



Beatriz Boned Juliani

Estudio económico de la calprotectina fecal para descartar enfermedad inflamatoria intestinal

Boned Juliani B

Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Dirección para correspondencia: bboned@gmail.com

Resumen

Introducción: El dolor abdominal y la diarrea son síntomas muy comunes en la población general y uno de los motivos más frecuentes de consulta en el servicio de gastroenterología. Clínicamente es difícil diferenciar entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y procesos funcionales intestinales. La colonoscopia es el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico del proceso orgánico en el colon, y casi siempre es necesaria para descartar la EII. Sin embargo, es una técnica que tiene una serie de desventajas: es cara, invasiva y no podemos repetirla frecuentemente en los pacientes. La calprotectina, un producto de la degradación de granulocitos neutrófilos de la capa de la mucosa del colon, aumenta cuando la inflamación del colon está presente, y ha mostrado tener alta precisión diagnóstica para discriminar la EII de la no EII en la atención secundaria y un alto valor predictivo negativo (VPN) para descartar EII.

Objetivos: Se propone evaluar el beneficio que supondría realizar un cribado preendoscópico utilizando el test de calprotectina fecal (CPF) en pacientes con sospecha de EII, para conseguir minimizar el número de colonoscopias innecesarias.

Material y método: Para el estudio se considera la población adulta aragonesa atendida ambulatoriamente (en consultas de Atención Primaria [AP]) por sospecha de EII en el año 2013 (fuente: OMIAP 2013; código CIAP: D94). Número de pacientes: 427. La media de edad es de 48,71 años. Un 48,24% son varones y un 51,76% mujeres. El análisis cuantitativo de CPF se realiza mediante fluoroenzimoimmunoensayo automatizado en el analizador Phadia 100 (EliA Calprotectin). Se proponen dos puntos de corte, que son los más ampliamente utilizados en la práctica clínica, para distinguir entre EII y enfermedad no inflamatoria: 50 µg/g heces y 100 µg/g heces. Se evalúa el coste evitado a corto plazo así como la reducción en el número de colonoscopias.

Resultados: Utilizando como puntos de corte 50 µg/g heces y 100 µg/g heces, el cribado con CPF podría excluir el diagnóstico de EII, y por tanto reducir el número de colonoscopias innecesarias en un 47,54% y un 64,63% respectivamente. Los costes evitados después de deducir el coste del cribado con CPF son de 64 554,36 € u 89 946,68 €, dependiendo del punto de corte utilizado.

Conclusiones: La determinación de CPF es una prueba no invasiva, barata, sencilla de medir y fiable en pacientes con dolor abdominal y diarrea, que permite seleccionar a los pacientes con sospecha de EI que deben someterse a una colonoscopia, reduciendo el número de colonoscopias innecesarias. El estudio pone claramente de manifiesto la ventaja económica que supondría el uso de CPF como una prueba de cribado preendoscópico en estos pacientes al reducir sustancialmente el número de procedimientos invasivos innecesarios para el diagnóstico de esta enfermedad, con una disminución importante en el coste económico.

Palabras clave: Calprotectina; Colonoscopia; Enfermedad inflamatoria intestinal; Costes.

Economic study of fecal calprotectin test in ruling out inflammatory bowel disease

Abstract

Background: Abdominal pain and diarrhea are common symptoms in the general population. Distinguishing inflammatory bowel disease (IBD) from functional gastrointestinal disease (irritable bowel syndrome, IBS) remains an important issue for gastroenterologists and primary care physicians, and may be difficult on the basis of symptoms alone. The colonoscopy is the gold standard method of detecting an organic pathology in the colon and until recently, it was often required to rule out IBD. However, it is invasive; it cannot be repeated frequently; it is expensive; and overloads the health care system. Fecal calprotectin (FCP) is a protein released by the white blood cells, neutrophils, found in inflamed areas of the bowel in IBD. FC has demonstrated high accuracy and precision to distinguish IBS from IBD and high predictive positive value to ruling out IBD.

Objectives: The aim of this study was to estimate the possible economic effects of a sequential testing strategy with F-calprotectin (preendoscopic screening) to minimize unnecessary colonoscopies in patients with suspected IBD.

Design and methods: For the study we considered a population of 427 patients, with a mean age of 48,71 years; 48,24 % men and 51,76 % women. The FCP study was performed using an automatized fluoroenzimeimmunoassay in a Phadia analyzer. Two cut-off levels were used: 50 µg/g feces and 100 µg/g feces. We evaluated the cost-effectiveness of the testing strategy through the short-term cost avoidance as well as through the reduction in demanding for colonoscopies.

Results: The estimated demand for colonoscopies was reduced by 47, 54% with the 50 µg/g cut-off and 64,63% with the 100 µg/g cut-off. This corresponded to a cost avoidance of approximately 64,554.36 € and 89,946.68€ respectively.

Conclusions: The use of F-calprotectin as a screening test substantially could reduce the number of invasive measurements necessary in the diagnostic work-up of patients with suspected IBD, as well as the associated costs. The measurement of FCP is a non-invasive, inexpensive, reliable and easily measured test. Among people with abdominal pain and diarrhoea, testing for FCP allows us to select those who must undergo a colonoscopy. In most cases, a negative calprotectin rules out IBD, decreasing unnecessary invasive methods.

Keywords: Calprotectin; Colonoscopy; Inflammatory bowel disease; Cost.

Introducción

El dolor abdominal y la diarrea son síntomas muy comunes en la población general y uno de los motivos más frecuentes de consulta en el servicio de gastroenterología. Estos síntomas, en la mayoría de los casos, cursan de una forma crónica e insidiosa sin asociarse a ninguna manifestación clara de un proceso orgánico. El término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un amplio grupo de trastornos inflamatorios del intestino, unos de etiología conocida (infecciosa, química, física o por sensibilidad inmunológica específica) y otros en los que no se ha logrado evidenciar un factor causal. En este último grupo, denominado de etiología no filiada, inespecífico o idiopático, se incluyen una serie de entidades clínicas cuyos exponentes principales son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas enfermedades son de etiología desconocida y se caracterizan por la cronicidad y por la heterogeneidad en su forma de presentación, curso clínico, pronóstico y desarrollo de complicaciones. La EII es un proceso crónico con un curso recidivante en el que alternan periodos de actividad también llamados brotes o recidiva con otros periodos, más o menos prolongados, de inactividad o remisión.

Comienza principalmente en la adolescencia y primeras etapas de la vida adulta^{1,2}, con lo que no es de extrañar el gran impacto que producen estas enfermedades tanto en el paciente como en la sociedad y sistema sanitario^{3,4}. Por otro lado, entre un 25-36% de los pacientes de EII presentarán alguna manifestación extraintestinal a lo largo de su evolución. De ellas, las complicaciones musculoesqueléticas son las más frecuentes, fundamentalmente en forma de artritis periférica y axial, existiendo otras como la osteopatía hipertrófica, entesitis, lesiones articulares granulomatosas y periostitis.

Clínicamente es difícil diferenciar entre EII y procesos funcionales intestinales. La colonoscopia es el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico del proceso orgánico en el colon, y además, en el caso de la EII, permite la cuantificación objetiva de la actividad y la extensión de la inflamación intestinal. Sin embargo, es una técnica que tiene una serie de desventajas: es cara, invasiva y no podemos repetirla frecuentemente en los pacientes. Además, en los últimos años, estamos asistiendo a una demanda cada vez mayor de estas exploraciones, sin encontrar en la mayoría de ellas un proceso orgánico que explique la sintomatología de los pacientes. Este hecho genera una gran carga asistencial, con la creación de largas listas de espera, un gasto económico elevado y, lo más importante, el retraso en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con enfermedad relevante.

Es cierto que disponemos de otros procedimientos que nos pueden ayudar a seleccionar a los pacientes que deben someterse a una colonoscopia: la determinación de marcadores inflamatorios en plasma, la determinación de sangre oculta en heces, el enema opaco y la gammagrafía con leucocitos marcados. Sin embargo, todos ellos han demostrado una sensibilidad y especificidad bajas, fundamentalmente para el diagnóstico del cáncer colorrectal (CCR) y la EII.

Por todos estos motivos, en los últimos tiempos se ha intentado buscar marcadores fiables, sencillos y fácilmente reproducibles que nos ayuden a diferenciar entre pacientes con enfermedad funcional y orgánica y, con ello, seleccionar a los que deben someterse a exploraciones complementarias más invasivas y costosas. En trabajos recientes, la determinación de calprotectina en heces está dando

resultados esperanzadores para la detección de procesos con componente inflamatorio intestinal. En el caso de otras enfermedades intestinales orgánicas, concretamente el cáncer colorrectal, los documentos revisados^{5,6} coinciden en no recomendar su utilización en el proceso diagnóstico de cáncer colorrectal en base a la escasa precisión mostrada por esta prueba.

La calprotectina, un producto de la degradación de granulocitos neutrófilos de la capa de la mucosa del colon, aumenta cuando la inflamación del colon está presente, y ha mostrado tener alta precisión diagnóstica para discriminar la EII de la no EII en la atención secundaria. La calprotectina es una proteína fijadora de calcio y cinc, presente en el citoplasma de los neutrófilos, y representa el 60% de las proteínas citosólicas de los granulocitos. La presencia de calprotectina en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal. De hecho, se ha descrito una estrecha correlación entre la concentración de calprotectina fecal (CPF) y la cuantificación de leucocitos marcados con Indio 111 (111In) en heces (técnica que ha caído en desuso por su exposición a la radiación ionizante y la necesidad de recogida de heces durante un periodo prolongado). La calprotectina tiene la ventaja de poseer una excelente estabilidad en las heces a temperatura ambiente durante periodos de hasta una semana, y además se necesita una única muestra de heces para determinarla de modo fiable. Su cuantificación se realiza mediante una simple prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la cual es sencilla y barata y, recientemente, por técnicas de inmunocromatografía (tests rápidos).

Estas características permiten que la muestra de heces pueda ser obtenida por el propio paciente en su domicilio

y remitida a su hospital o a un centro de referencia relativamente alejado, donde podrán ser almacenadas (congeladas) para su procesamiento definitivo.

Datos epidemiológicos de la EII

En los últimos 30 años se ha experimentado un cambio en la epidemiología y curso de la EII con un notable aumento de la incidencia, en especial, en todos los países desarrollados donde comienza a estabilizarse. La incidencia actual de EC se sitúa entre 10 y 15 casos/100 000 habitantes/año, siendo algo mayor la incidencia de la CU en las mismas poblaciones⁷.

Los datos disponibles en Europa indican que existe un gradiente norte-sur tanto de incidencia como de prevalencia, con mayores tasas de EII en el norte de Europa y más bajas en el sur. Estudios más recientes demuestran que estas diferencias se están igualando, estabilizándose en el norte de Europa e incrementándose en los países mediterráneos, lo que permite suponer que en un futuro próximo las tasas de todos los países desarrollados serán similares. Por este motivo, actualmente se prefiere hablar de gradiente este-oeste⁸, indicando que la EII se distribuye de forma paralela al nivel socioeconómico de los distintos países.

Tasas de incidencia mundiales

De los datos disponibles, entre los estudios poblacionales y prospectivos que investigan las tasas de incidencia de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, resalta la coincidencia entre las zonas de bajo nivel socioeconómico y las áreas consideradas de baja incidencia, exactamente en imagen especular con las zonas de nivel económico elevado, zonas altamente industrializadas, donde las tasas de

incidencia y prevalencia de este grupo de enfermedades arroja cifras elevadas. En la figura 1 (tomada y actualizada de Saro *et al.*⁹), pueden observarse los resultados de los estudios poblacionales y prospectivos, en distintas áreas mundiales. Podemos observar cómo, incluso en las zonas de alta prevalencia de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, existe una gran variabilidad, destacando zonas de muy alta incidencia, como Islandia y Canadá, y zonas de muy baja incidencia, como Asia.

Tasas de incidencia españolas

España es uno de los países donde se han realizado mayor número de estudios epidemiológicos, no obstante, la mayoría de ellos son retrospectivos u hospitalarios¹⁰⁻²⁶. En la tabla 1 se describen las tasas de incidencia de los estudios españoles, prospectivos y poblacionales⁹. También en nuestro país observamos

variabilidad geográfica, destacando tasas bajas en Motril y en Huelva y altas en Galicia, Asturias y Navarra, siendo el resto bastante uniforme en los mismos periodos de tiempo²⁷⁻³⁹.

La incidencia en España parece haberse incrementado en los últimos años, variando de unas regiones a otras⁴⁰. Se calcula de unos 2 a 9 casos por 100 000 habitantes/año en el caso de la CU y de 4 a 6 casos por cada 100 000 habitantes/año para la EC⁴¹. En una de las últimas revisiones realizadas, los resultados de los estudios españoles no difieren de los realizados en Europa: en el norte de Europa, CU-EC 9,5-5,83/100 000 habitantes/año; en el sur de Europa, CU-EC 8,79-3,84/100 000 habitantes/año; en España, 7-9,3/4,8-6,08/100 000 habitantes/año). La prevalencia de la EII en España, aunque es muy difícil de establecer, se estima en alrededor de 87-110 casos/100 000 habitantes/año⁴².

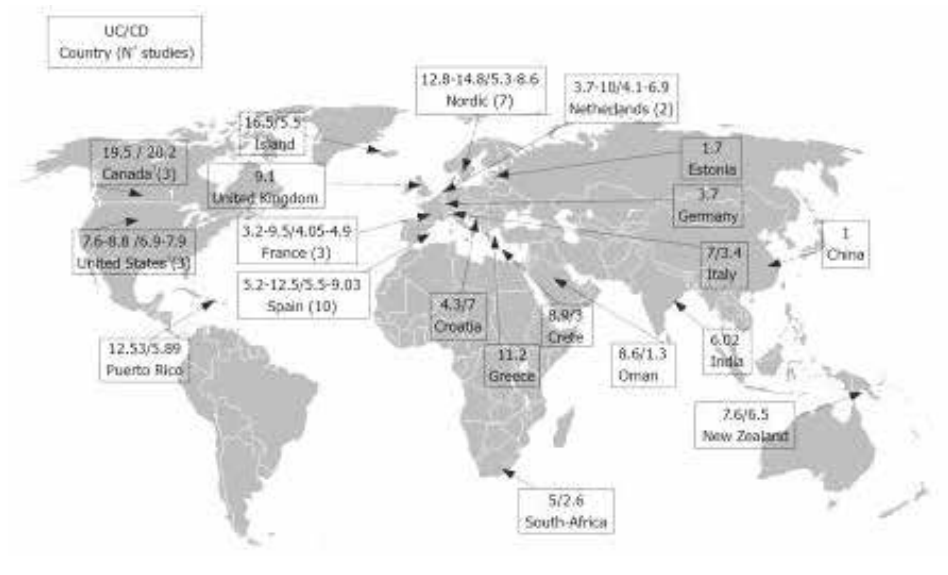


Figura 1. Tasas de incidencia mundiales

Tabla 1. Tasas de incidencia en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (casos por 100 000 habitantes/año). Estudios españoles prospectivos y poblacionales

Autor	Región	Año	Tipo	CU	EC
V. Ruiz Ochoa 1984	Galicia	1976-83	P-PO		0,8
F. Gomollón 1995	Zaragoza	1992-93	P-PO	5,1	3
E. Brullet 1998	4 áreas	1991-93	P-PO	8	5,5
E. Brullet 1998	Sabadell	1991-93	P-PO	9,8	5,2
R. Ochoa 1998	Vigo	1991-93	P-PO	7,7	5
Obrador 1998	Mallorca	1991-93	P-PO	7,8	5,8
Salmerón 1998	Motril	1991-93	P-PO	4,3	6,5
C. López Miguel 1999	Aragón	1992-95	P-PO	7,2	3,9
C. Saro 2000	Gijón	1994-97	P-PO	9,63	6,08
C. Saro 2003	Asturias	1994-97	P-PO	9,52	5,95
L. Rodrigo 2004	Oviedo	1999	P-PO	9,1	7,5
R. Rivera Solá 2007	Marbella	2000-01	P-PO	7,26	
A. Garrido 2004	Huelva	1996-03	P-PO	5,2	6,6
A. Letamendia 2008	Pamplona	2001-03	P-PO	13,65	7,85
Costas Armada 2009	Galicia	1998-05	P-PO		10,5
C. Saro 2007	Gijón	1992-06	P-PO	12,51	9,03

EC: enfermedad de Crohn; P: prospectivo; PO: poblacional.

Edad

La distribución de la incidencia por grupos de edad en la EC muestra un descenso progresivo con la edad, con un pico máximo entre los 15 y 34 años y un segundo pico más pequeño entre los 45 y 64 años^{43,44}. Con respecto a la CU, la mayor parte de los individuos inician su enfermedad entre los 15 y 40 años, con un segundo pico entre los 55 y 65 años^{43,45}. La edad al diagnóstico de los pacientes con CU es mayor que en la EC⁴⁶.

Sexo

En cuanto al sexo y la EI, los datos son controvertidos. Según algunos estudios la incidencia en la EC no es distinta para ambos sexos, sin embargo en otros se presenta con mayor frecuencia en mujeres.

Existe una diferencia en la edad específica de incidencia de CU en hombres y en mujeres, disminuyendo con la

edad en el caso de las mujeres y no en los hombres^{44,45}.

Papel de la cuantificación de calprotectina fecal en el diagnóstico y valoración de la actividad de la EI

El diagnóstico y manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales se ha basado hasta hace poco en la valoración de signos y síntomas digestivos como el dolor abdominal y la diarrea crónica o recurrente. Sin embargo, la clínica infraestima la actividad endoscópica en el 30-40% de los casos y la sobrestima en el 10-20%. La curación mucosa se ha relacionado con una remisión clínica sostenida, una reducción en la tasa de hospitalización y de la necesidad de cirugía, tanto en CU como en EC. Por ello, para objetivar la existencia de lesiones o comprobar la curación de la mucosa, a menudo se indica la práctica de una ileocolonoscopia.

Sería ideal disponer de un marcador no invasivo que mostrara buena correlación con las lesiones endoscópicas sin necesidad de pruebas invasivas. Si además este marcador fuera capaz de predecir la aparición de recidivas, respondiera a los cambios del tratamiento y fuera asequible y barato, estaría cerca de ser el marcador ideal.

La CPF ha demostrado ser útil para diferenciar las enfermedades orgánicas de las funcionales y mejorar así la indicación de colonoscopia. Esto resulta especialmente apropiado en pacientes pediátricos.

La determinación de la calprotectina ha sido propuesta como un biomarcador de inflamación en la enfermedad inflamatoria intestinal. Los niveles de CPF presentan una mejor correlación con el grado de lesión endoscópica que los índices clínicos y los marcadores serológicos, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. También parece relacionarse con el grado de inflamación histológica aún en pacientes en remisión endoscópica.

La evaluación de la CPF a lo largo del tiempo en muestras repetidas parece aportar una información pronóstica valiosa. Valores elevados de CPF en pacientes en remisión clínica tienen una mayor probabilidad de recidiva en los siguientes 12 meses. Asimismo, niveles elevados de CPF indican un mayor riesgo de recaída al desintensificar el tratamiento. En la enfermedad de Crohn también se ha relacionado la CPF con el riesgo de recurrencia postquirúrgica lo que permitiría seleccionar a qué pacientes es más adecuado practicar un ileocolonoscopia.

Se ha demostrado que los niveles de CPF descienden en los pacientes que responden al tratamiento con fármacos anti-TNF, por lo que podría ser útil para monitorizar el tratamiento.

En resumen, la calprotectina fecal cumple muchos de los requisitos que requiere un biomarcador en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Valoración de la respuesta terapéutica en EII: ¿clínica, endoscópica o biológica?

A la hora de evaluar la respuesta terapéutica de un fármaco disponemos de varias estrategias que incluyen la valoración clínica, endoscópica y biológica. La gran dificultad para evaluar la gravedad y la actividad de la EII, debido principalmente a su gran heterogeneidad y al hecho de ser un proceso inflamatorio que cursa con períodos de actividad o brote y con períodos de remisión, ha llevado a que se hayan desarrollado diferentes sistemas de medida que, basándose en variables concretas y objetivas, permiten valorar la gravedad de la enfermedad y establecer la eficacia de los tratamientos.

Evaluación clínica

Uno de los grandes problemas de los índices de actividad en esta enfermedad es que tienen una gran dificultad a la hora de presentar una visión global de la misma. La causa es porque la mayoría de ellos están dedicados en exclusividad a aspectos parciales de la enfermedad como son la sintomatología, los marcadores de laboratorio, los hallazgos endoscópicos o la calidad de vida⁴⁷.

Se han diseñado múltiples índices con el objetivo de cuantificar la actividad inflamatoria, especialmente, desde el punto de vista clínico. El más utilizado es el Crohn's disease activity index (CDAI), que incluye ocho variables independientes, siete de ellas clínicas, y solo un parámetro analítico.

Posteriormente se han intentado introducir en la práctica clínica otros índices

de actividad clínica más completos y sobre todo más manejables en la clínica del día a día como el índice de Harvey-Bradshaw, capaz de valorar con cinco preguntas sencillas del día a día de la práctica clínica (estado general, dolor abdominal, número de deposiciones líquidas, presencia o no de masa abdominal y presencia o no de complicaciones) la actividad clínica de cada paciente. Este índice, de sencillo manejo en la práctica diaria, no resulta suficiente para la investigación.

En los últimos años el índice de actividad de la clínica Mayo se ha convertido en el índice de elección de los grandes ensayos clínicos en la CU; de hecho es el índice que se ha utilizado en el reciente ensayo clínico publicado en la valoración de infliximab en la CU. Este índice, denominado Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI), fue adaptado por Suntherland *et al.* en 1987; solamente mide cuatro variables y su principal ventaja es que incorpora los hallazgos endoscópicos a la hora de valorar la respuesta a fármacos.

Evaluación endoscópica

El principal inconveniente a la hora de definir la remisión endoscópica, o también llamada curación o cicatrización mucosa, es la gran heterogeneidad interobservador en las endoscopias de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Otro factor importante es que los índices endoscópicos de actividad en estas enfermedades no son homogéneos en la mayoría de los estudios y que gran parte de ellos no han sido validados.

En la EC los índices de actividad endoscópica hasta hace poco tiempo apenas tenían aplicación clínica, pero su importancia ha ido aumentando simultáneamente a la inclusión de la remisión endoscópica en los ensayos clínicos controlados con las terapias

biológicas. Durante mucho tiempo el índice más utilizado ha sido el Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS), que es un índice muy complicado, con un cálculo complejo y de muy difícil reproducibilidad, por lo que en la gran mayoría de los estudios ha sido desplazado por el Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease (SES-CD), más moderno, simple y fácil de aplicar⁴⁸.

En la actualidad, a pesar de existir aproximadamente una docena de índices de actividad para la CU, no se ha validado ninguno. Al igual que en la EC, en la colitis existen índices exclusivamente endoscópicos, como el de Baron, aunque tiene limitaciones, como es el hecho de no describir las úlceras⁴⁹.

Evaluación biológica

Se ha evaluado la utilidad de diferentes marcadores biológicos para el diagnóstico de la enfermedad, para estimar la actividad, para evaluar la posibilidad de recidiva y para predecir la respuesta al tratamiento⁵⁰.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína sintetizada por el hígado en respuesta a estímulos de fase aguda. Es una proteína con una vida media corta, que se eleva rápidamente tras un proceso inflamatorio y desciende tras resolverse la inflamación. Es una técnica barata, sencilla y que no se modifica con la ingesta ni con la toma de fármacos. La PCR se eleva en la mayoría de pacientes con EC, pero solo en el 50% de las CU, lo que limita la aplicabilidad como marcador diagnóstico de la enfermedad. Tiene una buena correlación con la actividad de la EC, aunque un 10% de los pacientes con un brote tienen una PCR normal. No se ha podido establecer un valor predictivo de recidiva de la PCR, ya que un tercio de los pacientes tienen PCR normal antes de un

brote de actividad y un tercio de los pacientes con un aumento de PCR no presentan recidiva. Por último, el descenso de la PCR se suele relacionar con una mejoría de la inflamación y la persistencia de niveles elevados con el fracaso del tratamiento.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) tiene una utilidad más limitada en la práctica clínica debido a que es inespecífica, tiene una vida media prolongada, con una mayor latencia entre la inflamación y la elevación y un descenso más lento después de resolverse la inflamación y los valores pueden estar afectados por la anemia, la edad o algunos fármacos.

La correlación de la CPF con la actividad clínica, endoscópica e histológica es buena y se ha visto que el incremento de la calprotectina en pacientes en remisión se asocia a un aumento del riesgo de recidiva. Por último, la calprotectina se ha evaluado como marcador indirecto de curación mucosa con resultados prometedores⁵¹.

Predicción de recidiva y recurrencia posquirúrgica en EI

Las recidivas de la enfermedad son imprevisibles en la mayoría de las ocasiones⁵²⁻⁵⁵. Hoy día, disponemos de un gran arsenal de fármacos capaces de inducir y mantener la remisión. Sin embargo, a pesar del uso de un tratamiento médico eficaz puede persistir un grado de inflamación subclínica en la pared intestinal que contribuye a un riesgo significativo de recidiva.

Sería interesante poder detectar este grado de inflamación intestinal en pacientes asintomáticos y seleccionar a los pacientes en función del riesgo de recidiva; esto supondría un avance importante en nuestra práctica clínica habitual. Permitiría individualizar el tratamiento de los pacientes en

función del riesgo de recidiva, evitando la prescripción de una terapia de mantenimiento de forma generalizada. Se podría administrar más precozmente el tratamiento alcanzando los beneficios teóricos de una mayor y más rápida respuesta y con menos efectos secundarios. En algunas ocasiones, sobre todo con el uso de corticoides, permitiría decidir terminar un tratamiento sin miedo a inducir una recidiva precoz. Por último, en los pacientes con EI en remisión, que estuvieran recibiendo un tratamiento de mantenimiento, se podría plantear suspenderlo si tuviera baja posibilidad de recidivar. Sin embargo, hasta el momento, la valoración de este grado de inflamación intestinal subclínica sigue siendo un reto difícil de conseguir. Se han intentado buscar características clínicas del paciente y de la enfermedad capaces de seleccionar grupos con mayor susceptibilidad de padecer una recidiva con el fin de monitorizarlos más estrechamente. Además, se han buscado marcadores biológicos capaces de identificar ese grado subclínico de inflamación de la mucosa intestinal y predecir el riesgo de recidiva de la enfermedad. La recurrencia de la enfermedad de Crohn (EC) se ha definido de muchas maneras, en función del criterio que se utilice para definir la reaparición de la EC, endoscópica, histológica, clínica, radiológica y quirúrgica.

La presencia de recurrencia endoscópica fluctúa entre el 73 y el 95% al año, y el 83 y el 100% a los tres años, siendo la recurrencia clínica del 20 al 37% en el primer año y del 34 al 86% a los tres años. Incluso hasta casi el 60% de los pacientes precisarán cirugía a los diez años de la primera cirugía. El patrón de la enfermedad postoperatorio tiende a imitar lo que ocurrió en el patrón preoperatorio, o lo que es lo mismo si cuando se indicó la cirugía existía un patrón estenosante o perforante, lo

más probable es que el comportamiento de la recurrencia sea el mismo.

Ileocolonoscopia para evaluar la recurrencia postquirúrgica

Desde 1984 se conoce la escala de Rugeerts que es un gradiente endoscópico que se realiza al año postintervención quirúrgica y que mediante la descripción de la lesiones endoscópicas que existen en la mucosa del intestino es el mejor predictor, hasta ahora, para determinar el curso clínico de la EC.

Uso de biomarcadores

Los reactantes de fase aguda se han propuesto como posibles marcadores ideales ya que su determinación es barata, fácilmente reproducible y no invasiva. Sin embargo, se ha demostrado que su sensibilidad y especificidad para correlacionarse con la actividad inflamatoria intestinal es muy baja y a pesar de que existen múltiples estudios que han evaluado su capacidad para predecir la recidiva, sobre todo en la EC, esta ha demostrado ser escasa y controvertida.

En concreto, la PCR ha sido el parámetro biológico más evaluado en pacientes con EC y en algún estudio se ha comprobado que la probabilidad de recidiva es superior en los pacientes que tienen niveles más altos en comparación con aquellos con este marcador biológico normal. Sin embargo, su capacidad predictiva no puede ser considerada perfecta. Un número importante de pacientes (aproximadamente un tercio en algunos estudios) que sufren una recidiva clínica tienen concentraciones normales de PCR mientras que un porcentaje similar con cifras más elevadas no presentan posteriormente un brote de actividad.

Se han evaluado también otros marcadores como la VSG, la α -globulina

y el orosomucoide con resultados similares.

En muchos estudios, se ha confirmado que la concentración de CPF corre de forma paralela al grado de actividad clínica, endoscópica e histológica.

Se ha sugerido además que este marcador fecal puede elevarse incluso en estadios iniciales de actividad, cuando aún el paciente está asintomático, no se elevan otros reactantes a nivel sistémico ni aparecen alteraciones macroscópicas detectadas por endoscopia. Por este motivo, la calprotectina puede ser un buen marcador para predecir la recidiva en los pacientes con EII.

Se han publicado varios trabajos que evalúan el papel de la calprotectina para predecir el riesgo de recidiva de la EII en remisión, pero tienen una serie de limitaciones. En un ensayo realizado en Córdoba (García-Sánchez V, 2010)⁵⁶ se plantean si el valor predictivo de la calprotectina es diferente en la EC y CU, teniendo en cuenta que son enfermedades con un patrón inflamatorio completamente diferente, concluyendo que, los pacientes con EC y una CPF superior a 200 $\mu\text{g/g}$ recidivaron cuatro veces más que $\mu\text{g/g}$ aumentaba en seis la probabilidad de sufrir una recidiva.

Hipótesis de trabajo

Dada la repercusión social y económica que tiene la EII es necesario realizar un estudio económico de la implantación de una prueba de cribado en rutina. La determinación de CPF se podría utilizar como una prueba de cribado preendoscópico en pacientes de nuestra comunidad autónoma con sospecha de EII, lo que permitiría reducir el número de colonoscopias innecesarias. Esta estrategia conseguirá disminuir el coste económico de este

proceso mediante una prueba sencilla y barata en comparación con la colonoscopia, y accesible a toda la población. Solo a los pacientes con valores de CPF por encima del punto de corte (positivos) se les realizará una colonoscopia para confirmar el diagnóstico de EII, consiguiendo llevar a cabo un cribado de EII sin realizar colonoscopias de manera indiscriminada, sino solamente a los pacientes con niveles de CPF elevados.

Objetivo

En nuestra comunidad autónoma, la determinación de CPF no se realiza en ninguno de los laboratorios clínicos de los hospitales de la red pública. En el año 2013 se han solicitado 96 determinaciones de CPF que se han enviado a laboratorios externos fuera de la comunidad (dato obtenido del Grupo de trabajo de Reestructuración de Laboratorios del Servicio Aragonés de Salud, Unificación de Carteras de Servicios). Por tanto, no es una prueba que esté incorporada a la práctica clínica habitual en nuestro medio.

Dada la utilidad clínica demostrada de la CPF y su elevado VPN para descartar EII, se proponen los siguientes objetivos:

- Verificar la precisión y utilidad diagnóstica de la CPF para EII.
- Realizar un seguimiento de los nuevos casos a lo largo del tiempo y registrar la efectividad de la determinación de CPF para recidivas.
- Cuantificar (o evaluar) el beneficio que supondría realizar el cribado preendoscópico de CPF a nivel:
 - Monetario: cuantificado como reducción del coste en colonoscopias innecesarias (evitadas).

- Seguridad del paciente. La colonoscopia es una exploración con riesgo y un índice no despreciable de complicaciones: 2,8/1000 colonoscopias de cribado; 4,2/1000 exploraciones diagnósticas y 9,3/1000 colonoscopias con polipectomía 57,58. Por tanto, a la hora de indicar una colonoscopia, se debe asegurar que los potenciales beneficios superarán los posibles riesgos. Una exploración inadecuada hace que se someta al paciente a un riesgo innecesario y, por tanto, injustificado.
- Mejora de la lista de espera de colonoscopias. En el año 2010 se creó en el Hospital Royo Villanova un equipo de mejora destinado a incrementar la calidad y el grado de idoneidad de las indicaciones de endoscopia digestiva en el sistema de puertas abiertas del hospital⁵⁹.

Ante la imposibilidad de obtener datos de un número suficiente de pacientes reales y la falta de tiempo para hacer un seguimiento, se plantea como estudio inicial (este trabajo) realizar una evaluación económica, mediante un análisis de minimización de costes, del cribado endoscópico de CPF para conseguir minimizar el número de colonoscopias innecesarias.

Material y métodos

El estudio económico se enfoca como un análisis (minimización de costes) básicamente bibliográfico, basado en datos publicados (y por tanto, con las limitaciones que ello implica), que permita justificar la continuación de un estudio posterior de seguimiento de estos pacientes durante un tiempo suficientemente extenso para evaluar los objetivos mencionados.

Pacientes

Población adulta aragonesa atendida ambulatoriamente (en consultas AP) por sospecha de EII en el año 2013 (fuente: OMIAP 2013; Código CIAP: D94). Número de pacientes: 427. La mayoría de estos pacientes han sido asistidos en el sector sanitario III (29,74%) y II (23,19%); un 13,89% en el sector I, el 8,90% en Barbastro, el 7,73% en Huesca, el 6,79% en Teruel; el 5,39% en Alcañiz y el 4,45% en Calatayud. La media de edad ha sido de 48,71 años. Un 48,24% son varones y un 51,76% mujeres.

A su vez, desde junio de 2014 se empiezan a reclutar pacientes con sospecha de EII que acuden a las consultas de Digestivo del sector I para un estudio prospectivo en el HRV de Zaragoza con la participación de los servicios de Digestivo y Bioquímica Clínica.

Descripción de la prueba de cribado CPF

El análisis cuantitativo de CPF se realiza mediante fluoroenzimoinmunoen-

sayo automatizado en el analizador Phadia 100 (EliA Calprotectin). Se utiliza una curva de calibración estándar de seis puntos que es válida durante un mes. Previamente al inmunoanálisis debe realizarse una extracción de la muestra de heces, siguiendo el protocolo de Roche Diagnostics (kit de preparación de muestras fecales). Los extractos de heces pueden conservarse durante un máximo de tres meses a -20 °C.

Se proponen dos puntos de corte, que son los más ampliamente utilizados en la práctica clínica, para distinguir entre EII y enfermedad no inflamatoria: 50 µg/g heces y 100 µg/g heces.

En la tabla 2 se resumen algunos datos de la utilidad diagnóstica de esta prueba para los dos puntos de corte mencionados: sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo negativo (VPN).

Identificación de los costes

En este estudio se han revisado los siguientes costes:

Tabla 2. Utilidad diagnóstica del test de la calprotectina fecal (CPF)

Sensibilidad	% (adultos)	Fuente
CPF (global)	93 (85-97)	Metaanálisis ⁷¹
CPF punto de corte 50 µg/g heces	95 (87-98)	Metaanálisis ⁶⁰
CPF punto de corte 100 µg/g heces	87 (77-93)	Metaanálisis ⁶⁰
Endoscopia y colonoscopia	100	(Se asume)
Especificidad		
CPF (global)	96 (89-99)	Metaanálisis ⁷¹
CPF punto de corte 50 µg/g heces	96; 91	Metaanálisis ^{71,77}
CPF punto de corte 100 µg/g heces	97 (94-99)	Metaanálisis ⁶⁰
Endoscopia y colonoscopia	100	(Se asume)
Valor predictivo negativo		
CPF punto de corte 50 µg/g heces	99	Kennedy <i>et al.</i> ⁷⁶
CPF punto de corte 100 µg/g heces	82	Guidance NICE
Valor predictivo positivo		
CPF punto de corte 100 µg/g heces	90	Carroccio <i>et al.</i> ⁷⁷

CPF: test de la calprotectina fecal

- Costes de la atención médica: en Atención Primaria y en Atención Especializada.
- Costes de las pruebas diagnósticas: tanto en el caso de la colonoscopia como en la determinación de la CPF no se han asumido los gastos globales de las pruebas en cuanto a coste de personal y costes estructurales (costes fijos y semifijos que requiere el hospital o centro de salud para su funcionamiento diario como luz, agua, etc.); en el caso de la colonoscopia tampoco se ha tenido en cuenta el coste en material fungible ni en mantenimiento de los equipos.
 - Costes de material: los costes referentes al valor del reactivo y fungibles necesarios para la realización de la determinación de CPF.
 - Coste de mantenimiento de equipos: el coste del mantenimiento del analizador Phadia.

No se han asumido los costes directos no hospitalarios ni los costes indirectos (bajas laborales, cuidado del enfermo).

Estudio económico

Para el análisis de minimización de costes, se plantea un árbol de decisiones que compara dos estrategias.

Estrategia A

Cribado inicial con CPF para descartar pacientes con EII (cribado preendoscópico). Las diferentes ramas del árbol de decisiones para esta estrategia son:

- Rama 1: si CPF > puntos de corte: realización de colonoscopia.

- Rama 2: si CPF < puntos de corte: no se realiza colonoscopia.

Estrategia B

Colonoscopia directa a todos los pacientes con sospecha de EII.

Se considera que los pacientes con resultados de CPF por debajo de 50 $\mu\text{g/g}$ heces y 100 $\mu\text{g/g}$ heces no tienen EII.

Se desarrolla un análisis de minimización de costes para calcular los costes evitados y la reducción en el número de colonoscopias que se conseguiría con la estrategia que utiliza el cribado preendoscópico con CPF. Se compara el coste de realizar directamente colonoscopias a estos pacientes con el coste de utilizar la CPF para el cribado inicial seguido de colonoscopia en los pacientes con resultado del test positivo.

Resultados

Los datos del estudio se presentan en la tabla 3.

Basándonos en el trabajo de Mindemark, y utilizando como puntos de corte 50 $\mu\text{g/g}$ heces y 100 $\mu\text{g/g}$ heces, el cribado con CPF podría excluir el diagnóstico de EII y por tanto reducir el número de colonoscopias innecesarias en un 47,54% y 64,63% respectivamente.

Tabla 3. Datos del estudio

	Pacientes
Edad media (años)	48,7
Varones n (%)	206 ^{48,24}
Mujeres n (%)	221 ^{51,76}
CPF <50 $\mu\text{g/g}$ n (%)	203 ^{47,54}
CPF <100 $\mu\text{g/g}$ n (%)	276 ^{64,63}

CPF: test de la calprotectina fecal

La distribución de pacientes en el árbol de decisiones queda reflejada con más detalle en la figura 2.

Costes estimados

En la tabla 4 se muestra un resumen de los costes estimados.

- Costes de la atención médica.
- Costes de las pruebas diagnósticas:
 - Coste medio de una colonoscopia: en el sistema público de salud el coste sanitario medio de una colonoscopia con o sin biopsia se ha estimado en unos 347,84 €.
 - Coste medio de una determinación de CPF (reactivo): 15 €.
 - Coste de material de referencia y fungibles: coste de calibradores, controles y fungibles necesarios para el análisis de CPF: 0 €.
 - Costes de revisiones y/o mantenimientos preventivos del equipo Phadia: tanto las revisiones semestrales como sus mantenimientos corren a cargo de la em-

presa proveedora y su coste total es de 0 €.

Los costes desglosados por paciente y los costes totales para cada estrategia se muestran en las tablas 5-8.

Los costes evitados después de deducir el coste del cribado con CPF son de 64 554,36 € u 89 946,68 € dependiendo del punto de corte utilizado (tabla 9).

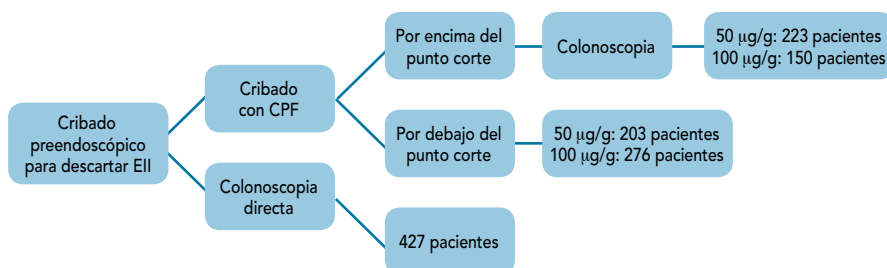
Para el análisis incremental, comparando las dos estrategias, se han empleado los datos de Van Rheenen y Kennedy, utilizando la fórmula:

$$AI = \frac{\text{coste A} - \text{coste B}}{\text{efectividad A} - \text{efectividad B}}$$

El coste incremental de utilizar la endoscopia directa frente al cribado preendoscópico con CPF es de 16 138,59 € si se utiliza como punto de corte 50 µg/g y de 29 982,22 € si se utiliza el de 100 µg/g.

Discusión

Diferentes guías de práctica clínica (GPC)⁶¹⁻⁶⁴ y estudios de validación de pruebas diagnósticas^{65,66} coinciden en sugerir la utilidad de la calprotectina



CPF: test de la calprotectina fecal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 2. Distribución de pacientes en la estrategia secuencial que evalúa el uso de CPF como filtro para minimizar colonoscopias innecesarias al descartar pacientes que muy probablemente no tienen EII

Tabla 4. Costes estimados

Costes estimados	Costes	Fuente
Atención médica		
Consulta inicial AP	72,53	BOA número 156*
Consulta médica especialista digestivo	119,33	BOA número 156*
Pruebas diagnósticas		
Determinación de calprotectina fecal	15	Proveedor
Colonoscopia	347,84	BORM**

AP: Atención Primaria; BOA: Boletín Oficial de Aragón; Resolución del Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia, 2012. BORM: Boletín Oficial de la Región de Murcia; Servicio Murciano de Salud, 2014.

fecal (CPF) para descartar la presencia de inflamación de localización intestinal y, en consecuencia, descartar la posibilidad de que los síntomas que padece el paciente se deban a una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) asumiendo que la causa es un síndrome del intestino irritable (SII).

En el año 2010 se publicó la primera evaluación económica de la calprotectina fecal en el diagnóstico del síndrome del intestino irritable comparando su uso con la estrategia de utilizar PCR + VSG (NHS, CEP09041, 2010)⁶⁷ demostrando que la CPF cuesta menos y es más eficaz en términos de precisión diagnóstica que la PCR y VSG, pruebas habitualmente utilizadas para distinguir EII y SII, evitando endoscopias innecesarias.

Recientemente, la guía NICE⁶¹ establece que este test diagnóstico se recomienda, en adultos, como una opción para apoyar a los médicos en

el diagnóstico diferencial de la EII o del SII en pacientes que recientemente han comenzado con síntomas del tracto gastrointestinal inferior, en los que se está considerando la evaluación por atención especializada y en los que no se sospecha cáncer (tras considerar determinados factores de riesgo como por ejemplo la edad). El documento menciona que los niveles de CPF también pueden ser elevados en condiciones distintas a la EII, como en el caso de la presencia de grandes adenomas colorrectales y en algunos cánceres colorrectales. Sin embargo, añade que la precisión de la prueba es menor en estas situaciones en comparación con el caso de la EII y que el test de CPF puede tener el efecto potencial de tranquilizar falsamente a los clínicos cuando se utiliza en personas con sospecha de cáncer de intestino, por lo que estas personas deben ser excluidas de las recomendaciones. La guía NICE incluye una evaluación eco-

Tabla 5. Desglose de costes por paciente de la estrategia A

Estrategia A	Coste (€)	Frecuencia	Total (€)
Atención médica AP	72,53	× 1	72,53
Atención médica especializada	119,33	× 1	119,33
Determinación de CPF	15,00	× 1	15,00
Colonoscopia si CPF positiva (> 50)	347,84	× 0,52	180,88
Colonoscopia si CPF positiva (> 100)	347,84	× 0,35	121,74
Coste total cribado 50 µg/g			387,74
Coste total cribado 100 µg/g			328,60

AP: Atención Primaria; CPF: test de la calprotectina fecal.

Tabla 6. Costes totales de la estrategia A

Estrategia A	Coste (€)	Número de pacientes	Total (€)
Atención médica AP	72,53	427	30 970,31
Atención médica especializada	119,33	427	50 953,91
Determinación de CPF	15,00	427	6405,00
Colonoscopia si CPF positiva (> 50)	347,84	223	77 568,32
Colonoscopia si CPF positiva (> 100)	347,84	150	52 176,00
Coste total cribado 50 µg/g			165 897,54
Coste total cribado 100 µg/g			140 505,22

AP: Atención Primaria; CPF: test de la calprotectina fecal.

nómica y analiza la relación coste-efectividad de la prueba CPF para distinguir entre la EII y el SII en la población adulta en Atención Primaria (AP). Se concluye, en este punto, que la utilización de la prueba de CPF resulta un recurso rentable para distinguir entre la EII y SII en adultos en AP, con un análisis de sensibilidad que confirma que estos resultados son sólidos. El principal objetivo de la prueba de CPF es ayudar a reducir el número de derivaciones innecesarias de personas con SII (dada su mayor prevalencia en comparación con EII), disminuyendo así el número de colonoscopias innecesarias y, en consecuencia, reduciendo los costes sanitarios.

La guía de práctica clínica (GPC) de CKS sobre la enfermedad de Crohn⁶² menciona la CPF como una prueba a tener en cuenta para excluir que el paciente presenta una EII. Indica que los marcadores inflamatorios fecales calprotectina y lactoferrina pueden ser

utilizados en el futuro para ayudar a confirmar la presencia de un SII y descartar la EII (al obtener un resultado negativo en estas pruebas).

La Organización Mundial de Gastroenterología ha publicado dos GPC en relación con esta patología. En su guía sobre la EII⁶³ incluye, respecto al diagnóstico en pacientes adultos, la determinación de CPF entre las pruebas de laboratorio a utilizar indicando que: "Estos exámenes (calprotectina junto con lactoferrina y α 1-antitripsina) pueden utilizarse de manera eficaz para catalogar a aquellos sujetos que tienen menos probabilidades de presentar inflamación intestinal. También se pueden utilizar para hacer un seguimiento de pacientes ya diagnosticados, buscando signos de alerta de patología recurrente. La principal razón para enumerarlos aquí es que sirven para descartar inflamación intestinal, más que por su potencial uso como prueba diagnóstica

Tabla 7. Desglose de costes por paciente de la estrategia B

Estrategia B	Coste	Frecuencia	Total (€)
Atención médica AP	72,53	× 1	72,53
Atención médica especializada	119,33	× 1	119,33
Colonoscopia	347,84	× 1	347,84

Coste total de la estrategia B: 539,70

AP: Atención Primaria.

Tabla 8. Costes totales de la estrategia B

Estrategia B	Coste	Número de pacientes	Total (€)
Atención médica AP	72,53	427	30 970,31
Atención médica especializada	119,33	427	50 953,91
Colonoscopia	347,84	427	148 527,68
Coste total estrategia B: 230 451,90			

AP: Atención Primaria.

positiva". Por otra parte, en la guía sobre el SII⁶⁴ cataloga la CPF como marcador de inflamación a determinar en materias fecales y los sitúa entre las pruebas de laboratorio a realizar en un paciente con sospecha de SII sin rasgos de alarma. La negatividad del test permitiría hacer el diagnóstico de SII.

La GPC del American College of Gastroenterology sobre el manejo de la enfermedad de Crohn en el adulto⁶⁵ comenta, en relación al diagnóstico, que la presencia de leucocitos fecales o de concentraciones fecales anormales de calprotectina o lactoferrina, son una excelente forma de confirmar inflamación intestinal o inflamación en general.

En 2013 Pavlidis *et al.* realizan un estudio⁶⁸ que evalúa la precisión diagnóstica y la aplicación clínica de la CPF en adultos con síntomas gastrointestinales en Atención Primaria (AP). En este trabajo, a una muestra consecutiva de 962 pacientes de 18 a 45 años que acudieron a su médico de familia con síntomas gastrointestinales persistentes,

se les realizó el test de CPF. De los pacientes evaluados, 686 (71%) tuvieron un resultado negativo (CPF <50 µg/g) y 276 (29%) presentaron una prueba de CPF positiva (CPF >50 µg/g). En el 10% (94) de los pacientes en los que se realizó la determinación de CPF se encontró finalmente una causa orgánica para sus síntomas: el 28% (77/276) de los pacientes con test positivo y el 3% (17/686) de los pacientes con prueba negativa. Utilizando un valor de corte de 50 µg/g, la sensibilidad de la prueba de CPF para el diagnóstico de enfermedad orgánica fue del 82% (IC 95%: 73 a 89) y la especificidad fue del 77% (IC 95%: 74-80), con un valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) del 98% y 28%, respectivamente. Un incremento del punto de corte hasta 150 µg/g reduce el VPN al 97%, mientras que supone un aumento del VPP al 71% con una reducción de la sensibilidad hasta el 69% y un incremento de la especificidad hasta el 97%.

Esto supondría, respecto a utilizar el valor de 50 µg/g, el no diagnóstico de

Tabla 9. Costes evitados

	Número de colonoscopias	Número determinado CPF	Costes pruebas (€)	Costes totales (€)	Costes evitados (€)
Colonoscopia directa	427	0	148 527,68	23 0451,9	
Cribado 50 µg/g	223	427	83 973,32	165 897,54	-64 554,36
Cribado 100 µg/g	150	427	58 581	140 505,22	-89 946,68

PF: test de la calprotectina fecal.

cuatro casos de EII (falsos negativos) pero reduciría en 23 casos los procedimientos invasivos y supondría 140 derivaciones menos a atención especializada. Como conclusión, se establece que a baja prevalencia de enfermedad orgánica en AP tiene un impacto significativo en el rendimiento de la prueba, lo cual sugiere la necesidad de cambiar el valor de corte para mejorar el VPP, aceptando una reducción de la sensibilidad de la prueba si se va a utilizar como parte del protocolo del manejo de pacientes con sospecha de SII.

Previamente a la publicación de estos estudios no se localizan trabajos que evalúen la utilidad clínica de la prueba de CPF en el ámbito de la AP. Esto se pone de manifiesto en una revisión sistemática⁶⁹ realizada con el objetivo de identificar el valor clínico de determinados test (incluida la prueba de CPF) en AP para diagnosticar una EII. En este documento se incluyeron 21 estudios, de los cuales nueve analizaban el papel de la CPF en el proceso diagnóstico.

Von Roon *et al.*⁷⁰ llevan a cabo otra revisión sistemática y encuentran que la CPF puede discriminar entre pacientes (adultos y niños) con y sin enfermedad inflamatoria intestinal, pero no es un test adecuado para el cribado general de cáncer colorrectal. Las conclusiones de los autores están basadas en los datos obtenidos, pero puede que no sean fiables debido a limitaciones de la revisión en la búsqueda, la calidad de la valoración y las variaciones entre los estudios primarios.

El metaanálisis de Van Rheenen, que incluye 13 estudios prospectivos (seis en adultos, siete en niños) señala que la CPF es una herramienta de *screening* útil para identificar pacientes con sospecha de EII en los que realmente es necesaria la realización de una endoscopia, reduciendo en un 67% y un

35% el número de pacientes adultos y niños, respectivamente, que requieren endoscopia para excluir EII, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 96%⁷¹.

Similares resultados obtienen Mindemark *et al.*⁷² con una reducción del número de colonoscopias en un 50% cuando se utiliza como punto de corte <50 µg/g heces y del 67% cuando el punto de corte es <100 µg/g heces.

El National Institute of Health and Care Excellence (NICE)⁶¹ publica en 2013 una guía sobre la CPF en la EII que evalúa diferentes aspectos económicos a través de un modelo (construido por el grupo de trabajo) que evalúa múltiples estrategias diagnósticas y considera distintas posibilidades en la secuencia de las pruebas (por ejemplo un ELISA inicial seguido de colonoscopia).

El estudio de Mascialino *et al.* de 2013^{73,74}, en un grupo de población del Reino Unido y España, confirma que la calprotectina fecal resulta coste efectiva para descartar EII en Atención Primaria comparando dos estrategias: PCR + VSG o CPF. Utilizan valores de sensibilidad y especificidad de un metaanálisis que incluye datos nuevos y publicados del fabricante y un modelo de Markov actualizado. Los resultados que obtienen demuestran que la CPF es una metodología coste efectiva para descartar EII en Atención Primaria y tiene una precisión diagnóstica mayor que la utilización de PCR y VSG:

- Consigue mayor número de diagnósticos correctos a menor coste.
- Reduce el número de colonoscopias innecesarias al obtener menos resultados FP.

La CPF potencialmente optimiza la gestión de los pacientes que presentan síntomas gastrointestinales

inespecíficos de EII o patología digestiva funcional en Atención Primaria, ya que descartar la EII permite un diagnóstico más rápido, reduciendo el número de pacientes derivados a atención secundaria y por tanto consiguiendo una mejor utilización de los recursos sanitarios.

En 2014, Yang⁷⁵ realiza un estudio de coste efectividad de CPF para diagnóstico de EII en adultos y niños y señala que el cribado con CPF es eficaz y coste efectivo en la identificación de los que tienen EII cuando la probabilidad pretest es del 75% y 65% para adultos y niños respectivamente. Demuestra que la CPF realizada previamente a la colonoscopia como parte del diagnóstico de un nuevo caso de EII es una herramienta coste efectiva. Su modelo sugiere que el coste incremental (ICER) de la evaluación endoscópica directa sobre la CPF es de unos 18 995 \$. Asimismo considera que la utilidad del test es mayor para adultos que para niños y que utilizando el nivel de corte de 50 µg/g se aumenta la precisión diagnóstica sin incrementar significativamente el coste.

Kennedy *et al.*⁷⁶ han publicado recientemente un estudio retrospectivo de más de 16 000 pacientes entre 2005 y 2009 que demuestra el uso eficaz de CPF en pacientes con edades entre 16 y 50 años con síntomas gastrointestinales. El punto de corte de 50 µg/g como predictor de EII vs SII presentó una sensibilidad de 0,97, una especificidad de 0,74 y un VPN de 0,99. Evalúan la CPF como una herramienta no invasiva que ayuda a la derivación de pacientes a las consultas de Digestivo y mejora el coste efectividad de la asignación de recursos al reducir el número de colonoscopias innecesarias. Uno de los hallazgos más relevantes clínicamente es el VPN para EII de 99% cuando se utiliza como punto de corte 50 µg/g. Si se combina este punto

de corte con ausencia de síntomas de alarma el VPN es del 100%. Esto podría aplicarse en el ámbito de AP para ayudar en la selección de pacientes para colonoscopia. El alto VPN permite a los clínicos excluir de manera coste efectiva la EII como causa de los síntomas gastrointestinales de pacientes con CPF <50 µg/g pudiéndose estratificar el riesgo de estos pacientes.

En nuestro estudio hemos evaluado teóricamente una estrategia secuencial que utiliza la CPF como prueba de cribado en todos los pacientes con sospecha de EII y en los que la indicación de realizar colonoscopia se realizaría en base al resultado de CPF. En los pacientes con valores normales de CPF se considera que no es necesario realizar colonoscopias mientras que a los pacientes con niveles elevados se les realiza. Debido al alto VPN el test de CPF puede utilizarse para descartar aquellos pacientes que no se beneficiarían de un colonoscopia. El test de CPF sería capaz de reducir el número de colonoscopias en un 47,63% si el punto de corte es de 50 µg/g de heces y en un 64,83% si el punto de corte es de 100 µg/g de heces en nuestro ámbito sanitario.

Asumiendo que los modelos de práctica clínica en cuanto a solicitud de CPF y morbilidad de Aragón fueran representativos de la población española, se estima que se realizaría una determinación de CPF a 14 938 personas por año. Un 47,54% o un 64,63%, de los resultados de CPF estarían por debajo de los puntos de corte de 50 µg/g de heces o 100 µg/g de heces, respectivamente, y 7102 o 9654 colonoscopias se podrían haber evitado. Deduciendo los costes de CPF, el coste correspondiente a colonoscopias evitadas sería aproximadamente de 2 463 954 € o 3 351 642 €, según punto de corte, basándonos en los precios ya referidos anteriormente.

Según este análisis de minimización de costes sería claramente favorable, desde un punto de vista de coste efectividad, el uso de la CPF como test de cribado preendoscópico frente a la realización de una colonoscopia directa. Además hay que tener en cuenta que al coste de la colonoscopias se asocian otros costes (visitas médicas, horas fuera del trabajo, persona acompañante, forma de recidiva) que potencialmente también se ahorrarían.

El uso de CPF en el seguimiento del tratamiento, la monitorización de la actividad de la enfermedad y marcador pronóstico de recaída en pacientes con EII conocida que están en remisión supondrá sin duda una ganancia económica.

Sin embargo, hay otros argumentos, no solo financieros, para utilizar CPF, como acortar la lista de espera y mejorar la carga de trabajo de los especialistas. Además permite ajustar o iniciar antes el tratamiento para inducir la remisión o supresión de la recaída y mejorar la eficiencia de la atención sanitaria.

Desde el punto de vista de los pacientes, es claramente preferible para descartar la EII realizar un test en una muestra de heces que realizar un procedimiento desagradable, con riesgo potencial e invasivo.

No obstante, y tal como establece el comité elaborador de la guía NICE⁶¹:

- Se necesita más investigación sobre el uso y la utilidad clínica de la prueba de CPF y deberían desarrollarse vías de apoyo para el manejo a largo plazo de estas condiciones clínicas en la comunidad.
- Se necesita más investigación sobre el impacto de la prueba de CPF en el proceso de toma de decisiones clínicas cuando se añade a la práctica actual (diagnóstico clínico

de forma aislada). Esto incluye establecer los valores límite óptimos para la prueba y la determinación de estrategias de repetición de la prueba en personas con niveles intermedios de CPF.

- Se considera precisa una evidencia robusta sobre el rendimiento comparativo de las diferentes pruebas de CPF, incluyendo la utilización de la prueba en el punto asistencial y las pruebas basadas en técnicas de laboratorio. En este sentido, el grupo español de trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETTECU) ha realizado un estudio, PRECUCAL, en el que han participado 18 hospitales españoles, con el objetivo de evaluar la utilidad de un test rápido de CPF (que no requiere manipulación de las muestras de heces ni equipos de laboratorio) para la predicción de recidivas en la colitis ulcerosa.

Conclusiones

La determinación de CPF es una prueba no invasiva, barata, sencilla de medir y fiable en pacientes con dolor abdominal y diarrea, que permite seleccionar a los pacientes con sospecha de EII que deben someterse a una colonoscopia, reduciendo el número de colonoscopias innecesarias.

El estudio, aunque teórico, pone claramente de manifiesto la ventaja económica que supondría el uso de CPF como una prueba de cribado preendoscópico en estos pacientes al reducir sustancialmente el número de procedimientos invasivos innecesarios para el diagnóstico de esta enfermedad, con una disminución importante en el coste económico.

Asimismo permite una gestión más rápida de estos pacientes y una mejora

en la gestión de la lista de espera de exploraciones endoscópicas.

La combinación de la reducción de procedimientos caros e invasivos y la mayor rapidez en la gestión de los pacientes supone un beneficio tanto para los presupuestos sanitarios como para los propios pacientes.

Debido a ello, consideramos que esta prueba debería incluirse en la cartera de servicios de los laboratorios de nuestra comunidad e introducirla en la práctica clínica diaria como una prueba de cribado preendoscópico de EII. Además, a nuestro grupo de trabajo le permitirá llevar a cabo el estudio prospectivo planteado y evaluar los objetivos propuestos.

Bibliografía

1. Lashner BA, Kirsner JB. The epidemiology of inflammatory bowel disease: are we learning anything new? *Gastroenterology*. 1992;103:696-8.
2. Crumbock SC, Loeb SJ, Fick DM. Physical activity, stress, disease activity, and quality of life in adults with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs*. 2009;32:188-95.
3. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:554-65.
4. Odes S. How expensive is inflammatory bowel disease? A critical analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6641-7.
5. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of fecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41:56-66.
6. Keighley MR, Stockbrugger RW. Inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:66-70.
7. Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:463-79.
8. Saro C, Sicilia B. Inflammatory bowel diseases: A diseases of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol*. 2008;14:5491-8.
9. Saro C. Por qué está aumentando la incidencia de la EII? Revisión. En: *Enfermedad inflamatoria intestinal al día* [en línea] [consultado el 05/01/2015]. Disponible en: <http://www.eiialdia.com/2011/01/vol-9-num-3-revisiones-por-que-esta-aumentando-la-incidencia-de-la-eici/>
10. Pajares García JM, Rodríguez Muñoz S, Maté Jiménez J. Prevalencia de la enfermedad de Crohn en la zona central de España. Estudio epidemiológico cooperativo de la asociación Castellana de Aparato Digestivo. *Rev Esp Enf Ap Digest*. 1987;71:313-7.
11. Sebastián JJ, Bañares R, Velo JC, Clemente G, Cos E. Estudio epidemiológico sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid. *Rev Esp Enf Ap Digest*. 1989;76:31-2.
12. Solá Lamoglia R, García-Pugués Am, Monés Xiol J, Badosa Gallart C, Badosa Gallart J, Casellas F et al. *Enfermedad Inflamatoria Crónica*

- Intestinal en Cataluña (Barcelona y Gerona). *Rev Esp Enf Ap Digest.* 1992;81:7-14.
13. Maté-Jiménez J, Muñoz S, Vicent D, Pajares JM. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18:27-31.
 14. Martínez Salmerón JF, Rodrigo Moreno M, De Teresa J, Noguera F, García-Montero M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the province of Granada, Spain: a retrospective study from 1979 to 1988. *Gut.* 1993;34:1207-9.
 15. Cebolla J, López-Zaborras J, Sopena F, Nerin JM, Gomollón F, Sáinz R. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Crohn en Zaragoza. *Rev Esp Ap Digest.* 1991; 79:186-9.
 16. Bullet E, Rue M, Monserrat A, Gil M, Malet A, Mas P, Bonfill X. Estudio epidemiológico descriptivo de la colitis ulcerosa en un hospital comunitario (1985-1989). *Med Clin (Barc).* 1991;97:45-9.
 17. Hinojosa J, Primo J. Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Sagunto. *Rev Esp Enf Ap Dig.* 1990;78:283-7.
 18. Alonso P, Ulla M, Soriano M, Aquise M, Del Villar V. Intestinal inflammatory disease in the province of Soria. Retrospective clinical and epidemiologic study from 1981 to 1990. *Rev Esp Enferm Dig.* 1992; 82:87-91.
 19. Cella Lanau J, López Zaborras J. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Aragón: un diagnóstico cada vez más frecuente. *Rev Esp Enf Ap Dig.* 1995;87:363-7.
 20. Garza E, Thomson C, Lucas M. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en el área de salud de Teruel. *Rev Esp Enf Ap Diges.* 1994;85:39-40.
 21. Arin Letamendia A, Burusco Paternain MJ, Borda Celaya F, Pueyo Royo A, Martínez Echeverría A, Jiménez Pérez FJ. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in the Pamplona area. *Rev Esp Enferm Dig.* 1999;91:769-76.
 22. Bedolla JJ, Díaz E, Gómez MC, Márquez MI, Muñoz N, Romero T. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en el distrito sanitario de La Axarquía. *Aten Primaria.* 1994;85:1001-2.
 23. Monferrer Guardiola R, Martín Jiménez JA, Pedraza Sanz RG, Moreno Sánchez I, Soler Bahillo E, Hinojosa del Val J. Incidencia de la Enfermedad inflamatoria intestinal en el Área de Salud 02 de Castellón (1992-1996). *Rev Esp Enferm Dig.* 1999;91:33-9.
 24. Herraiz García J, Ramiro Lozano JM, Vázquez Romero MV. Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en el área de salud de Naval Moral de la Mata (Extremadura- España). *An Med Intern.* 2000;17:285-9.
 25. Pozzati L, Cabanillas A. Hospital study of the incidence of inflammatory bowel disease in the health district of Merida (Spain). *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:541-4.
 26. Ruiz Ochoa V. Estudio epidemiológico de la Enfermedad de Crohn en Galicia en el periodo de 1976 a 1983. *Rev Esp Enf Ap Digest.* 1984; 66:273-9.
 27. Ruiz V. Crohn's disease in Galicia, Spain. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 170:29-31.

28. Gomollón F, López J, Saíz R. High incidence of inflammatory bowel disease in Aragón (Spain): a prospective population based study. *Gastroenterology*. 1995;108:A865.
29. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M *et al*. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:651-6.
30. López Miguel C, Sicilia B, Sierra E, López Zaborras J, Arribas F, Gomollon F. Incidence of inflammatory bowel disease in Aragon: outcome of a prospective population-based study. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:323-8.
31. Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascues C, *et al*. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. Asturias. *Gastroenterol y Hepatol*. 2000;23:322-7.
32. Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Milla Crespo A, Sánchez Fernández R, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G *et al*. Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Estudio asturiano en cinco áreas. España. *An Med Interna*. 2003; 20:3-9.
33. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, Cadahia V, Tojo R, Fuentes D, *et al*. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig*. 2004 May; 96:296-305.
34. Garrido A, Martínez M, Ortega J, Lobato A, Rodríguez M, Guerrero F. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:687-94.
35. Rivera Irigoín R, de Sola Earle C, Ubiña Aznar E, Perea-Milla E, FernándezPérez F, Navarro Jarabo JM, *et al*. Incidence and clinico-epidemiological aspects of ulcerative colitis in the area of the Hospital Costa del Sol. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:7-10.
36. Arin Letamendia A, Burusco Paternain MJ, Borda Celaya F, Pueyo Royo A, Martínez Echeverria A, Jiménez Pérez FJ. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in the Pamplona area. *Rev Esp Enferm Dig*. 1999;91:769-76.
37. Costas Armada P, García-Mayor RV, Larrañaga A, Seguina P. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Crohn en Galicia. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:715.
38. Saro Gismera C, de la Coba C, Lacort Fernández M, González Bernal A, Álvarez Álvarez A, Pérez-Pariente JM, *et al*. ¿Aumenta la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica? Estudio epidemiológico prospectivo (1992-2006) en el Área V de Gijón. Asturias. *Gut*. 2007;56:129A.
39. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Una revisión sistemática. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93:9-14.
40. López San Román A, Bermejo F. Enfermedad inflamatoria intestinal en España: los problemas crecen. *Rev Esp Enf Dig*. 2004;96:296-305.
41. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Una revisión sistemática. *Rev Esp Enf Dig*. 2001;93:9-21.

42. Sicilia B, Vicente R, Gomollon F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39:135-45.
43. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, *et al*. Epidemiological study on the incidence of inflammatory bowel disease in 4 Spanish areas. Spanish Group on the Epidemiological Study of Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin (Barc)*. 1998; 110:651-6.
44. López Miguel C, Sicilia B, Sierra E, López Zaborras J, Arribas F, Gomollón F. Incidence of inflammatory bowel disease in Aragon: outcome of a prospective population-based study. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:323-8.
45. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, *et al*. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39:690-7.
46. Russel MG, Stockbrugger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:417-27.
47. Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari M, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:872-81.
48. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*". *Gut*. 1989;30:983-9.
49. Cooney RM, Warren BF, Altman DG, Abreu MT, Travis SP. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardisation. *Trials*. 2007;8:17.
50. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-31.
51. Judd TA, Day AS, Lemberg DA, Turner D, Leach ST. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:1493-9.
52. Swoger JM, Regueiro M. Evaluation for postoperative recurrence of Crohn disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Jun;41:303-14.
53. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. The natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35: 625-33.
54. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:758-77.
55. Borowiec AM, Fedorak RN. Predicting, treating and preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: the state of the field. *Can J Gastroenterol*. 2011 Mar;25:140-6.
56. García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, González-Galilea A, *et al*. ¿Predice la calprotectina fecal la recidiva en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa? *J Crohns Colitis* 2010;4:144-152.
57. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer:

- U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149:627-37.
58. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med.* 2009; 150:849-57.
 59. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C, Galve Royo, Mendi Metola C, Valdepérez Torrubia J. Gestión de la endoscopia digestiva de puertas abiertas y calidad asistencial: equipo de mejora con atención primaria. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:65-69.
 60. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:791-4.
 61. Fecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [en línea] [consultado el 07/01/2015]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg11>
 62. Crohn's disease. NICE Clinical Knowledge Summaries [en línea]. Disponible en: <http://cks.nice.org.uk/crohns-disease>
 63. World Gastroenterology Organization Global Guideline: inflammatory bowel disease: a global perspective. World Gastroenterology Organization (WGO) [en línea] [consultado el 07/01/2015]. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf
 64. World Gastroenterology Organization Global Guideline: irritable bowel syndrome: a global perspective. World Gastroenterology Organization (WGO) [en línea] [consultado el 07/01/2015]. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/20_irritable_bowel_syndrome.pdf
 65. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:465-83.
 66. Kok L, Elias SG, Witteman BJ, Goedhard JG, Muris JW, Moons KG, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. *Clin Chem.* 2012;58:989-98.
 67. Economic report. Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome. Alphaslabs [en línea] [consultado el 07/01/2015]. Disponible en: http://www.alphaslabs.co.uk/asp/db/documents/cep09026_Calprotectin%20Economic_Jan10.pdf
 68. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of fecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48:1048-54.
 69. Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DA. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Colorectal Dis.* 2011;13: 239-54.

70. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-13.
71. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Fecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c336-9.
72. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clinical Biochemistry*. 2012;45:552-5.
73. Mascialino B, Hermansson LL, Larsson A. Cost-effectiveness in diagnostic tests: comparison of the IBD pre-endoscopic screening F-calprotectin test versus serologic markers in United Kingdom. *ImmunoDiagnostics Journal*. 2013; 7:12-3.
74. Mascialino B, Hermansson LL, Larsson A. Cost-effectiveness in diagnostic tests: comparison of the IBD pre-endoscopic screening F-calprotectin test versus serologic markers in selected European markets. *ImmunoDiagnostics Journal*. 2013;7:14-5.
75. Yang Z, Clark, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:253-62.
76. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JC, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of fecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis*. 2015;9:41-9.
77. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhoea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem*. 2003;49:861-7.