilidad de realizar la determinación simultánea de estos cuatro parámetros en pacientes a los que se les ha solicitado una colonoscopia por presentar síntomas gastrointestinales en nuestra área

de salud, independientemente de la edad y el tipo de síntoma, con el objetivo de relacionar los resultados del test rápido combo con el resultado de la colonoscopia.

El test rápido combo en heces realiza, por tanto, la determinación simultánea de estos cuatro parámetros (SOH, calprotectina, transferrina y lactoferrina) para tratar de aumentar la especificidad en el diagnóstico de patología colorrectal. Es una técnica de inmunocromatografía en un solo paso que realiza mediciones semicuantitativas y simultáneas de las cuatro proteínas. La duración total del test es de 10 minutos.

### 3. OBJETIVOS

**Hipótesis principal:** la combinación de sangre oculta en heces, calprotectina fecal, lactoferrina y transferrina podría ser una estrategia eficaz para reducir colonoscopias sin patología significativa en pacientes sintomáticos.

**Objetivo principal:** Evaluar y comparar el rendimiento de la combinación de SOH, CF, lactoferrina y transferrina frente a los cuatro test por separado en pacientes sintomáticos remitidos para colonoscopia.

**Objetivos secundarios:**

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la calprotectina fecal para el diagnóstico de patología colorrectal significativa en pacientes sintomáticos.
2. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la sangre oculta en heces inmunológica para el diagnóstico de patología colorrectal significativa en pacientes sintomáticos.
3. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la lactoferrina para el diagnóstico de patología colorrectal significativa en pacientes sintomáticos
4. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de transferrina para el diagnóstico de patología colorrectal significativa en pacientes sintomáticos
5. Determinar la prevalencia de patología colorrectal significativa en pacientes sintomáticos sometidos a colonoscopia en nuestro medio.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, descriptivo en pacientes sintomáticos derivados para la realización de una colonoscopia diagnóstica en la Unidad de Endoscopias Digestivas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes derivados para una colonoscopia diagnóstica por síntomas
- Procedentes de atención primaria o especializada (Aparato digestivo u otra especialidad)
- Mayores de 18 años
- Colonoscopia completa realizada en el servicio de Endoscopias digestivas del HCU
- Muestra de heces disponible
- Consentimiento informado firmado

Se excluyeron aquellos pacientes en los que la colonoscopia fue indicada por otros motivos distintos a la presencia de síntomas gastrointestinales, tales como el cribado de CCR, seguimiento de adenomas, poliposis, seguimiento de enfermedad inflamatoria intestinal y seguimiento de CCR previamente diagnosticado. Así mismo se excluyeron los pacientes que no tuvieran una muestra de heces disponible o que fuera insuficiente y los que se negaron a participar en el estudio.

Los pacientes incluidos fueron contactados por vía telefónica aproximadamente una semana antes de la realización de la colonoscopia para ser informados sobre el estudio y, si accedían a participar, solicitarles que trajeran una muestra de heces el mismo día de la realización de la prueba, recogida antes de iniciar la preparación para la misma. Se les explicó cómo recoger la muestra en un envase universal de recogida de heces y se les indicó que lo mantuvieran refrigerado a 4°C hasta la recogida de éste. Si accedían a participar en el estudio, el día de la realización de la colonoscopia, antes de realizarla, se volvía a explicar el estudio y si aceptaban participar, se procedía a la firma del consentimiento informado por escrito.

El análisis de las muestras se realizó en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón. Para la realización del Test Rápido Combo se utilizó el dispositivo Certest. De la muestra de heces entregada por el paciente el día de realización de la colonoscopia, se recoge una alícuota con el contenedor apropiado y posteriormente se conserva en frío (2-8°C), máximo durante 7 días, hasta el momento de utilizarlas. Para la preparación

de la muestra se debe abrir el tubo para dilución de muestra y tomar suficiente cantidad de las heces recogidas. Para ello se introducirá el hisopo una sola vez en 4 zonas distintas de la muestra, tomando una considerable cantidad de heces y posteriormente se introducirá en el tubo para dilución.

Para procesar la muestra, se agita el tubo para dilución para asegurar una buena dispersión. Se emplea el test CerTest® FOB+Transferrin+Calprotectin+Lactoferrin de la siguiente manera: Tomar el tubo para dilución de muestra, cortar la punta del tapón, usando el mismo tubo cada vez, añadir 4 gotas del líquido en la ventana circular marcada con la letra A (SOH), añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra B (Transferrina), añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra C (Calprotectina) y añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra D (Lactoferrina), evitando añadir partículas sólidas con el líquido. A continuación, leer el resultado a los 10 minutos.

Los resultados se interpretarán de manera semi-cuantitativa, de forma que, en la ventana de resultados del test, la línea se teñirá de rojo en caso de ser positivo para cada proteína, y otra línea de control se teñirá de verde si el test se ha realizado correctamente (volumen de muestra suficiente, procedimiento adecuado). Se empleó un punto de corte de 50 $\mu$ g/gr para la calprotectina fecal, 10 $\mu$ g/gr para la lactoferrina, 5,1 $\mu$ g/gr para la hemoglobina y 0,4 $\mu$ g/gr para la transferrina. La representación gráfica del test se muestra en el anexo 1.

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Pólips (sí/no): en caso de haberlos, definimos el número de pólipos, tamaño del más grande en milímetros, y tipo histológico (hiperplásicos o adenomas).
- Adenomas (sí/no): recogiendo su histología (tubular, túbulo-veloso, veloso, adenocarcinoma invasivo, serrado, mixto, otros), grado de displasia (alto grado, bajo grado) y clasificación de Haggitt (0,1, 2, 3, 4) en caso de tratarse de adenocarcinoma invasivo sobre adenoma. Estratificaremos su riesgo en bajo, intermedio o alto, basándonos en los indicadores de las guías europeas de prevención de CCR:
  - Bajo riesgo: 1-2 adenomas, de histología tubular, con un tamaño menor de 10mm y displasia de bajo grado.
  - Riesgo intermedio: presencia de al menos un adenoma con un tamaño mayor o igual a 10mm pero menor de 20mm, o componente veloso en la

histología o displasia de alto grado. También tres o más adenomas, pero menos de diez.

- Alto riesgo: al menos un adenoma mayor o igual a 20mm, o presencia de diez o más adenomas.
- Adenoma avanzado (sí/no): presencia de adenomas de riesgo intermedio u alto. Se define como adenoma avanzado a aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios: mayor o igual a 10mm, histología con componente veloso o displasia de alto grado, 3 o más adenomas.
- Carcinoma in situ (sí/no): presencia de un adenoma con displasia de alto grado pero sin invasión de la submucosa en la histología.
- Cáncer (sí/no): presencia de una masa neoplásica en la colonoscopia que histológicamente invade la submucosa.
- Otros hallazgos:
  - Patología inflamatoria (sí/no): dentro de esta definimos el tipo (diverticulitis, colitis u otra), y en el caso de tratarse de colitis, el subtipo (Ulcerosa, Crohn, Isquémica o Indeterminada).
  - Colitis Microscópica (sí/no): colonoscopias macroscópicamente sin alteraciones, pero con Anatomía Patológica diagnóstica de Colitis Microscópica.
  - Angiodisplasias (sí/no): presencia de angiodisplasias en la mucosa explorada.
  - Diverticulosis no complicada (sí/no): presencia de divertículos sin signos de inflamación.

Consideramos como patología significativa la presencia de cáncer colorrectal, adenoma avanzado ( $\geq 3$  adenomas, cualquier adenoma  $\geq 10\text{mm}$ , adenoma veloso o adenoma con alto grado de displasia), enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis aguda, colitis microscópica y angiodisplasia. Todos estos diagnósticos fueron confirmados mediante la histología. Los adenomas  $<10\text{mm}$  se incluyeron en el análisis final, pero no fueron considerados como patología relevante puesto que el riesgo de desarrollar CCR es considerablemente bajo (21).

Así mismo, también se recogieron variables sociodemográficas tales como el sexo, la edad, la toma de medicación concomitante (AAS, otros antiagregantes AINES,

anticoagulantes dicumarínicos o nuevos antiagregantes) y valores de hemoglobina y hematocrito más recientes (límite máximo de un año).

En cuanto al análisis estadístico, los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo para SOH, calprotectina, lactoferrina, transferrina y combinación de los cuatro test se han calculado a partir de las tablas de contingencia con “Patología colónica relevante” como variable de contraste.

Para calcular las áreas bajo la curva ROC (AuROC), los respectivos IC 95% y para posteriormente comparar las diferentes AuROC de SOH, Calprotectina y combinación de ambos test se ha utilizado el programa estadístico SPSS v 15.00

Consideraciones éticas: En el desarrollo del estudio se ha respetado la autonomía del paciente mediante la firma del consentimiento informado así como su confidencialidad, prescindiendo de datos personales y llevando a cabo la identificación mediante un código disociado. El Protocolo de este estudio ha sido aprobado por el CEIC Aragón (CEICA).

Los riesgos a los que se encuentran sometidos los participantes son inexistentes; ya que en ningún momento se les privará de los exámenes complementarios ni de ningún tratamiento que, a juicio del médico que los atienda, sean necesarios. Debido a la ausencia de estos riesgos, no es necesario utilizar métodos para minimizarlos.

# 5. RESULTADOS

## 1. Características de la muestra

Se incluyeron en el estudio 482 pacientes de los cuales 251 (52,1%) fueron mujeres y 231 (47,9%) hombres, con una edad media de 63 años (Rango intercuartílico 51.5 – 74.5). De estos pacientes, el 8,3% consumía AINES de forma regular, el 13,7% AAS y el 2,7% sintrom.

La indicación más frecuente para la realización de la colonoscopia fue la rectorragia (26,6%) seguido de la diarrea crónica (20,4%). Otras indicaciones fueron, por orden de frecuencia, dolor abdominal, anemia/ferropenia, cambio del ritmo deposicional, síndrome constitucional y otros síntomas. La indicación procedía en su mayor parte de atención primaria (65,4%). Las características basales de la población quedan recogidas en la Tabla 1

<b>Sexo</b>	Mujeres	251 (52,1%)
	Hombres	231 (47,9%)
<b>Edad</b>		63 (51,5 – 74,5)
<b>Servicio peticionario</b>	<b>Atención Primaria</b>	<b>315 (65,4%)</b>
	Consulta Digestivo	117 (24,3%)
	Cirugía General	32 (6,6%)
	Otros	18 (3,7%)
<b>Fármacos</b>	<b>AINES</b>	<b>37 (8,3%)</b>
	AAS	66 (13,7%)
	Anticoagulantes dicumarínicos	13 (2.7%)
	Otros anticoagulantes	14 (2,9%)
	Otros antiagregantes	14 (2.9%)
<b>Indicación</b>	<b>Rectorragia</b>	<b>128 (26,6%)</b>
	Diarrea crónica	99 (20,4%)
	Dolor abdominal	85 (17.6%)
	Anemia/ferropenia	79 (15,8%)
	Cambio ritmo deposicional	76 (12.3%)
	Síndrome constitucional	11 (2,3%)
	Otros	4 (0.8%)

Tabla 1. Características basales de la población a estudio.

## 2. Resultados de las pruebas diagnósticas

En cuanto a los resultados de las colonoscopias realizadas llama la atención que el 76,1% de las colonoscopias no objetivaron patología colorrectal significativa. El 57,5% fueron rigurosamente normales, mientras que se diagnosticaron 24 casos de CCR, 57 adenomas avanzados, 16 casos de patología inflamatoria (14 EII y 2 Diverticulitis agudas) y 6 de colitis microscópica. El hallazgo endoscópico más frecuente fue la presencia de adenomas, tanto avanzados como no avanzados. Los hallazgos de todas las colonoscopias realizadas se exponen en la siguiente tabla.

Tipo de patología	Resultado colonoscopia	Número de casos	Porcentaje del total
<b>Patología colorrectal significativa</b>	CCR	24	5%
	ADENOMA AVANZADO	57	11,8%
	PATOLOGÍA INFLAMATORIA	16	2,9%
	ANGIODISPLASIA	12	2,5%
	COLITIS MICROSCÓPICA	6	1,2%
<b>Total</b>		115	<b>23,4%</b>
<b>No Patología colorrectal significativa</b>	NORMAL	277	57,5%
	ADENOMA NO AVANZADO	52	10,8%
	PÓLIPO HIPERPLÁSICO	38	7,9%
<b>Total</b>		367	<b>76,1%</b>

Tabla 2. Resultados colonoscopias

## 3. Rendimiento diagnóstico de los marcadores fecales

A continuación, se representan las tablas de contingencia de SOH, CF, lactoferrina y transferrina y su combinación para el diagnóstico de patología colorrectal significativa. A partir de las mismas se ha calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Así mismo se expresan también estos mismos valores para la combinación de cada uno de los marcadores.

a) Sangre oculta en heces

	NO PATOLOGÍA	SÍ PATOLOGÍA	TOTAL
NEGATIVO	316	46	362
POSITIVO	51	69	120
TOTAL	367	115	482

Sensibilidad: 60%

Especificidad: 86,1%

Valor predictivo positivo: 57,5%

Valor predictivo negativo: 87,3%

b) Calprotectina

	NO PATOLOGÍA	SÍ PATOLOGÍA	TOTAL
NEGATIVO	167	16	183
POSITIVO	200	99	299
TOTAL	367	115	482

Sensibilidad: 86,1%

Especificidad: 45,5%

Valor predictivo positivo: 33,1%

Valor predictivo negativo: 91,2%

c) Transferrina

	NO PATOLOGÍA	SÍ PATOLOGÍA	TOTAL
NEGATIVO	313	67	380
POSITIVO	54	48	102
TOTAL	367	115	482

Sensibilidad: 41,7%

Especificidad: 85,3%

Valor predictivo positivo: 47%

Valor predictivo negativo: 82,4%

d) Lactoferrina

	NO PATOLOGÍA	SI PATOLOGÍA	TOTAL
NEGATIVO	337	80	417
POSITIVO	30	35	65
TOTAL	367	115	482

Sensibilidad: 30%

Especificidad: 91,8%

Valor predictivo positivo: 53,8%

Valor predictivo negativo: 80,8%

Los diferentes valores de VPP, VPN, sensibilidad y especificidad para cada prueba quedan resumidos en la siguiente tabla:

TEST	TEST NEGATIVO	TEST POSITIVO	VPP	VPN	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
HHB	362	120	57.5%	87.3%	60%	86.1%
HCP	183	299	33.1%	91.2%	86.1%	45.5%
HTF	380	102	47%	82.4%	41.7%	85.3%
HLF	417	65	53.8%	80.8%	30%	91.8%

Al analizar estas mismas variables en función del número de parámetros que los pacientes tuvieron positivos obtuvimos los siguientes resultados:

a) Ningún test positivo

	NO PATOLOGÍA	SÍ PATOLOGÍA	TOTAL
NEGATIVOS	151	11	162
POSITIVOS	216	104	320
TOTAL	367	115	482

Sensibilidad: 90,4%

Especificidad: 41,1%

Valor predictivo negativo: 93,2%

Valor predictivo positivo: 32,5%

b) 1 test positivo

	NO PATOLOGÍA	SÍ PATOLOGÍA	TOTAL
<b>NEGATIVOS</b>	232	87	319
<b>POSITIVOS</b>	135	28	163
<b>TOTAL</b>	367	115	482

Sensibilidad: 24,3%

Especificidad: 63,2%

Valor predictivo positivo: 17,1%

Valor predictivo negativo: 72,7%

c) 2 test positivos

	NO PATOLOGÍA	SI PATOLOGÍA	TOTAL
<b>NEGATIVOS</b>	318	85	403
<b>POSITIVOS</b>	49	30	79
<b>TOTAL</b>	367	115	482

Sensibilidad: 26%

Especificidad: 86,6%

Valor predictivo positivo: 37,7%

Valor predictivo negativo: 78,9%

d) 3 test positivos

	NO PATOLOGÍA	SI PATOLOGÍA	TOTAL
<b>NEGATIVOS</b>	340	93	433
<b>POSITIVOS</b>	27	22	49
<b>TOTAL</b>	367	115	482

Sensibilidad: 19,1%

Especificidad: 92,6%

Valor predictivo positivo: 44,8%

Valor predictivo negativo: 78,5%

e) Todos los test positivos

	NO PATOLOGÍA	SI PATOLOGÍA	TOTAL
NEGATIVOS	362	91	453
POSITIVOS	5	24	29
TOTAL	367	115	482

Sensibilidad: 20,8%

Especificidad: 98,6%

Valor predictivo positivo: 82,7%

Valor predictivo negativo: 78,1%

#### 4. Comparación de las curvas ROC

Realizamos la comparación del área bajo la curva ROC para cada una de las pruebas por separado y para la combinación de las 4, obteniendo los siguientes resultados: el área bajo la curva ROC para patología colorrectal significativa fue de 0,731 (IC 95% 0,673-0,788) para la SOH, 0,635 (IC 95% 0,573-0,697) para la transferrina, 0,658 (IC 95% 0,605-0,711) para la calprotectina, 0,611 (IC 95% 0,548-0,675) para la lactoferrina y 0,774 (IC 95% 0,724-0,824) para la combinación de los cuatro parámetros.

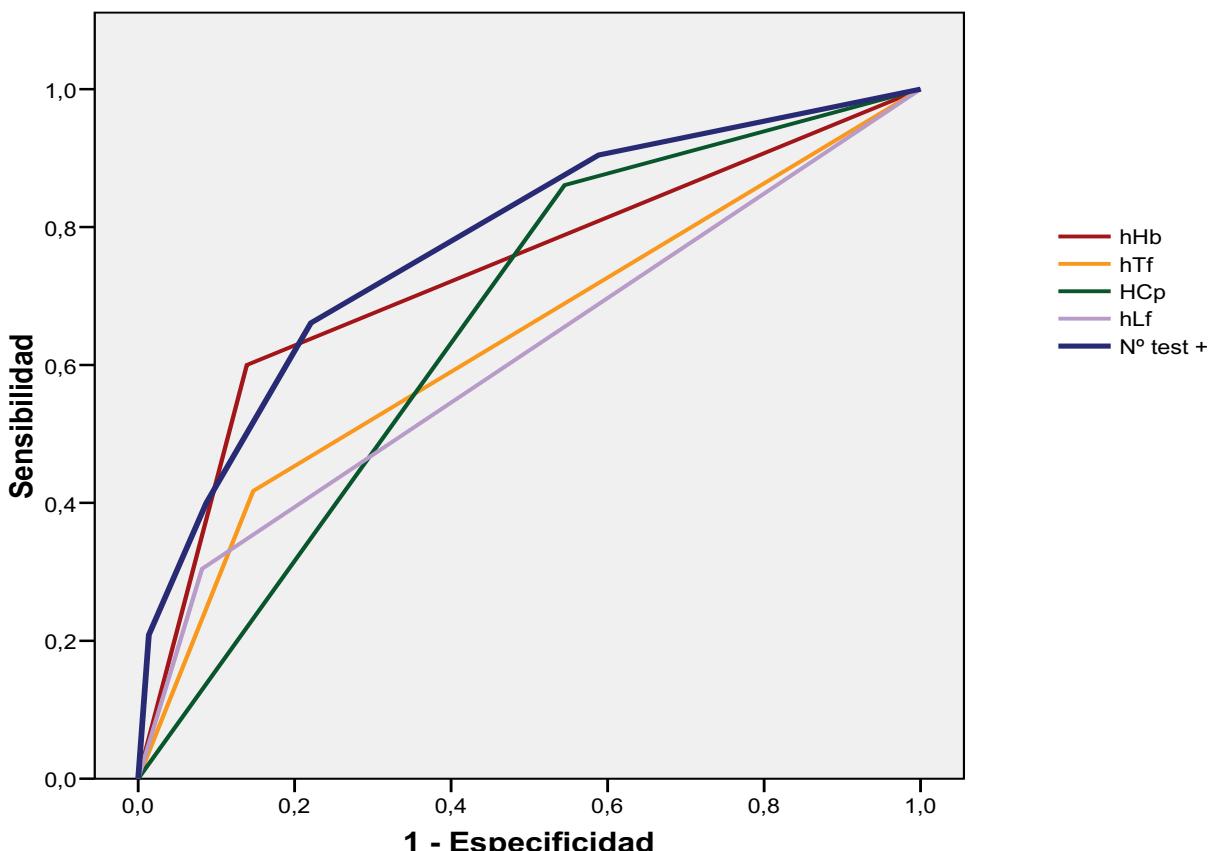
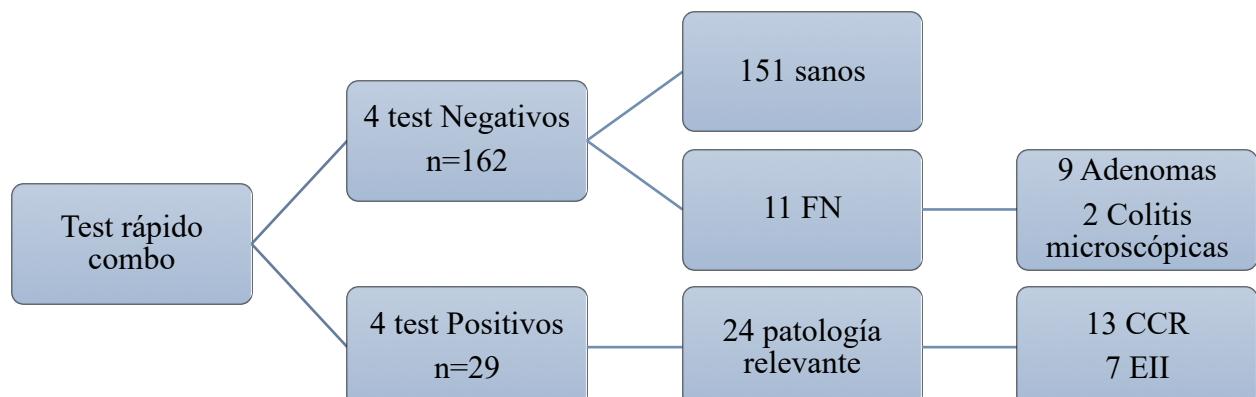


Figura 1. Curvas ROC de SOH, CF, lactoferrina y transferrina y su combinación.

## 6. DISCUSIÓN

Analizando el rendimiento diagnóstico de todos los test, en nuestra población la combinación de SOH, CF, Transferrina y Lactoferrina muestra un rendimiento superior para la detección de patología colorrectal significativa que cualquiera de los 4 test por separado. 162 pacientes (33,6%) tuvieron resultados negativos para los 4 biomarcadores; 151 colonoscopias dentro de este grupo no presentaron patología relevante, lo que supone un VPN del 93,2% para la combinación de las 4 determinaciones. Además, de los 11 pacientes que resultaron negativos y sí mostraban patología, 9 fueron adenomas avanzados y 2 colitis microscópica, no encontrándose ningún caso de CCR ni EII, lo que supone un VPN del 100% para CCR y EII. Por otro lado, de los 29 pacientes que obtuvieron un resultado positivo en los 4 test, 24 presentaban alteraciones graves en la colonoscopia, lo que además otorga a la prueba un VPP del 82,7% y una especificidad del 98,6%.



Es importante señalar que, de estos 29 pacientes con 4 test positivos, 13 fueron diagnosticados de CCR y 7 de EII, por lo que, de aplicar este test en la práctica clínica, estos casos deberían realizarse una colonoscopia de manera muy preferente o urgente.

En cuanto a la SOH, método utilizado actualmente para el cribado de CCR, 362 pacientes obtuvieron un resultado negativo (75,1%) de los cuales 316 no mostraban patología relevante en la colonoscopia, lo que supone un VPN del 87,3%. En esta misma prueba, 120 pacientes obtuvieron un resultado positivo (24,8%) de los cuales sólo 69 tenían alteraciones graves en la colonoscopia, con un VPP del 57,5%. Por

lo tanto, analizando el rendimiento diagnóstico del test rápido combo, éste muestra un rendimiento excelente para la detección de patología colorrectal puesto que, según los resultado obtenidos, un valor negativo del test rápido combo en nuestra población tiene una probabilidad del 100% de descartar CCR y EEI.

Cabe destacar también la capacidad de la calprotectina fecal para diagnosticar CCR (todos los paciente diagnosticados de CCR obtuvieron resultados positivos de CF, frente a los 3 casos que obtuvieron un falso negativo en la SOH), adenomas avanzados (45 casos positivos frente a los 19 que se habrían diagnosticado empleando la SOH) y EI (como era esperable, los 14 casos de EI diagnosticados dieron positivo en la CF, mientras que la SOH fue negativa en 3 de estos casos).

Así mismo, la lactoferrina ha demostrado ser una herramienta útil para descartar patología colorrectal significativa puesto que de los 367 pacientes que resultaron negativos, 337 no mostraban ninguna alteración, lo que otorga a esta prueba una especificidad del 91,8%.

Es también un dato destacable que el 76,1% de las colonoscopias realizadas no presentaran patología significativa ya que este dato es similar al de los estudios previamente citados (7,12, 13). En la situación actual, en la que la implementación de programas de cribado poblacional está suponiendo un aumento de la carga de trabajo en las unidades de endoscopias, el hecho de que tantas colonoscopías realizadas a pacientes sintomáticos sean normales remarca la necesidad de implementar estrategias para reducir estas colonoscopias sin hallazgos, y la determinación de estos marcadores fecales no invasivos, en vista de los resultados obtenidos, podría ser una opción razonable.

Así mismo, debemos concluir que, aunque los marcadores fecales han demostrado ser muy útiles para descartar patología significativa, no pueden sustituir al juicio clínico, y, si la sospecha clínica es alta pese a tener marcadores negativos, se puede optar o por repetir periódicamente estas determinaciones no invasivas o por realizar colonoscopia.

Por lo tanto y analizando los resultados obtenidos en este estudio, concluimos que el empleo de esta estrategia permite reducir el número de colonoscopias normales y priorizar aquellas en las que es más probable encontrar patología significativa, lo que supondría una disminución de los riesgos derivados de esta prueba y un desahogo de las unidades de endoscopia digestiva.

## 7. CONCLUSIONES

1. La combinación de sangre oculta en heces, calprotectina fecal, lactoferrina y transferrina presenta mayor rendimiento diagnóstico para patología colorrectal significativa que cada test por separado en pacientes sintomáticos.
2. Realizar el test rápido Combo en pacientes sintomáticos previamente a solicitar la colonoscopia parece una estrategia eficaz,, permitiendo evitar colonoscopias sin patología significativa, así como los costes y complicaciones derivados de las mismas. Así mismo, permite priorizar colonoscopias de pacientes con síntomas y alto riesgo de presentar patología relevante.
3. La determinación de calprotectina fecal es el método aislado con mayor sensibilidad en pacientes sintomáticos.
4. La determinación de lactoferrina fecal es el método aislado con mayor especificidad en pacientes sintomáticos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

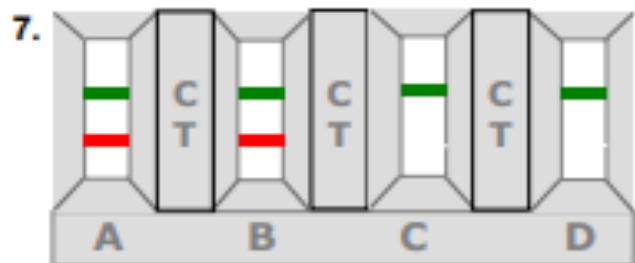
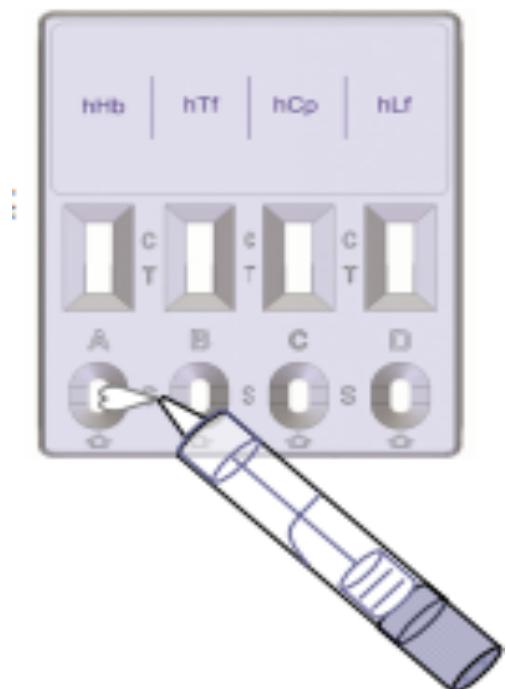
1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 10.06.2018
2. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, Boston, Massachusetts, USA. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520866>.
3. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340: c1269.
4. Balaguer F, Llach J, Castells, A, Bordas JM, Ppellisé M, Rodríguez-Moranta, F, Mata A, Fernández-Esparrach G, Ginés, A, Piqué JM. The European panel on the appropriateness of gastrointestinal endoscopy guidelines colonoscopy in an open-access endoscopy unit: a prospective study. Aliment Pharmacol Ther. [internet] 2005 Mar 1;21(5): 609-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15740545>.
5. Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc 1991; 37: 421–7.
6. Douglas, K, Rex D, Boland C, Dominitz J, Giardiello F, Johnson D, Kaltenbach T. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. 2019. Am J Gastroenterol. 2017 Jul;112(7):1016-1030. doi: 10.1038/ajg.2017.174. Epub 2017 Jun 6.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected Cancer: Recognition and Referral (NG12).1 Recommendations organized by site of cancer 1.3 Lower gastrointestinal tract cancers. June 2015, London. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng12> (accessed June 2018).

8. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCARE study. *International journal of cancer*. 2012;131(7):1649-1658.
9. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-1549.
10. Minoli, G, Meucci, G, Bortoli A, Garripoli, A, Gullotta R. The ASGE guidelines for the appropriate use of colonoscopy in an open acces system. *Gastrointest Endosc*. 2000. Jul;52(1):39-44. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882960>.
11. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):354-363.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected Cancer: Recognition and Referral (NG12).1 Recommendations organized by site of cancer 1.3 Lower gastrointestinal tract cancer. June 2015; <http://www.nice.org.uk/guidance/ng12> Accessed November 6, 2018.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorrectal cancer in primary care (DG30). July 2017, London. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg30/chapter/1-Recommendations>
14. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012;41(2):483-495.
15. 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.
16. Mowat C, Digby J, Strachan JA, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut*. 2016;65(9):1463-1469.
17. Turvill J, Aghahoseini A, Sivarajasingham N, et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2016;66(648):e499-506.

18. Sugi K, Saitoh O, Hirata I, et al. Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *Am J Gastroenterol* 1996;91:927–34.
19. Angriman I, Scarpa M, D'Inclì R, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007;381:63– 8.
20. Zhongguo, Y, Liao, Q, Wu, F. [The effect of transferrin detecting in digestive tract hemorrhage detection rate]. 2011 Nov;35(6):462-4.
21. Cottet V, Jooste V, Fournel I, et al. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut*. 2012;61:1180-6.

## 9. ANEXOS

Anexo 1: representación gráfica del test rápido



- A: Green/Red → Positive hHb
- B: Green/Red → Positive hTf
- C: Green → Negative hCp
- D: Green → Negative hLf

Anexo 2: ejemplo de consentimiento informado

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, (nombre y apellidos)..... con DNI

.....

- Afirmo que he entendido toda la información que se me ha indicado.
- Aseguro que he podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Que he recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Y que he hablado con el Dr: Hijos/Velamazan/Sostres

Una vez que he comprendido todos estos conceptos, acepto participar y considero que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos posteriores

Por todo ello, OTORGO de forma totalmente voluntaria mi CONSENTIMIENTO para

- Participar en el estudio titulado: “**CALPROTECTINA, SANGRE OCULTA EN HECES O SU COMBINACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA CÓLICA: ANÁLISIS CLÍNICO Y FARMACOECONÓMICO**”
- Análisis de mis heces
- Recogida de datos sociodemográficos, antropométricos y de salud de mi historia clínica
- Recibir una copia de este consentimiento informado

Al finalizar el estudio deseo ser informada de los resultados obtenidos:

SÍ  NO

Fecha: ...../...../.....

**Firma del participante,**

**Firma del investigador**

DNI del participante

DNI del investigado

### Anexo 3: Autorización CEIC Aragón



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI14/00138

22 de diciembre de 2014

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 22/12/2014, Acta N° 21/2014 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título:** Calprotectina, sangre oculta en heces o su combinación en el diagnóstico de patología cólica: análisis clínico y farmacoeconómico.

**Investigador Principal:** Fernando Gomollón García. HCU Lozano Blesa

**Versión protocolo:** 22/12/ 2014

**Versión hoja de información para los padres y consentimiento informado:** 22/12/2014

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 22 de diciembre de 2014

Fdo:

