

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La calprotectina fecal puede resultar útil en la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal

Ortega Páez E¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹UGC Macarena. Distrito Granada-Metropolitano. (España).

²Hospital Infanta Leonor. Madrid. (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortega@gmail.com

Palabras clave en inglés: inflammatory bowel diseases/diagnosis; biological markers; meta-analysis; child.

Palabras clave en español: enfermedad inflamatoria intestinal/diagnóstico; marcadores biológicos; metanálisis, niño.

Fecha de recepción: 15 de mayo de 2015 • **Fecha de aceptación:** 29 de mayo de 2015

Fecha de publicación del artículo: 3 de junio de 2015

Evid Pediatr.2015;11:30

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Pérez-Moneo Agapito B. La calprotectina fecal puede resultar útil en la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. Evid Pediatr. 2015;11:30.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11;30>

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

La calprotectina fecal puede resultar útil en la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal

Ortega Páez E¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹UGC Macarena. Distrito Granada-Metropolitano. (España).

²Hospital Infanta Leonor. Madrid. (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortega@gmail.com

Referencia bibliográfica: Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, et al. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:339-46.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la calprotectina fecal tiene una elevada precisión para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en centros de referencia. Tanto la concentración de calprotectina como la edad del niño están asociados con el diagnóstico de EII.

Comentario de los revisores: la calprotectina fecal es una determinación de alto rendimiento diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal infantil (EII). Su utilidad sería distinta según el escenario clínico. En escenarios clínicos de alta prevalencia de EII, propios de Atención Especializada, su mayor utilidad sería seleccionar los pacientes susceptibles de realizar endoscopia para confirmar el diagnóstico. En escenarios de baja prevalencia, propios de Atención Primaria, para descartar la presencia de enfermedad.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal/diagnóstico; marcadores biológicos; metanálisis, niño.

Fecal calprotectin can be useful in suspected inflammatory bowel disease

Authors conclusions: fecal calprotectin has high accuracy for diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) in tertiary referral centers. Both the concentration of calprotectin and the child's age are associated with the diagnosis of IBD.

Reviewers commentary: fecal calprotectin is a determination of high diagnostic performance in childhood inflammatory bowel disease. Its usefulness would be different according to the clinical stage. In clinical settings with a high prevalence of IBD, specific to specialized care, it would be most useful for the selection of those patients more appropriate to undergo endoscopy and confirm the diagnosis. However, in low prevalence settings, as in primary health care centers, it would be of greater service to detect the presence of the disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases/diagnosis; biological markers; meta-analysis; child.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: actualizar la utilidad de la calprotectina fecal (CF) para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en niños complementando los metanálisis (MA) previos con el estudio individual de los datos. Como objetivo secundario definen un modelo predictivo para el diagnóstico de EII usando CF y edad del paciente.

Diseño: revisión sistemática con metanálisis de datos agrupados (MAG) y de pacientes individuales (MAPI).

Fuentes de datos: búsquedas en MEDLINE, EMBASE, DARE y MEDION, desde el inicio hasta abril de 2012. Se utilizaron descriptores relacionados con EII y calprotectina sin usar restricciones de idioma ni filtros sobre diagnóstico. Asimismo se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos encontrados.

Selección de estudios: estudios de cohortes sobre el uso de CF en pacientes pediátricos con sospecha de EII, en los que debía figurar: niveles de CF, estándar de referencia para el diagnóstico o en su defecto tiempo de seguimiento suficiente, recuentos de verdaderos y falsos positivos y negativos. La

calidad de los estudios se valoró usando la declaración QUADAS, pero no exponen el resultado. Se encontraron 161 estudios, siendo finalmente incluidos 8 en el MAPI y 9 en el MAG. Se recogieron datos de 742 pacientes individuales.

Extracción de datos: se extrajeron los datos generales acerca de niveles de CF, edad, sexo, indicación para el estudio y prueba de referencia. Además se realizó análisis de datos individuales, tras contacto con los autores de cada trabajo, obteniendo niveles de CF, edad, sexo y diagnóstico final. Se compararon los datos obtenidos por ambos procedimientos para descartar y corregir disparidades. Se calcularon sensibilidad (S), especificidad (E), *odds ratio* (OR, *odds ratio* diagnóstica [ORD])^{*}, cocientes de probabilidades positivo y negativo (CPP, CPN) y probabilidades posprueba. Se realizó análisis de regresión logística para obtener un modelo predictivo diagnóstico.

Se valoró la heterogeneidad de los estudios con la Q de Cochran y el valor de I². Se utilizó un modelo de regresión logística mixto para la combinación de datos y se evaluó gráficamente el sesgo de publicación.

Resultados principales: en el MAG se obtuvo una S de la CF para el diagnóstico de EII de 0,97 (intervalo de confianza al 95% [IC 95]: de 0,92 a 0,99), E de 0,70 (IC 95: de 0,59 a 0,79), ORD de 86 (IC 95: de 25 a 300), CPP 3,2 (IC 95: de 2,3 a 4,5) y CPN 0,04 (IC 95: de 0,01 a 0,12). Con el MAPI se calculó el punto de corte óptimo para la CF con un valor de 212 g/g heces, correspondiendo con S 0,90 (IC 95: de 0,87 a 0,93) E 0,85 (IC 95: de 0,81 a 0,88), CPP 5,99 (IC 95: de 4,6 a 7,8), CPN 0,11 (IC 95: de 0,09 a 0,20) y un área bajo la curva ROC de 0,94 (IC 95: de 0,92 a 0,95). Se diseñó un modelo probabilístico para la combinación de CF, edad y prevalencia de la enfermedad, presentado mediante fórmula, gráfico y enlace a hoja de cálculo.

Conclusión: la calprotectina fecal tiene una elevada precisión para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en centros de referencia. Tanto la concentración de CF como la edad del niño están asociados con el diagnóstico de EEI.

Conflicto de intereses: existe para varios autores, como colaboradores con la industria farmacéutica (tratamiento de EII y diagnóstico con calprotectina).

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la presentación clínica de la EII en la edad pediátrica a menudo se solapa con otras enfermedades digestivas o extradigestivas lo que conlleva frecuentemente

un retraso en el diagnóstico¹. Es importante disponer de pruebas diagnósticas que discriminen en estadios precoces de la enfermedad. La calprotectina fecal ha mostrado ser un marcador subrogado de inflamación intestinal y son varios los trabajos que han demostrado su utilidad como ayuda diagnóstica en la EII². El trabajo que comentamos apoya estos argumentos y ofrece un modelo probabilístico predictivo para la EII.

Validez o rigor científico: el estudio consta de dos meta-análisis, uno de datos agrupados (MAG) y otro de datos individuales (MAPI). Respecto al primero, la selección de los estudios y la extracción de los datos son adecuadas. Se encontró una alta heterogeneidad no explicada intraestudios (Q de Cochran significativa) e interestudios (I² > 50%); esto podría explicarse por las diferencias de edades, prevalencias (entre el 51 y el 85%), criterios de inclusión de la EII, diferentes puntos de corte y técnicas de medición de la CF. El modelo de análisis de combinación de datos es el adecuado, pero esto no garantiza su conveniencia; se debería haber planteado un análisis de subgrupos o una metarregresión, máxime cuando no se realizó análisis de la sensibilidad. En cuanto al MAPI, no añade nada respecto a las medidas de impacto, pero propone un modelo probabilístico predictivo. Este podría plantear algunos problemas por ser muy simplista, obviando otras variables clínicas importantes y por la suposición de su validez, ya que existen dudas que los datos originales de los estudios se recogieran con tal fin y que esta técnica pueda aplicarse³.

Importancia clínica: según los resultados del MAPI, utilizando el punto de corte de 212 g/g y una prevalencia media de EII de 54%, si la prueba es positiva aumentaría la probabilidad de presentar EII al 86,7%^{*} (probabilidad posprueba positiva [PPP]) y si la prueba es negativa disminuiría al 22,3%^{*} (probabilidad posprueba negativa [PPN]); por cada 13 pruebas que realizamos diagnosticamos a diez de EII (número necesario a diagnosticar 1,3) y por cada 8 pruebas nos equivocamos en una (número necesario para diagnosticar mal). Estos datos son de relevancia, y en escenarios de alta prevalencia, como puede ser Atención Especializada, sería útil para discriminar los candidatos a endoscopia digestiva para confirmar el diagnóstico. Pero en escenarios de baja prevalencia, propios de Atención Primaria (0,4%)⁴, obtendríamos una ganancia muy pobre para la prueba positiva (PPP: 2,53)^{*}, pero se descartaría prácticamente la enfermedad en caso de dar negativa (PPN: 0,047%)^{*}. Estos datos son muy parecidos a los reflejados en el MAG y los publicados por otros autores previamente⁵. En cuanto a los estudios de coste-beneficio dada la facilidad y accesibilidad de la CF y el bajo costo, existiría un ahorro importante de derivaciones en Atención Primaria y de colonoscopias innecesarias en Atención Especializada⁶.

^{*}ORD: se interpreta como cuántas veces es más probable que la prueba sea positiva en los enfermos que en los sanos (CPP/CPN). Es una medida de eficacia de una prueba diagnóstica.

^{*}Datos calculados por los revisores a partir de los datos originales.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la calprotectina fecal es una prueba incruenta, fácil de realizar y accesible con un alto rendimiento diagnóstico para la EII, pero con distintas utilidades. En escenarios clínicos de alta prevalencia de EII, su mayor utilidad sería seleccionar los pacientes susceptibles de realizar endoscopia para confirmar el diagnóstico y en escenarios de baja prevalencia para descartar la presencia de enfermedad. Antes de recomendar la prueba de forma rutinaria para predecir la EII mediante un modelo probabilístico, debería ser validada en estudios prospectivos y en distintos escenarios.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, *et al*. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDA-TA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr*. 2011;158:467-73.
2. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:637-45.
3. Lyman GH, Kuderer NM. The strengths and limitations of meta-analyses based on aggregate data. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:14.
4. Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Asociación Española de Pediatría [en línea] [consultado el 29/05/2015]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>
5. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2013;58:309-19.
6. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, *et al*. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-211.