

EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LA CALPROTECTINA FECAL EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Juliana Gómez Raigosa

Natalia Valencia Sánchez

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias para la Salud , Departamento de Salud pública.
Manizales, Colombia
2023

EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LA CALPROTECTINA FECAL EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

**Juliana Gómez Raigosa
Natalia Valencia Sánchez**

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Epidemiología

Directora:
Enf. Magíster en Salud Pública Natalia Sánchez Palacio

**Universidad de caldas
Facultad de ciencias para la salud, Departamento de Salud Pública
Manizales, Colombia
2023**

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras familias por su apoyo y motivación incondicional en el desarrollo de este proyecto de investigación. A nuestra asesora por su disposición, tiempo y preciados aportes, por siempre acompañarnos de ánimo e impulso para continuar y a nuestra querida Universidad de Caldas con toda su planta de docentes por permitirnos continuar con nuestro proceso de formación académica.

Resumen

INTRODUCCION: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal es una conjunto de patologías entre las que están incluidas: La Colitis Ulcerativa y la Enfermedad de Crohn , las cuales tienen patrones de presentación similar pero sus diferencias son las que permiten la clasificación. En la actualidad el diagnósticos y seguimiento de la Enfermedad inflamatoria intestinal se basa principalmente en la evaluación directa por medio de estudios endoscópicos, pero este método difícilmente pueden aplicarse a la monitorización periódica de la enfermedad dado su elevado costo, su limitada disponibilidad y su carácter invasivo. La Calprotectina fecal cumple con ser ampliamente disponible, fácil de usar y de precio asequible, siendo actualmente el biomarcador mejor caracterizado en el ámbito de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. El objetivo principal de esta Revisión Sistemática de la Literatura, fue evaluar la calidad de la evidencia de la eficacia diagnóstica de la Calprotectina Fecal en adultos con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, mediante la descripción de las características de los estudios incluidos, con su respectiva comparación con la prueba de referencia y otros biomarcadores. **METODOLOGÍA:** Diseño de investigación tipo Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) sobre validación de prueba diagnóstica. Se desarrolló una estrategia de búsqueda exhaustiva y sistemática para identificar estudios disponibles y relevantes. Se emplearon tanto términos MeSH y DeCS en las diferentes bases de datos: PubMed, SCOPUS, Science Direct, OVID, Cochrane library, Scielo, Web of Science y Biblioteca Virtual en salud. Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios de métodos diagnósticos se empleó la lista verificación QUADAS-2. **RESULTADOS:** La búsqueda inicial para la selección de los artículos arrojó un total de 352.843 artículos publicados principalmente en PubMed seguido de SCOPUS, Science Direct, Cochrane library, OVID y Web of Science y en español LILACS y Scielo. Después de múltiples filtros se lograron elegir 221 artículos los cuales se llevaron a revisión completa. Se valoraron con criterios inclusión y exclusión por lo que determino la elección de 18 artículos principalmente en idioma inglés. La mayoría de estudios se realizaron en población con diagnóstico definitivo o presuntivo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, además en uno de los artículos la población estudiada fueron los pacientes que acudieron con síntomas gastrointestinales sugestivos de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y las personas sanas se encontraron como grupo control en 2 de los artículos. **CONCLUSIONES:** La Calprotectina Fecal es un marcador sustituto fiable de la actividad endoscópica en la EII, siendo especialmente útil en la predicción de la actividad

endoscópica como para ayudar a diferenciación de enfermedad funcional de la orgánica. Se evidencia la falta consenso para delimitar un punto de corte y mejorar la aplicabilidad y la precisión diagnóstica. La colonoscopia sigue siendo en todos los estudios el estándar de oro.

Palabras claves: Enfermedad inflamatoria intestinal, calprotectina fecal, aprobación de pruebas de diagnóstico, biomarcador, eficacia diagnóstica.

Abstract

INTRODUCTION: The Inflammatory Bowel Disease is a set of pathologies which includes Ulcerative Colitis and Crohn's Disease, which have similar presentation patterns, but their differences are what allow a classification. Nowadays the diagnosis and monitoring of the Inflammatory Bowel Disease is mainly based on the direct evaluation through endoscopic studies, but this method can hardly be applied to the periodic monitoring of the disease given to its high cost, its limited availability, and its invasive nature. The fecal calprotectin meets being widely available, easy to use and affordable, currently being the best characterized biomarker in the Inflammatory Bowel Disease field. The main goal of this Literature Systematic Review was evaluating the quality of the evidence of the diagnostic efficiency of the Fecal Calprotectin in adults with Inflammatory Bowel Disease, through the description of the characteristics of the included studios, with its respective comparison with the reference test and other biomarkers. **METHODOLOGY:** Research design of the Systematic Review of the Literature (SRL) type, on diagnostic test validation. To identify available and relevant studies, a thorough and systematic research strategy was developed. Both MeSH and DeCS terms were used in the different data basis: PubMed, SCOPUS, Science Direct, OVID, Cochrane library, Scielo, Web of Science and Virtual Health Library. For the evaluation of the methodological quality of the studies of diagnostic methods, was used a QUADAS-2 checklist. **RESULTS:** The initial research for the article selection returned a total of 352.843 published articles, mainly in PubMed followed by SCOPUS, Science Direct, Cochrane library, OVID and Web of Science and in Spanish LILACS and Scielo. After multiple filters it was possible to choose 221 articles which were carried out for a complete review. They were valued with inclusion and exclusion criteria which determined the choice of 18 articles mainly in English language. Most of the studies were carried out in population with definitive or presumed diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. Furthermore, in one of the articles the studied population were patients who came with gastrointestinal symptoms suggestive of Inflammatory Bowel Disease, and the healthy people were found as a control group in 2 of the articles. **CONCLUSIONS:** The Fecal Calprotectin is a reliable surrogate marker of the endoscopic activity in IBD, being especially useful in the endoscopic activity to help to the differentiation of the functional disease from the organic one. There is evidence of a lack of consensus to delimit a cut-off point and improve the applicability and the diagnostic precision. Colonoscopy remains the gold standard in all studies.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, fecal calprotectin, diagnostic test approval, biomarkers, diagnostic efficacy.

Tabla de contenido.

RESUMEN	4
ABSTRACT	6
1.INTRODUCCIÓN	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. OBJETIVOS	18
4.1 OBJETIVO GENERAL	18
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	18
5. MARCO TEÓRICO	19
5.1 DEFINICIONES	19
5.1.2 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:	19
5.1.3 COLITIS ULCEROSA:	19
5.1.4 ENFERMEDAD DE CROHN:	20
5.2 FISIOPATOLOGÍA	20
5.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	21
5.3.1 COLITIS ULCERATIVA	21
5.3.2 ENFERMEDAD DE CROHN	21
5.4 DIAGNÓSTICO	22
5.4.1 MARCADORES SEROLÓGICOS	22
5.4.1.1 Proteína C reactiva	22
5.4.1.2 Velocidad de eritrosedimentación	22
5.4.1.3 Anticuerpos Antisaccharomyces cerevisiae (ASCA)	23
5.4.1.4 Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA)	23
5.4.1.5 Calprotectina	23
5.4.1.6 Lactoferrina	24
5.4.2 COLONOSCOPIA.	24
5.5 EPIDEMIOLOGÍA	25
5.6 EFICACIA DIAGNÓSTICA	26
5.7 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	27

6.METODOLOGÍA	30
6.1 TIPO DE ESTUDIO	30
6.2 PREGUNTA PICOT:	30
6.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	30
Tabla 1. Descriptores MeSH y DeCS	31
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	33
6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	33
6.6 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y DEL RIESGO DE SESGO.	33
6.6.1 SELECCIÓN DE PACIENTES (DOMINIO #1)	34
6.6.2 PRUEBA ÍNDICE (DOMINIO #2)	34
6.6.3 PRUEBA DE REFERENCIA (DOMINIO #3)	34
6.6.4 FLUJO Y CRONOGRAMA (DOMINIO #4)	34
6.6.5 APLICABILIDAD	34
6.7 MEDICIÓN DE LA EFICACIA.	35
6.8 SÍNTESIS DE INFORMACIÓN.	35
6.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
7.RESULTADOS	37
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.	38
7.3 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGOS Y APLICABILIDAD.	45
9. CONCLUSIONES	53
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1.Introducción

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un conjunto de patologías entre las que están incluidas: la Colitis Ulcerativa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), las cuales tienen patrones de presentación similar, pero sus diferencias son las que permiten la clasificación (1, 2). La EC se caracteriza por compromiso transmural y fistulizante, que afecta todo el tracto digestivo y la región perineal, mientras que la CU presenta compromiso mucoso, el cual está limitado únicamente al colon (1).

Las recientes guías de la ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) para el diagnóstico de CU y EC describen que no existe un «patrón de oro» establecido sino que este se debe realizar por medio de hallazgos clínicos, de laboratorios, imagenológicos, endoscópicos e histopatológicos (2). El uso de pruebas genéticas y serológicas no está recomendado (2).

En la actualidad, el diagnóstico y seguimiento de la EII se basa principalmente en la evaluación directa de la mucosa en estudios endoscópicos, estos proporcionan información sobre la extensión y gravedad de las lesiones, así como de posibles complicaciones (3, 4). Sin embargo, la monitorización periódica de la enfermedad difícilmente puede darse por este método dado su elevado costo, su limitada disponibilidad y su carácter invasivo (3, 4). La Calprotectina fecal (CF) cumple con ser ampliamente disponible, fácil de usar y de precio asequible, siendo actualmente el biomarcador mejor caracterizado en el ámbito de la EII.

Múltiples estudios han demostrado que la CF es un marcador fiable el cual evalúa tanto la presencia o ausencia de actividad endoscópica, al igual que la severidad (4), por lo que ha mostrado superioridad en comparación con la Proteína C Reactiva (PCR) y otros biomarcadores fecales(3). Sin embargo no existe un consenso sobre la evidencia del uso de la CF y ni sobre su validez diagnóstica.

A lo largo de este trabajo se podrán evidenciar las limitaciones de la estrategia diagnóstica actual, la importancia de definir un método diagnóstico y de seguimiento con mayor accesibilidad. Así mismo se mostrará la disponibilidad de biomarcadores como la CF,

siendo está una ayuda diagnóstica no invasiva que podría permitir distinguir la EII con patologías funcionales, y a su vez, identificar recaídas tanto en EC como en CU. Por esto para el desarrollo de esta investigación se decide escoger la revisión sistemática de la literatura ya que nos permite identificar, sintetizar y evaluar la información actual relacionada con la precisión diagnóstica de la CF en pacientes adultos con EII.

2. Planteamiento del problema

La EII es un conjunto de patologías en las que se incluye la CU y la EC, estas afectan tanto el intestino delgado como el colon y cuya etiología es multifactorial. Este grupo de enfermedades se caracterizan por ser inflamatorias, crónicas, recurrentes y con diferentes grados de severidad a lo largo del tubo digestivo con potencial afectación a otros órganos (2, 5). Su diagnóstico es dado por criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos (1). En las últimas décadas se ha evidenciado un interés particular por estas entidades, debido al aumento de su incidencia y la necesidad de diferenciación con trastornos funcionales (1, 5).

De acuerdo a la literatura el origen de dichas patologías podría corresponder a una interacción entre factores genéticos y ambientales que influyen en las respuestas inmunitarias (6). Según un estudio iraní ambas entidades son diagnosticadas con más frecuencia en áreas urbanas que en rurales, probablemente asociado a la dieta basada en alimentos procesados y a la industrialización (6). Sin embargo múltiples estudios han investigado la asociación entre las áreas urbanas y la EII, arrojando resultados inconsistentes (7). Varios estudios de observación han demostrado que la incidencia tanto de EC como de CU aumenta en áreas densamente pobladas, pero otros estudios como el realizado por Bernstein en Canadá no lograron encontrar una asociación entre las áreas urbanas y dicha enfermedad, evidenciando la necesidad de más estudios al respecto (8).

Mientras en la EC afecta la boca, el ano y todas las capas del intestino, la CU se afecta la capa mucosa del colon (1). Los síntomas de este grupo de enfermedades se pueden clasificar desde leves hasta graves y pueden llegar a amenazar la vida del paciente(1).

Desde finales del siglo XX la EII se ha convertido en una enfermedad de índole mundial, con una incidencia acelerada en países industrializados por lo que es considerada una enfermedad de países occidentales (9). Por esto en países desarrollados como Canadá, Estados Unidos y Europa Occidental la incidencia es tan alta como de 20 y 24 casos por 100.000 años- persona para EC y CU respectivamente (7). En estudios más recientes se observa un aumento de la incidencia tanto en países desarrollados como en vía de

desarrollo, y se ve influenciado por desencadenantes ambientales como la industrialización y migración al oeste(8). También se investigan factores de riesgo como el tabaquismo, la higiene, los microorganismos, los anticonceptivos orales, el uso indiscriminado de antibióticos entre otros (7, 9)

En América Latina y el Caribe, con regiones que incluyen territorios de Norteamérica como lo es México ha demostrado una incidencia creciente de EII. Sin embargo en estos territorios los datos han sido escasos y menos organizados, esto aparentemente influenciado por la infraestructura de la atención en salud y menor experiencia en recolección y registro de datos en las instituciones de salud (10). Tanto la incidencia como la prevalencia han ido en constante aumento en Latinoamérica y el Caribe (2, 10).

En una revisión sistemática que estudió la progresión de la EII en la región, se logró establecer que la incidencia de EC en Brasil aumentó de 0,08 por 100 000 años-persona en 1988 a 0,68 por 100 000 años-persona en 1991–1995 y a 5,5 por 100 000 años-persona en 2015. La prevalencia más alta de EII notificada en la región fue en Argentina durante el año 2007 encontrando 15 y 82 por 100.000 años-persona para EC y CU respectivamente (10).

En Colombia los estudios más recientes han concluido que existe un predominio de CU sobre EC (3.9:1), como ocurre en otros países Latinoamericanos (2, 5, 10). Es importante resaltar que el comportamiento clínico de los pacientes con EC es más severo comparado con el presentado en otros países, además tienen una mayor tasa de necesidad de cirugía y de mortalidad comparados con CU, considerándose en el momento un problema de relevancia en salud pública (2).

Con el aumento tanto de la incidencia y prevalencia se creó la necesidad de realizar consensos y elaborar las guías como ECCO de la Sociedad europea de Colitis y Crohn en el 2014, las guías PANCCO, con el primer consenso de organización panamericana de Colitis y Crohn en 2016 y en Colombia con la guía de práctica clínica para el tratamiento de EII (2).

En la actualidad el diagnóstico y seguimiento de la EII continua basado principalmente en la evaluación directa de las lesiones intestinales y técnicas de imagen; ambas herramientas entregan información sobre la gravedad y la extensión de las lesiones, y sobre la presencia de complicaciones (3). Sin embargo, difícilmente pueden aplicarse a la monitorización periódica de la enfermedad dado su elevado costo, su limitada disponibilidad y su carácter invasivo (3). Los estudios endoscópicos juegan entonces un papel fundamental en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la EII(4). Actualmente se consideran esenciales para excluir otras etiologías, establecer diagnósticos, diferenciar entre la EC y la CU, monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, además de evaluar y tratar las complicaciones (3, 4).

Por lo anterior en los últimos años la colonoscopia junto con una evaluación histopatológica han sido consideradas como la modalidad diagnóstica más precisa y la “prueba de referencia” para clasificar la actividad en EII (4). Pero a pesar de su conocida utilidad tiene algunos inconvenientes como su costo, incomodidad, carácter invasivo y riesgos de complicaciones (11). Por lo tanto, una prueba de laboratorio relativamente simple y fácilmente disponible que refleje la inflamación de la mucosa intestinal sería de gran beneficio (11, 12). El biomarcador ideal debería ser mucho más eficiente que la colonoscopia, con una elevada sensibilidad para no producir retrasos en el diagnóstico y adecuada especificidad para evitar exploraciones innecesarias (13).

Inicia allí entonces el interés en biomarcadores, como la CF, pues se trata de una herramienta sencilla y no invasiva con la que se pueda monitorizar la actividad de la EII (11), está constituye la principal proteína citosólica de los neutrófilos, es resistente a la degradación bacteriana y estable a temperatura ambiente durante días, características que la hacen adecuada para el uso en la práctica clínica habitual (12). De igual manera es útil para diferenciar entre procesos inflamatorios y funcionales, se correlaciona con la actividad endoscópica que puede establecer remisión y recaída, asimismo se asocia con la respuesta clínica y endoscópica al tratamiento y tiene valor pronóstico a corto y largo plazo (3, 11).

Evidentemente se conoce de manera amplia el rol de la CF, considerándose como un marcador fiable de inflamación de la mucosa, que permite discriminar aquellos pacientes que tienen riesgo de presentar una EII y que deberían tener una valoración más

especializada (13), aunque se encuentra en la literatura criterios subjetivos, sin evaluación de la calidad de la evidencia, lo que no permite el uso confiable de esta herramienta diagnóstica en la práctica clínica habitual; es por esto que nace la necesidad de unificar los resultados obtenidos en diferentes estudios científicos, que ratifiquen la eficacia diagnóstica de este biomarcador, mediante la realización de una revisión sistemática de validación de prueba diagnóstica, pues su existencia es casi nula o mínima. Se necesita sintetizar y evaluar la información actual con su respectiva calidad de la evidencia para así establecer conocimiento puntuales que permita apoyar la toma de decisiones en el ámbito clínico y construir protocolos para el diagnóstico y seguimiento de la EII.

Por lo anterior, se decide en esta revisión sistemática tener como pregunta de investigación ¿Cuál es la calidad de la evidencia científica respecto a la eficacia diagnóstica de la Calprotectina Fecal en pacientes adultos con Enfermedad Inflamatoria Intestinal?

3. Justificación

Un problema muy frecuente para los clínicos es diferenciar la patología funcional de la EII (13), esto adquiere una magnitud considerable en el ámbito de atención primaria dado que hasta un 10-20% de la población puede tener un Síndrome de Intestino Irritable (SII) y los síntomas pueden ser indistinguibles frente a la EII (13). Por otro lado, diferenciarlos puede ser muy costoso e invasivo y con un elevado porcentaje de exploraciones adicionales con resultados normales (13).

Actualmente, la evaluación endoscópica es la prueba de valor basal para la EII que permite detectar y medir la inflamación intestinal, pero es costosa, invasiva y molesta para el paciente (14). Por su parte los marcadores biológicos de actividad inflamatoria son todos útiles además de no ser invasivos ni incómodos para el paciente y por esto deben formar parte de la metodología estudio y seguimiento de pacientes con EII (15).

Es importante resaltar que en nuestro medio existe una elevada demanda de estudios endoscópicos, por lo que una prueba simple, no invasiva, que permita el diagnóstico de la EII sería de utilidad para los pacientes y servicios de salud. Asimismo una prueba que permita seleccionar aquellos que tienen una real indicación de pruebas invasivas, evitando la realización de estudios innecesarios en muchos de los casos (16). Aquí inicia entonces el papel fundamental de la CF, ya que una única medición puede ayudar a los clínicos en el diagnóstico diferencial entre la EII y otros síntomas gastrointestinales de etiología funcional (17).

Es cierto que en la literatura se encuentra descrito que la CF es un marcador efectivo que permite seleccionar pacientes que pueden requerir estudio endoscópico para descartar EII, y así evitar su realización en pacientes sanos (18). Es conveniente mencionar que los datos frente a esta necesidad no están organizados, existe un claro vacío en el uso de esta biomarcador y su respectiva eficacia diagnóstica. Si bien es cierto que estudios existentes frente a la validación de esta prueba son pocos, un metaanálisis realizado en 6 estudios de 670 pacientes logró concluir que el tamizaje mediante la medición de los niveles de CF daría como resultado una reducción del 67% en el número de adultos que requieren colonoscopia (16); Lo anterior es un claro ejemplo que nos permite evidenciar la necesidad

de estudios de investigación que validen esta prueba y su eficacia diagnóstica, por lo que se propone una revisión sistemática de la literatura que unifique estos resultados y permita la síntesis de información.

Por otra parte los resultados de estudios recientes mostraron que la CF se prefiere a los biomarcadores inflamatorios tradicionales en el diagnóstico de la EII, como lo son la PCR y la VSG. Además parece que puede ser útil, al menos para descartar la posibilidad de EII en pacientes con síntomas similares a los del SII, así como para reducir la tasa de colonoscopia o llegar a eliminar la necesidad de estudios endoscópicos frecuentes (11). Sin embargo, hasta que no dispongamos de una mayor información, su utilización seguirá siendo contemplada como una herramienta más de trabajo en estos pacientes con EII que se debe añadir a los datos de la observación clínica, exploración física, otras pruebas de laboratorio que junto con las pruebas de imagen, los hallazgos endoscópicos e histológicos se realizará el diagnóstico (15).

En otras palabras la literatura ha permitido conocer la utilidad de la CF en diversas etapas de EII tanto para EC como para CU. Sin embargo, no se encuentran estudios que validen el nivel de la evidencia en la eficacia diagnóstica de la CF, ni su comparación con las pruebas de referencia y con los otros biomarcadores. Por lo anterior se propuso realizar una Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) cuyos resultados demuestran la eficacia diagnóstica de la CF en EII, basada en estudios de validación de prueba diagnóstica realizados desde los inicios de la CF en 1992 (10).

Es importante la realización de esta síntesis de la información mediante una RSL, para ayudar en la lectura y adecuada interpretación de la evidencia científica disponible y así apoyar la toma de decisiones en el ámbito clínico y de salud pública, generando así impacto en morbilidad, uso de recursos y beneficios en la calidad de vida de los pacientes con dicha patología.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar la calidad de la evidencia de la eficacia diagnóstica de la calprotectina fecal en adultos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.

4.2 Objetivos específicos:

- Describir las características de los estudios de métodos diagnósticos disponibles en la literatura que han evaluado la eficacia diagnóstica de la calprotectina fecal en enfermedad inflamatoria intestinal.
- Evaluar la calidad de la evidencia de la eficacia diagnóstica de la calprotectina versus la colonoscopia con biopsia (prueba de referencia).
- Evaluar la calidad de la evidencia de la eficacia diagnóstica de la calprotectina versus otros biomarcadores.

5. Marco teórico

5.1 Definiciones

5.1.1 Adulto:

El ciclo vital del desarrollo se divide en diferentes grupos de edad según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define entonces como adulto aquella persona entre los 27 y 59 años y adulto mayor aquel con más de 60 años (19).

5.1.2 Enfermedad inflamatoria intestinal:

Se define EII como un patología crónica y recurrente, en la que se genera un fenómeno inflamatorio a lo largo del tubo digestivo, con diferentes grados de severidad y extensión, su etiología es muy compleja, pues es de origen multifactorial (2). Contiene 2 grandes clasificaciones: CU y EC, esta última de mayor complejidad por su potencial afección a otros órganos; existe también una tercera clasificación, que es la colitis indeterminada, se hace referencia cuando no se cumplen los criterios diagnósticos de las dos entidades ya mencionadas (20). El diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos (2, 20).

5.1.3 Colitis ulcerosa:

La CU es una afección continua que compromete sólo la mucosa y afecta principalmente el segmento distal del intestino: rectosigmoide 54%, hasta colon izquierdo 28% y todo el colon 18% (20). Al examen histológico se puede hallar infiltración neutrofílica de las criptas, con abscesos de ellas y posteriormente distorsión celular (20). La CU se puede manifestar de forma leve, caracterizándose por eritema y pérdida de la vascularización normal; en la presentación moderada existen ulceraciones pequeñas y escaso exudado, con tendencia al sangrado; y en la severa se encuentran úlceras más grandes y profundas cubiertas de exudado con zonas de mucosa entre ellas que forman pseudopólipos (20).

5.1.4 Enfermedad de Crohn:

La EC puede presentar lesiones en toda la extensión del tubo digestivo, pudiendo afectar desde la boca hasta el ano. Se manifiesta de manera discontinua y profunda, involucrando todo el grosor de la mucosa (20). Su presentación más frecuente es en el intestino delgado y colon con un 40 - 55%, seguido de la presentación anorectal con un 30 - 40%, solo intestino delgado 25 - 30% y por último solo colón con un 20 - 25% (20). La EC genera edema e inflamación crónica transmural, lo que podría desencadenar fístulas y obstrucción, también se pueden apreciar lesiones aftosas de la mucosa que se unen en grandes úlceras, con zonas entre ellas de mucosa normal. Los abscesos crípticos pueden estar, pero en menor frecuencia que en la CU y se encuentran granulomas submucosos en 60 - 80% de los casos (20).

5.2 Fisiopatología

La EII es una patología inflamatoria de curso crónico, de etiología multifactorial y multidireccional, con aspectos aún desconocidos, ha sido una patología considerada de origen idiopático. Sin embargo, se ha atribuido como principal etiología la relación entre factores genéticos, respuestas inmunes y factores ambientales. Esa ruptura en el equilibrio de estos factores podría estar explicada por un aumento en la permeabilidad de la barrera epitelial que genera una autofagia bacteriana ineficaz, lo que llevaría a una alteración en la inmunidad innata. Secundario a esto, se produce un aumento de los receptores extracelulares Toll- like y receptores intracelulares NOD, que generará alteraciones en la células T y células B, produciendo una respuesta celular exagerada a las células T polarizadas que secretan citocinas T auxiliaoras que finalmente causarán lesiones quísticas y síntomas clínicos (21).

La evidencia ha demostrado que ante la exposición a determinados factores microbianos y ambientales, los individuos genéticamente susceptibles o predispuestos, generarán una respuesta inmunitaria dirigida a la microbiota intestinal esto generará alteración de los mecanismos de barrera en la mucosa del tubo digestivo y como consecuencia la inflamación crónica de este (21).

5.2 Manifestaciones clínicas

5.3.1 Colitis ulcerativa

Se caracteriza por la presencia de inflamación crónica de la mucosa del colon, que puede iniciar en el recto y se extiende hacia los segmentos proximales, mediante tres tipos principales de compromiso que se clasifican según su localización. Proctitis (30-60% de los pacientes) que se define como la inflamación limitada al recto, establecida hasta 15 cm desde el esfínter anal. La proctosigmoiditis compromete hasta el sigmoides y mientras en la Pancolitis el compromiso se extiende en forma continua hasta el ciego (22).

Las manifestaciones clínicas principales son: hematoquecia, deposiciones con moco, dolor abdominal, tenesmo rectal y/o incontinencia fecal (22). También pueden presentarse manifestaciones extraintestinales, sobre todo articulares, cutáneas y oculares. Las más frecuentes son: el dolor articular en rodillas, tobillos y muñecas, sin embargo, es una manifestación autolimitada que cede con el control de la actividad inflamatoria intestinal.

De igual manera, otra de sus manifestaciones extraintestinales es el eritema nodoso, caracterizado por nódulos dolorosos en la región pretibial que se relacionan con la actividad de la enfermedad(23).

5.3.2 Enfermedad de Crohn

La EC puede afectar cualquier porción del tubo digestivo, aunque la localización más frecuente es el íleon (23). Se trata de una patología transmural, con características inflamatorias, estenosantes o fistulizantes (23). La presentación clínica depende de la localización de la enfermedad (ileal, cólica, ileocólica o tracto digestivo alto), al igual que el comportamiento y la severidad de los síntomas (23). Las manifestaciones más comunes incluyen dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea crónica, dolor perianal, descarga perianal y formación de abscesos, provocando en algunos casos incontinencia (22, 23).

La EC se caracteriza por mayor severidad pues puede generar un compromiso sistémico, evidenciado por desnutrición, deshidratación, anemia e incluso una masa palpable en el cuadrante inferior derecho, que puede representar asas intestinales, mesenterio engrosado o incluso un absceso (23). Los pacientes con EC, pueden cursar con lesiones como

plicomas, fisuras y fístulas anales con o sin abscesos (23). Hasta el 35-40% de los pacientes presentan manifestaciones extraintestinales, principalmente articulares, cutáneas u oculares, que incluso pueden preceder al diagnóstico de EC en el 25% de los casos (23). Algunas de estas manifestaciones son: eritema nodoso, úlceras orales, epiescleritis y artropatía periférica, en el contexto de enfermedad intestinal activa (23).

5.4 Diagnóstico

5.4.1 Marcadores serológicos

Son utilizados en EII por su bajo costo y fácil acceso. Son útiles tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento y además en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Se utilizan de manera complementaria dado que su especificidad no es muy alta, pues se pueden encontrar niveles elevados por otras patologías que causen inflamación (22).

5.4.1.1 Proteína C reactiva

La proteína homopentamérica de la fase aguda inflamatoria fue nombrada de esta manera por la reacción que hace con el polisacárido capsular (C) del neumococo (22). Se sintetiza por intermedio de la interleucina 6 en el hepatocito, tiene acción sobre la vía del complemento y la fracción c de la Inmunoglobulina G por lo cual es marcador directo de inflamación (24). Tiene una vida media entre 18 y 20 horas por lo cual variaciones en sus niveles séricos se relacionan con persistencia o finalización del evento causal, sin embargo, es inespecífica porque puede elevarse ante cualquier causa de inflamación como infección, trauma o enfermedades del tejido conectivo (22, 24).

5.4.1.2 Velocidad de eritrosedimentación

Este biomarcador mide la velocidad con la que los eritrocitos son capaces de asentarse en un tubo capilar. Está es una medida indirecta de inflamación, puesto que en condiciones normales este proceso es lento y se ve acelerado en procesos inflamatorios. Tiene un aumento entre las 24 y 48 horas de inicio y su descenso es lento, por lo cual no tiene utilidad en el seguimiento del tratamiento. Por otro lado, se ve afectado por la edad, el descenso de la hemoglobina y el tamaño de los eritrocitos, lo cual ha limitado a ciertas patologías reumatológicas su principal utilidad (22, 25).

5.4.1.3 Anticuerpos Antisaccharomyces cerevisiae (ASCA)

Saccharomyces cerevisiae es la especie más común del género *Saccharomyces*, tiene una amplia distribución a nivel mundial puesto que, se utiliza en la producción de pan y cerveza como levadura. Por consiguiente, la exposición a este agente es alta en los humanos (22).

Es importante mencionar que se determinó que al medir los anticuerpos Anti *S. cerevisiae*, (ASCA por sus siglas en inglés), que específicamente se dirigen al fosfopeptidomanano presentes en la pared de la levadura, se relaciona estos anticuerpos con una alta especificidad para determinar el tipo de presentación en la EII. (22, 26).

5.4.1.4 Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA)

Estos anticuerpos, (ANCA por sus siglas en inglés), cuentan con distintos patrones que para la EII. El de mayor importancia es el perinuclear (p-ANCA) dado que es el más asociado con inflamación específicamente en el colon, se ha documentado una estrecha relación con la CU y un peor pronóstico cuando se encuentran presentes (22, 27).

5.4.1.5 Calprotectina

En 1992 Roseth y colaboradores, desarrollaron el primer método de determinación de CF, mediante una técnica de ELISA (16). Se trata de una proteína de unión al calcio y al zinc, vinculada a la activación del patrón molecular asociado a daños y el patrón molecular asociado a patógenos, DAMPs y PAMPs por sus siglas en inglés respectivamente (16). Se ha identificado su expresión en múltiples células como monocitos, granulocitos y macrófagos, y se conoce que interviene en las vías inflamatorias a través de la activación de factor necrosis tumoral alfa, factor nuclear Kappa Beta, y a través de los receptores tipo Toll 4 (16).

La CF ha sido el marcador de inflamación intestinal más utilizado, dado que es excretada por los neutrófilos hacia la luz del intestino dando una referencia más aproximada de la inflamación a nivel intestinal, por esto su utilidad en cuanto a diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la enfermedad, además de contar con una sensibilidad y especificidad alrededor del 80% (28). Sin embargo un resultado negativo de CF no debe ser interpretado como ausencia de patología orgánica intestinal, sino como la ausencia de inflamación intestinal por neutrófilos polimorfonucleares, lo que servirá de utilidad para diferenciar la EII

de patologías funcionales como el SII (16). De igual manera su utilidad radica en determinar la reactivación de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento (16).

5.4.1.6 Lactoferrina

Es una proteína de unión al hierro presente en múltiples células, también interviene en la inflamación celular y para este caso cobra interés su expresión en el neutrófilo a nivel intestinal el cual la secreta en presencia de daño celular, sin embargo sus estudios ha sido contradictorios y no se cuenta con un punto de corte establecido en la EII por lo cual se prefiere la CF si está disponible (22).

5.4.2 Colonoscopia.

Consiste en la exploración del interior del recto, del colon e incluso de los últimos centímetros del intestino delgado, introduciendo a través del ano un instrumento conocido como colonoscopio (29). Este es un tubo flexible dotado de un sistema de iluminación y de visión, a través de él se pueden introducir pinzas y otros accesorios que se emplearán en diferentes procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos (29). La duración del procedimiento es variable, dependiendo de si se trata de una exploración diagnóstica o terapéutica, y además puede realizarse bajo sedación (29). La íleo-colonoscopia con biopsias seriadas es el procedimiento de elección para establecer el diagnóstico y evaluar la extensión de la EII. Este procedimiento consiste en tomar muestra íleo y de, al menos, cinco segmentos del colon (23).

En la CU se puede apreciar un claro límite entre zonas con inflamación activa y zonas sanas, llamado zona de transición (23). El recto se encuentra habitualmente comprometido, pero en pacientes en tratamiento puede observarse mucosa rectal de aspecto sano (23). En el caso de la EC el compromiso de la mucosa puede ser parcheado, con áreas de inflamación interpuesta entre mucosa de aspecto normal, es frecuente el aspecto empedrado de la mucosa, particularmente en el íleon; las úlceras tienden a ser más profundas y longitudinales y se pueden observar áreas de estenosis y orificios fistulosos (23).

Para el diagnóstico de EII se recomienda la toma de múltiples biopsias obtenidas tanto de áreas con inflamación activa como de segmentos macroscópicamente normales (23). La

recomendación de las guías de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) es obtener al menos dos muestras de seis segmentos que incluyen íleon terminal, colon ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto, además de las lesiones encontradas durante el estudio endoscópico (23).

Las características que orientan al diagnóstico de CU son el compromiso colónico continuo desde el recto hacia proximal y en EC son lesiones discontinuas, úlceras profundas, estrelladas, lineales o serpiginosas. La enfermedad perianal o la visualización de orificios fistulosos debe orientar a EC (23).

5.5 Epidemiología

En las últimas décadas ha aumentado el interés por la EII, ya que representan un problema de salud pública debido al aumento de su incidencia, además el trastorno en la calidad de vida de los pacientes y la confusión con trastornos funcionales que conlleva a un retraso en los diagnósticos oportunos y su difícil tratamiento(20). Es importante resaltar que ambas entidades se diagnostican con más frecuencia en áreas urbanas que en áreas rurales y ambas tienen sus propios desafíos y efectos secundarios.

En el año 2019 un grupo de investigación de los servicios de reumatología y gastroenterología de la ciudad de Bogotá, realizó una caracterización de la prevalencia de EII en Colombia entre los años 2012 - 2016, donde lograron identificar 42.647 casos de pacientes con diagnóstico de EII. Se determinó una prevalencia de 86 casos por 100.000 habitantes (30), además se logró establecer una mayor prevalencia de EII en las mujeres (58% de los casos), con una relación mujer-hombre de 1,39:1 (30) y se encontró un aumento progresivo en la prevalencia a partir del grupo quinquenal de los 30 a 34 años, hasta la más alta prevalencia en el grupo etario de 70 a 74 años (28). La prevalencia para EC fue de 17 por 100.000 habitantes y para CU de 113 por 100.000 habitantes; se documentó mayor prevalencia de estas 2 enfermedades en el sexo femenino (57,9% y 57,7%, respectivamente) (30).

Por su parte, el compromiso articular asociado a EII, tiene una prevalencia en población general de 5 por 100.000 habitantes, con mayor proporción de pacientes en el sexo femenino (64%) (29). El compromiso asociado a CU tenía una prevalencia de 3 por 100.000

habitantes y el asociado a EC de 1 por 100.000 habitantes, también con un predominio de población femenina (62% en CU y 65% en EC) (30).

De la misma forma en este estudio ,se logró identificar que las zonas de Colombia con mayor prevalencia de EII se concentran en la región del Viejo Caldas (Caldas, Risaralda y Quindío) y Antioquia, regiones con un origen ancestral y gastronómico similar (31). En contraste con departamentos de las regiones de la Orinoquia (Arauca, Casanare, Meta y Vichada) y la Amazonia (Amazonas, Putumayo, Guainía, Guaviare y Vaupés) son los departamentos con la menor prevalencia de la enfermedad, lo que se podría atribuir a una menor densidad poblacional, un menor desarrollo urbano y probablemente un menor acceso a servicios de salud, que finalmente podrían ocasionar menor oportunidad diagnóstica. Otras zonas con alta prevalencia son Antioquia, Bogotá D. C. y el Valle del Cauca (1, 2, 31).

En Colombia se han realizado pocos reportes de la prevalencia de EII, considerando que esto ha estado atribuido principalmente a la confusión diagnóstica con trastornos funcionales y el limitado acceso a los servicios de salud en algunos departamentos (31). Cabe mencionar un estudio realizado en 1991 en la misma población donde se reportó una serie de 108 casos de EII, datos recolectados durante 22 años, de los cuales 98 corresponden a CU y 10 a EC (1, 2, 31).

A nivel mundial se ha podido establecer que las tasas más altas de presentación de EII se encuentran en los países más desarrollados, como los países escandinavos, países del norte de Europa y Norteamérica (30). La prevalencia de esta entidad ha ido aumentando en los países menos desarrollados a medida que aumenta su industrialización, pues se genera aumento de la urbanización (10, 30).

5.6 Eficacia diagnóstica

La eficacia diagnóstica o exactitud diagnóstica es la proporción global de los verdaderos de la prueba en estudio. Es una medida que define cuántas veces más se obtendrá un resultado verdadero que un falso con la prueba en cuestión (31). Está definida por diferentes parámetros: sensibilidad, especificidad y valores predictivos, estos permiten cuantificar la capacidad de la prueba para clasificar correcta o erróneamente a una persona, según la

presencia o ausencia de una enfermedad; de igual manera contribuye a las comparaciones entre pruebas diagnósticas (31).

Es importante resaltar que en los estudios de exactitud diagnóstica los resultados obtenidos con la prueba evaluada se comparan con los de un estándar de referencia conocido como “gold estándar” (32).

Sensibilidad: Es la proporción de individuos con la enfermedad que presentan un resultado positivo e indica la utilidad de la prueba para identificar a las personas enfermas (32).

Especificidad: Es la proporción de individuos sin la enfermedad que presentan un resultado negativo e indica la utilidad de la prueba para identificar a los individuos que no tienen la enfermedad (32).

Valor predictivo positivo: Es la probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad (32).

Valor predictivo negativo: Es la probabilidad de que un individuo con resultado negativo no tenga en realidad la enfermedad (32).

5.7 Revisión sistemática de la literatura

La RSL es una herramienta de actualización y ampliación del conocimiento, que permite evaluar y estar al día en temas de interés en poco tiempo, sin embargo, es importante identificar el nivel de evidencia, veracidad, calidad metodológica y reproducibilidad de los resultados, para garantizar confiabilidad (33).

Está constituida por múltiples artículos y fuentes de información, representa uno de los más altos niveles de evidencia dentro de la jerarquía de la evidencia (34). Se trata de un resumen claro y estructurado de la información disponible, que procede de artículos ya publicados respecto a un tema, orientada a responder una pregunta de investigación específica (34). Se utilizan estrategias para limitar los sesgos y errores aleatorios, mediante la búsqueda de todos los artículos relevantes, clasificación del diseño, características de los estudios y

síntesis e interpretación de los resultados que generen mayor seguridad dada su extensión (33).

La RSL se debe ejecutar de manera objetiva y rigurosa, usando herramientas metodológicas, que permitan evaluar los datos recolectados a partir de los estudios primarios, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra y calidad metodológica de cada estudio, para lograr sintetizar la evidencia que se genera (33). Se realiza una evaluación ordenada y explícita de la literatura a partir de la pregunta clara de investigación, junto a un análisis crítico de acuerdo a diferentes herramientas y un resumen cualitativo de la evidencia (35). Deben contar con aspectos como: pregunta de investigación clara y basada en la estrategia PICO, estrategia de búsqueda clara y reproducible, selección apropiada de los estudios junto a la extracción de sus datos y evaluación de la calidad de la evidencia con alguna de las diferentes herramientas (35).

La RSL se desarrolla por etapas:

- **Formulación del problema:** Se debe formular una pregunta concisa, clara y enfocada, que comprenda los 4 elementos fundamentales de la sigla PICO (Población, Intervención, Comparador y Desenlace) (35). Si se quiere ser más específico, podrían incluirse temas como el tipo de estudio (S) y el tiempo al cual se quiere obtener el desenlace (T), con lo que la sigla sería PICOST (35).
- **Selección de los estudios primarios:** Se deben definir criterios de selección, como características de la población y la intervención realizada (33). Se definen los términos MeSH y DeSH, para realizar una combinación lógica con los operadores booleanos OR y AND en los megabuscaros y bases de datos primarias, secundarias y terciarias, y así lograr reunir la mayor cantidad de artículos de calidad e interés posible (33, 35). Esto debe ser realizado por 2 investigadores de manera independiente y ciega, teniendo en cuenta los posibles sesgos, como lo son el de selección, realización, detección, de deserción o desgaste o de reporte (35).
- **Evaluación de la calidad metodológica de los estudios:** Se debe verificar la validez interna y los posibles sesgos, de igual manera debe ser realizada por 2 investigadores de manera independiente y ciega (33). La herramienta QUADAS se

desarrolla para evaluar la calidad de los estudios de precisión de pruebas diagnósticas incluidos en las revisiones sistemáticas, esta consta de 4 fases: definición de la pregunta de revisión, adaptación de la herramienta y producción de una guía de revisión específica, revisión del diagrama de flujo publicado por los estudios primarios y evaluación de los sesgos y aplicabilidad (36).

- Extracción de datos: Se debe diseñar una base de datos con toda la información de los artículos primarios (año de publicación, autores, revista, resultados principales y secundarios de los estudios, y evaluación metodológica de estos) (33).
- Análisis: Se deben explicar las posibles causas de las variaciones de los resultados de los artículos primarios, verificar si son por causa del azar, diseño del estudio y/o tamaño de la muestra (33).
- Presentación de los resultados: Se deben enumerar detalladamente los pasos en el desarrollo de la RSL. Se puede usar a lista de verificación QUORUM o la declaración PRISMA para garantizar la adecuada realización de la RSL. Se debe exponer de igual manera un diagrama de flujo de la selección de los artículos (33).

Sesgos de las revisiones sistemáticas:

- Sesgo de publicación: Se refiere a los estudios en los que una intervención no demuestra ser efectiva y estos no son publicados (33).
- Sesgo de selección: Se refiere a las diferencias entre los grupos comparados, donde los resultados pueden estar influenciados directamente por las condiciones de base de los participantes y no por la intervención realizada (33). Es por esto que la aleatoriedad es una protección frente a este sesgo (33). Allí radica la importancia en la selección de los artículos incluidos en la RSL según las características evaluadas en los estudios primarios (33).

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

Diseño de investigación tipo Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) sobre validación de prueba diagnóstica.

6.2 Pregunta PICOT:

¿Cuál es la calidad de la evidencia científica sobre la eficacia diagnóstica de la Calprotectina Fecal en pacientes adultos con Enfermedad Inflamatoria Intestinal?

Pacientes: Adultos con diagnóstico establecido de EII. (EC y CU).

Intervención: Calidad de la evidencia científica sobre la eficacia diagnóstica de la CF en EII.

Comparación: Colonoscopia con toma de biopsias (prueba de referencia), estudios de imágenes diagnósticas y biomarcadores séricos y fecales.

Outcomes: Eficacia diagnóstica.

Tiempo: Desde el año 1992 al año 2022.

6.3 Estrategia de búsqueda

La RSL se realizó siguiendo las recomendaciones de la lista de verificación PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) cumpliendo a cabalidad con la lista de chequeo. Los siguientes descriptores (DeCS y MeSH) se utilizaron como términos de búsqueda que muestra la Tabla 1:

Tabla 1. Descriptores MeSH y DeCS

Ítem pregunta PICO	DeCS	MeSH	Plurales
P: Adultos con diagnóstico establecido de enfermedad inflamatoria intestinal.	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria intestinal. - Enfermedad intestinal inflamatoria. - Colitis ulcerosa. - Colitis ulcerativa. - Enfermedad de Crohn. - Adulto. - Adulto joven. - Adulto edad media. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inflammatory Bowel Disease. - Ulcerative colitis. - Crohn Disease. - Adult. - Middle age. 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedades Inflamatorias del Intestino. - Enfermedades inflamatorias intestinales. - Enfermedades intestinales inflamatorias. -Adultos. -Adultos jóvenes. -Adultos en edad media.
I: Calidad de la evidencia científica sobre la eficacia diagnóstica de la calprotectina fecal en enfermedad inflamatoria intestinal.	<ul style="list-style-type: none"> -Eficacia diagnóstica. -Calprotectina. -Calprotectina fecal. -Complejo de Antígeno L1 de leucocito. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic efficacy. - Calprotectin. - Fecal calprotectin. - Leukocyte L1 Antigen Complex. 	
C: Colonoscopia con toma de biopsias y biomarcadores séricos y fecales.	<ul style="list-style-type: none"> -Colonoscopia. -Biopsia. -Biomarcador. -Biomarcador biológico. -Biomarcador sérico. -Biomarcador serológico. -Biomarcador fecal. -Proteína C reactiva. - PCR. 	<ul style="list-style-type: none"> - Colonoscopy. - Colonoscopies. - Biomarkers -Biological biomarker. - Biologic marker. - Serum biomarker. - Fecal biomarker. - C-reactive protein. -Erythro sedimentation rate. 	<ul style="list-style-type: none"> -Colonoscopias. -Biopsias. -Biomarcadores. -Biomarcadores biológicos. -Biomarcadores séricos. -Biomarcadores serológicos. -Biomarcadores fecales.

	<ul style="list-style-type: none"> - Velocidad de eritrosedimentación. - VSG. - Anticuerpos Antisaccharomyces cerevisiae. - Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos. - ANCA. -Lactoferrina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies. - Antineutrophil cytoplasmic antibodies. - Lactoferrin. 	
O: Eficacia diagnóstica	-Aprobación de pruebas de diagnóstico.	- Diagnostic test approval.	
T: Desde el año 1992 al año 2022.			

Fuente: Elaboración propia.

Se desarrolló una estrategia de búsqueda exhaustiva y sistemática para identificar estudios disponibles y relevantes. Se emplearon tanto términos MeSH y DeCS en las diferentes bases de datos: PubMed, SCOPUS, Science Direct, OVID, Cochrane library, Scielo, Web of Science y Biblioteca Virtual en salud. No se utilizaron restricciones de idiomas.

Se realizaron registros de búsqueda, se exportaron los resultados de las diferentes búsquedas al software Rayyan donde se seleccionaron los artículos por título y resumen, en los desacuerdos se realizó selección por consenso entre los 2 investigadores. Se descartaron duplicados por medio del mismo software, posteriormente con los artículos seleccionados se realizó una matriz de Excel para cumplimiento de criterios de inclusión y además descartar con criterios de exclusión.

Ya con el grupo de artículos rigurosamente seleccionados con lectura de título y resúmenes se prosiguió a la lectura del texto completo para evaluar su elegibilidad y así finalmente

obtener los estudios para realizar la síntesis de la información y definir el nivel de evidencia con ayuda de la herramienta QUADAS 2.

6.4 Criterios de inclusión:

- Estudios que evalúen como método diagnóstico la CF en adultos.
- Pacientes con diagnóstico establecido de EII reportado por otro método diagnóstico.
- Publicación entre 1992 y julio 2022.
- Artículos publicados en inglés, portugués y español
- Disponibilidad de texto completo.

6.5 Criterios de exclusión:

- Documentos con datos incompletos y que no contaran con las variables para el análisis de datos.
- Pacientes que con diagnóstico de otra patología que altere la CF o los estudios hayan sido realizados en animales.

6.6 Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios de métodos diagnósticos se empleó la lista verificación QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) para estudios de precisión diagnóstica, usando los 4 dominios: selección de pacientes, prueba índice, estándares de referencia, flujo, tiempo y su correspondiente aplicabilidad (36). Esta herramienta está totalmente disponible en el sitio web, fue adaptada para nuestro tipo de estudio y aplicada por ambos investigadores.

Esta herramienta está diseñada para evaluar la calidad de los estudios primarios de precisión diagnóstica; no está diseñada para reemplazar el proceso de extracción de datos de la revisión y debe aplicarse además de la extracción de los datos primarios.

6.6.1 Selección de pacientes (Dominio #1)

Si el estudio realizó toma de muestra de Calprotectina fecal de manera aleatoria o consecutiva marcamos este ítem como “Si”, si se realizó estudio tipo casos y controles se marcó en dicho ítem “No”, si por el contrario se evitó este diseño de estudio se marcó como “Si”. Además se tomaron en cuenta exclusiones inapropiadas, marcando “Si” en el ítem cuando fueron evitadas.

6.6.2 Prueba índice (Dominio #2)

En este dominio se marcó el ítem como “Si” cuando la prueba, en este caso CF, fue interpretada sin conocer el resultado de la prueba de referencia y además se tuvo en cuenta si se utilizó punto de corte y si este fue especificado previo a la realización del estudio.

6.6.3 Prueba de referencia (Dominio #3)

Se estipuló que la principal prueba de referencia era la colonoscopia total con biopsia, sin embargo también se tuvieron en cuenta estudio con pruebas de referencia como imágenes diagnósticas de intestino delgado.

6.6.4 Flujo y cronograma (Dominio #4)

Se definió como intervalo apropiado entre la prueba índice y de referencia el mismo día o días previos al inicio de la preparación propia de la colonoscopia o de la prueba de referencia. Además se tuvo en cuenta que fuera la misma prueba de referencia en todos los individuos marcando este ítem como “Si” y que todos los participantes del estudios hayan sido incluidos en el análisis.

6.6.5 Aplicabilidad

Cada dominio se evalúa en términos de riesgo de sesgo, y los primeros 3 dominios también evalúan términos de inquietudes sobre la aplicabilidad (36).

La aplicabilidad de este estudio fue desarrollada según la lista de verificación QUADAS 2, organizada en dominios, en los 3 primeros se evaluó la preocupación sobre si los pacientes incluidos y el ámbito del estudio coinciden con la pregunta de investigación, si la conducción de la prueba índice y su interpretación coincidían con la pregunta de investigación y si la prueba de referencia evaluaba la condición diana en la población en estudio.

Las puntuaciones de calidad no deben incorporarse en las revisiones sistemáticas de diagnóstico (37, 38), la incorporación de los resultados de la evaluación de la calidad en la RSL de precisión diagnóstica debe implicar un enfoque de componentes, en el que la asociación de elementos de calidad con la precisión de la prueba se investigue individualmente, en lugar de utilizar una puntuación de calidad combinada(37).

6.7 Medición de la eficacia.

Para medir la eficacia diagnóstica se determinaron medidas como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, además se tomaron en cuenta medidas como punto de corte y área bajo la curva en los estudios que lo permitían (32).

6.8 Síntesis de información.

Posterior a la verificación de la calidad de la información se procedió a organizar y a documentar mediante características, diseño, población, muestra y condiciones del estudio, las investigaciones seleccionadas para realizar la comparación, y así realizar una matriz con la evidencia.

6.9 Consideraciones éticas

La RSL se trata de un estudio de síntesis de la información, es decir un estudio de estudios, que no tiene como objeto de estudio los individuos (ni seres humanos ni animales), sin embargo esta RSL fue evaluado por el comité de ética de la Universidad de Caldas,

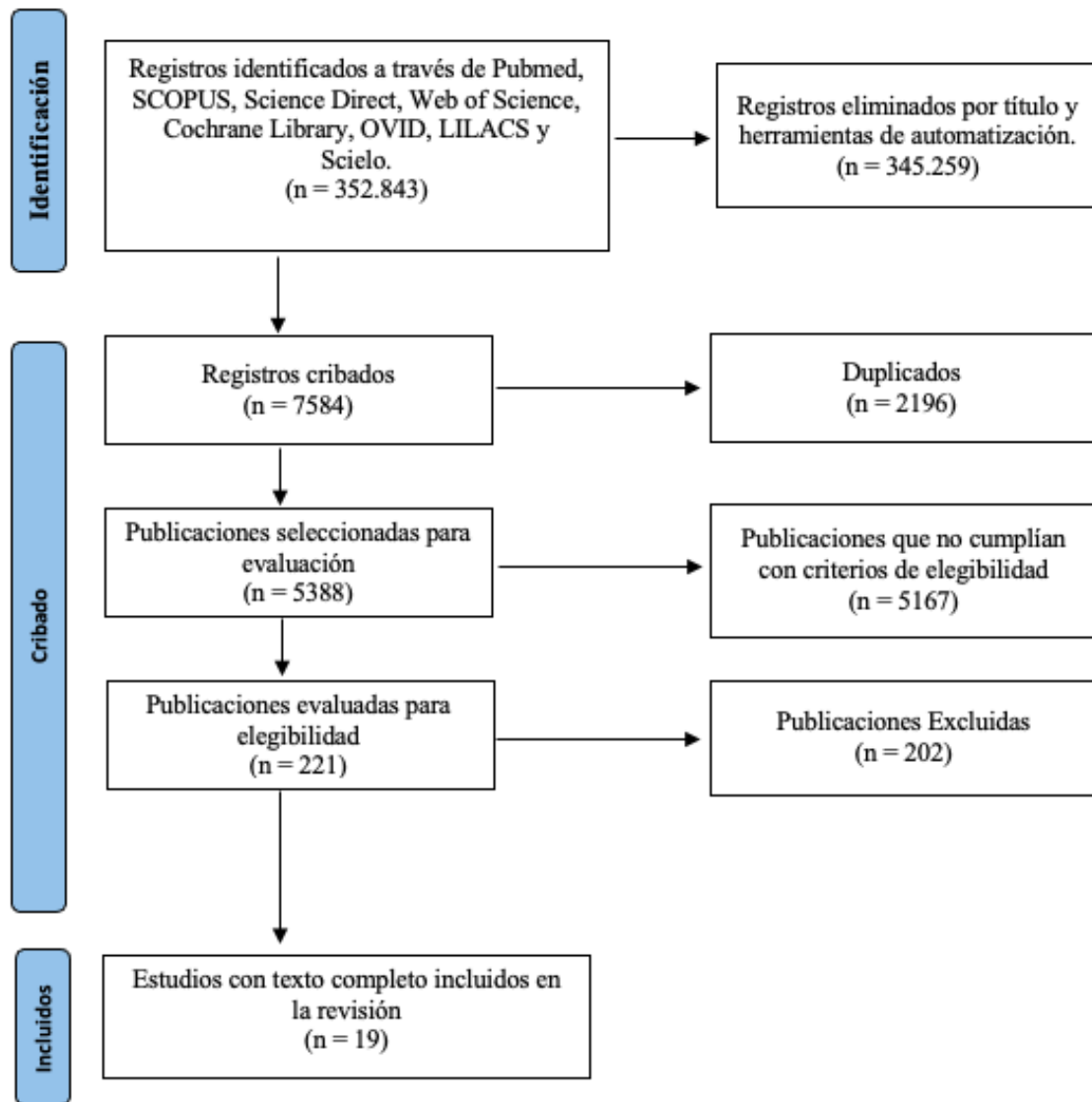
obteniendo el respectivo aval. Además se trató de disminuir los sesgos y así evitar la manipulación indebida de la información.

7.Resultados

La búsqueda inicial para la selección de los artículos arrojó un total de 352.843 artículos publicados principalmente en PubMed seguido de SCOPUS, Science Direct, Cochrane library, OVID y Web of Science y en español LILACS y Scielo. Por el gran número de hallazgos en la búsqueda, se decidió realizar un primer filtro por título quedando un total de 7584 artículos. Posterior a esto por medio del software Rayyan (Intelligent Systematic Review) se detectaron y se descartaron 2196 artículos duplicados, después de cribar los duplicados quedó un total 5388, los cuales fueron revisados por título y resumen con dinámica de doble ciego, descartando principalmente los estudios realizados en animales, en población pediátrica y obstétrica. Además se descartaron un gran número de estudios cuyo objetivo era evaluar el tratamiento y no la precisión diagnóstica, y otro grupo realizaba los estudios en Calprotectina sérica. Además se seleccionaron únicamente artículos que estuvieran disponibles en Inglés, Español y Portugués. Finalmente se eligieron 221 artículos, los cuales se llevaron a revisión completa. Lo anterior se encuentra resumido en la Tabla 2.

En este punto se revisaron los artículos de manera completa verificando que evaluaran la precisión diagnóstica de la CF, que la población en estudio no tuviera otra patología que pudiera afectar los resultados de CF y que contaran con todos los datos para permitir la evaluación de la precisión diagnóstica, por lo que se incluyeron en la RSL 18 artículos escritos principalmente en idioma inglés.

Tabla 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos



Fuente: Elaboración propia.

7.1 Características de los estudios.

El resultado final de la RSL presentado en la Tabla 3, incluyó 18 artículos escritos principalmente en inglés en los periodos comprendidos entre 2004 y 2019, sobre todo en el año 2018 con 5 artículos seleccionados, siendo en este año donde se encuentra la mayor cantidad de publicaciones. Se logró evidenciar como diseño de estudio más frecuente el

tipo cohorte prospectivo en un 61,1%, cohorte retrospectivo un 15,8 % al igual que casos y controles y un 5,5% restante equivalente a 1 estudio observacional de corte transversal.

La mayoría de estudios se realizaron en población con diagnóstico definitivo o presuntivo de EII, además en uno de los artículos la población estudiada fueron los pacientes que acudieron con síntomas gastrointestinales sugestivos de EII y las personas sanas se encontraron como grupo control en 2 de los artículos.

Los estudios fueron realizados en población adulta como se indicó en los criterios de inclusión, sin embargo 2 artículos no contaban con la edad de los participantes. De los 18 estudios elegidos 5 no diferenciaron el sexo de los participantes, mientras que en 8 estudios, el 44,4%, predominaron los participantes de género masculino y en el 26,1% restante predominaron las mujeres.

En todos los artículos se utilizaron como criterios de exclusión que los sujetos del estudio no hubiesen consumido antiinflamatorios no esteroideos y/o antibióticos durante los tres meses anteriores a su inscripción, otros criterios fueron no padecer enfermedades graves concomitantes, estado de embarazo o abuso de alcohol.

Del total de los estudios, 14 de ellos estudiaron la actividad clínica para determinar el riesgo de recaída y 2 de ellos analizaron la CF para distinguir entre EII y trastorno orgánico tipo síndrome de intestino irritable (SII) y 1 estudio evaluó ambas problemáticas y otro estudio por el contrario, usó la CF para evaluar progresión tanto en CU como en EC.

En el 94,4% de los artículos se realizó diagnóstico de EII por medio de estudios endoscópicos como son la colonoscopia total o la sigmoidoscopia y solo en 1 de los artículos se utilizó exploración de glóbulos blanco radiomarcados (WCS) para este fin.

Para la clasificación de progresión de EII se utilizó la clasificación de Montreal, usada principalmente en CU, esta escala fue utilizada en 3 de los estudios donde el fenotipo principal fue el inflamatorio (B1), seguido por el estenosante (B2). La puntuación de Mayo también validada para categorizar la actividad clínica en la CU, fue utilizada en 11 de los 18 estudios concluyendo recaída o enfermedad activa con puntuación mayor a 2, en 1 estudio se establece a partir de 4 puntos y en 7 estudios se encontró el uso del Índice de actividad

de enfermedad de Crohn (CDAI) estableciendo 150 mg/g como punto de corte para definir actividad clínica o por el contrario remisión. También fueron utilizadas en los artículos la puntuación endoscópica simple de enfermedad de Crohn (SES-CD), el índice de Harvey Bradshaw donde solo se utilizan 5 variables del CDAI y el índice de Truelove Witts en CU para definir brotes.

Tabla 3. Características estudios seleccionados.

#	Autor y año	Diseño	Numero de muestra	Objetivo	Prueba de referencia
1	Kennedy (2019)	Cohorte retrospectivo	918 pacientes	Recaída	Colonoscopia total
2	Costa (2005)	Cohorte prospectivo	79 pacientes ambulatorios consecutivos	Recaída	CDAI
3	Chen (2021)	Casos y controles	143 pacientes ambulatorios y hospitalizados y 108 voluntarios	Recaída	Colonoscopia total
4	Dolwani (2004)	Casos y controles	30 pacientes (8 EC y 22 CU)	Recaída	Colonoscopia total y biomarcadores (PCR y VSG)
5	García-Sánchez (2010)	Cohorte prospectivo	135 pacientes (66 EC y 69 CU)	Recaída	CDAI y TW
6	Chang (2014)	Casos y controles	104 pacientes (20 sanos, 26 síndrome de intestino irritable y 58 EII)	Recaída	Colonoscopia total
7	Walker (2018)	Cohorte retrospectivo	789 pacientes	Distinguir entre EII y SII	Colonoscopia total

8	Gaya (2005)	Cohorte prospectivo	35 pacientes EC	Recaída	CDAI y WCS
9	D'Haens (2012)	Cohorte prospectivo	87 pacientes EC y 39 CU	Distinguir entre EII y SII	Colonoscopia total y biomarcadores (PCR y VSG)
10	Kostas (2017)	Cohorte retrospectivo	149 pacientes EC 113 y 36 CU	Recaída	Colonoscopia total y biomarcadores (PCR y VSG)
11	Mooiweer (2014)	Cohorte prospectivo	164 Pacientes 74 Cu y 83 EC	Recaída	Colonoscopia total y hemoglobina fecal
12	Urushikubo (2018)	Observacional transversal	131 pacientes CU	Recaída	Colonoscopia total con biopsias
13	Kwapisz (2015)	Cohorte prospectivo	130	Recaída	Colonoscopia total
14	Onisor (2018)	Cohorte prospectivo	140 pacientes con CU Y 40 SII	Recaída	Colonoscopia total con biopsias
15	Lee (2018)	Cohorte prospectivo	93 pacientes (55 CU y 38 EC)	Recaída	Colonoscopia total y biomarcadores (PCR)
16	Smith (2014)	Cohorte prospectivo	97 pacientes EC	Recaída	CDAI
17	Dong Ju Kim (2018)	Cohorte prospectivo	106 pacientes CU	Recaída	Colonoscopia total

1 8	Un Dhaliwal (2014)	Cohorte prospectivo	311 pacientes (144 SII, 148 EII y 19 otras causas)	Recaída y distinguir EII vs SII	Colonoscopia total
--------	--------------------------	------------------------	--	---------------------------------------	--------------------

Fuente: Elaboración propia

7.2 Precisión diagnóstica de Calprotectina Fecal.

La CF fue empleada como método diagnóstico en la totalidad de los artículos como se especificó en los criterios de inclusión, 13 de los artículos reportaron que las heces fueron congeladas a -20°C para posteriormente ser procesadas, 1 artículo refería entre -2 a -4°C y otro estudio congeló las muestras a -80°C , mientras 3 artículos no refirieron su protocolo de toma y manejo de muestras. A su vez 6 artículos mostraron que el método de procesamiento de la muestra fue ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, 4 estudios se procesaron con método de ensayo de prueba cualitativa y 3 estudios con inmunoensayo enzimático de fluorescencia.

En la totalidad de los artículos seleccionados que se encuentran resumidos en la Tabla 4, fue utilizada la curva ROC para determinar el mejor valor de corte de la CF, sin embargo no hay consenso en los puntos de corte que oscilan desde 48,5 mcg/g hasta 710 mcg/g, estos valores contaban con una variación en la sensibilidad importante desde el 70% hasta valores del 100%, mientras los valores de especificidad encontrados fueron un poco más heterogéneos desde el 50% con punto de corte de 15 mcg/g hasta el 100%. Se calcularon la razón de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) para la totalidad de los artículos, donde se pudo concluir que según LR+ en 4 artículos la CF permite confirmar con certeza altamente relevante la presencia de enfermedad y en estos mismo 4 artículos logró la CF tener LR- tan bajo que es altamente relevante para descartar enfermedad. Sin embargo, en 3 artículos se refirieron a estos valores con una mala relevancia, tanto para la confirmación como para descartar la patología.

Tabla 4. Evaluación de precisión diagnóstica.

#	Autor (año)	Punto de corte mcg/g	S	E	LR+	LR-	LR+	LR-
1	Kennedy (2019)	115	0,70	0,50	1,4	0,60	Mala	Mala
2	Costa (2005)	CU 150 y EC 220	CU 0,89 y EC 0,87	CU 0,82 y EC 0,43	CU 5,55 Y EC 1,75	CU 0,13 Y EC 0,30	CU Buena y EC Mala	CU Buena y EC Mala
3	Chen (2021)	164	0,854	0,736	3,23	0,19	Regular	Buena
4	Dolwani (2004)	78,4	1,00	1,00	0	0,0	Altamente relevante	Altamente relevante
5	García-Sánchez (2010)	150	0,75	0,68	2,34	0,36	Regular	Regular
6	Chang (2014)	48,5	0,90	0,95	18	0,11	Altamente relevante	Altamente relevante
7	Walker (2018)	107	0,86	0,90	8,68	0,15	Buena	Buena
8	Gaya (2005)	100	0,80	0,67	2,42	0,29	Regular	Regular

9	D'Haens (2012)	250	0,77	0,50	1,54	0,46	Mala	Regular
10	Kostas (2017)	261	0,87	0,85	5,8	0,15	Buena	Buena
11	Mooiwer (2014)	140	0,86	0,72	3,07	0,19	Regular	Buena
12	Urushikubo (2018)	175	0,68	0,61	1,74	0,52	Mala	Mala
13	Kwapisz (2015)	140	0,77	0,73	2,85	0,315	Regular	Regular
14	Onisor (2018)	540	0,71	0,96	17,75	0,302	Altamente relevante	Regular
15	Lee (2018)	201	0,81	1,00	0	0,000	Altamente relevante	Altamente relevante
16	Smith (2014)	240	0,8	0,74	3,07	0,270	Regular	Regular
17	Dong Ju Kim (2018)	350,7	0,88	0,62	2,31	0,194	Regular	Buena
18	Un Dhaliwal (2014)	100	0,97	0,76	4,04	0,039	Regular	Altamente relevante

Fuente: Elaboración propia.

7.3 Evaluación de riesgo de sesgos y aplicabilidad.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios de métodos diagnósticos se utilizó la lista verificación QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) para estudios de precisión diagnóstica en forma de cuestionario con preguntas de Si/No que clasificaban los dominios con Alto o Bajo riesgo de sesgos como se puede observar en la Tabla 5. (34). Esta herramienta está totalmente disponible en el sitio web, fue adaptada para nuestro tipo de estudio y aplicada por ambos investigadores.

Tabla 5. Cuestionario QUADAS 2.

<u>VALORACION DE SESGO Y DE APLICABILIDAD</u>	
FASE 1 (Pregunta de investigación)	¿Cuál es la calidad de la evidencia científica sobre la eficacia diagnóstica de la calprotectina fecal en pacientes adultos en enfermedad inflamatoria intestinal?
FASE 2 (Adaptación de preguntas)	Hecho
FASE 3 (Diagrama de flujo)	Hecho
<u>FASE 4 (DOMINIOS)</u>	
<u>Nombre del estudio</u>	
<u>DOMINIO 1 (Selección de pacientes)</u>	-
¿Se incluyó una muestra consecutiva o aleatoria?	
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?	
<u>APLICABILIDAD</u>	
¿Los pacientes incluidos y el ámbito de estudio coincidan con la pregunta de revisión?	
<u>DOMINIO 2 (Prueba Índice)</u>	
¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	

Si se utilizó punto de corte ¿Se especificó previamente?	
<u>APLICABILIDAD</u>	
¿La conducción de la prueba índice o su interpretación coinciden con la pregunta de la revisión?	
<u>DOMINIO 3 (Prueba de referencia)</u>	
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	
<u>APLICABILIDAD</u>	
¿La condición diana, clasificada como tal a través de la prueba de referencia, es igual a la población referida la pregunta?	
<u>DOMINIO 4 (Flujo y cronograma)</u>	
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	

Fuente: Elaboración propia

La pregunta de señalización que se respondió de manera negativa en más ocasiones fue la de evitar el diseño de casos y controles | igual que ¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?. En contraste con las preguntas sobre la prueba de referencia que fueron contestadas de manera afirmativa en la totalidad de los artículos.

Al obtener los datos completos y organizarlos en matriz de Excel como se muestra en la Tabla 6, logramos evidenciar que en el dominio 1 enfocado hacia la selección de pacientes encontramos que en 13 estudios presentan bajo riesgo de sesgo. En el dominio 2 por su

parte se evidencia una frecuencia más alta de preocupación de alto riesgo de sesgo en 6 estudios, mientras en el dominio 4 que se enfoca en el sesgo que el flujo y el cronograma de pacientes podría introducir se encuentran 4 estudios con alto riesgo y en el dominio 3 la totalidad de los artículos tienen bajo riesgo para sesgo. Lo que nos lleva a concluir que 8 estudios tienen alta preocupación por la introducción de sesgos sin embargo la gran mayoría de artículos tienen baja preocupación. La aplicabilidad por su parte solo se encuentra con alta preocupación en la aplicabilidad en un estudio con respecto a la prueba índice, 94,7 % restante se encuentra con baja preocupación.

Se hace claridad en que esta evaluación no debe usarse para “puntaje de calidad”, ya que es una metodología enfocada el riesgo de sesgos y de aplicabilidad (36). Si un estudio se considera “alto” o “bajo” en uno o más dominios, entonces se puede considerar “en riesgo de sesgo” o con “preocupación con respecto a la aplicabilidad (36). Por recomendación no se usó metodología que arrojara un puntaje resumido de calidad porque la interpretación del puntaje resumido podría ser problemática y potencialmente engañosa (37).

Tabla 6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.

#	<u>Dominio 1</u> <u>(Selección de pacientes)</u>	<u>Dominio 1</u> <u>Aplicabilidad</u>	<u>Dominio 2</u> <u>(Prueba Índice)</u>	<u>Dominio 2</u> <u>Aplicabilidad</u>	<u>Dominio 3</u> <u>Prueba de referencia</u>	<u>Dominio 3</u> <u>Aplicabilidad</u>	<u>Dominio 4</u> <u>(Flujo y cronograma)</u>
<u>1</u>	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
<u>2</u>	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
<u>3</u>	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
<u>4</u>	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>5</u>	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>6</u>	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>7</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>8</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>9</u>	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>10</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

<u>11</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>12</u>	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
<u>13</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>14</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>15</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>16</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>17</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>18</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Fuente: Elaboración propia.

8. Discusión.

Esta investigación correspondió a una RSL que evaluó la calidad de la evidencia científica respecto a la eficacia diagnóstica de la CF en pacientes adultos con EII y su capacidad para distinguir entre trastornos funcionales y orgánicos intestinales, como lo son el SII y EII, así como su respectiva actividad clínica, para definir recaída o remisión.

Estudios previos han señalado la importancia de realizar una búsqueda bibliográfica rigurosa y extensa para garantizar la confiabilidad de la RSL, se encontró una RSL realizada en el 2007 por Gisbert, et. al, donde se pudo apreciar que la búsqueda bibliográfica fue realizada solo en MEDLINE (39), aun cuando se estima que solo el aproximadamente 60% de la literatura disponible se encuentra en esta base de datos. Por nuestro lado se realizó una búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos (Cochrane library, Pubmed, Scopus, Science Direct, OVID, Scielo, Web of Science y Biblioteca Virtual en salud), garantizando así la mayor cobertura posible del tema en desarrollo.

En contraste con nuestros resultados donde se aprecia que en gran mayoría los artículos incluidos en esta revisión tiene bajo riesgo de sesgos, un estudio que utilizan varias metodologías para la evaluación de precisión diagnóstica concluye que no existe publicaciones científicas que esté libre de sesgos aunque existen procedimientos para reducirlos. Los resultados de las dos evaluaciones finales (QUADAS y QUADAS-2) muestran que, si bien los datos de sensibilidad y especificidad son, grosso modo, similares entre las pruebas comparadas, la validez de estos datos está comprometida en distintos grados (40).

En la RSL de precisión de prueba diagnóstica realizada por Hosseini, et al, en el 2022, este estudio al igual que el nuestro se utilizó la herramienta QUADAS-2, la cual se utiliza exclusivamente para estudios de precisión diagnóstica. En el caso de Hosseini, et al, la herramienta QUADAS-2 fue realizada de forma independiente por dos autores, al igual que la nuestra. Sin embargo estos incluyeron un tercer autor evaluando las discrepancias de los dos autores principales y clasificaron los sesgos como de bajo, moderado y alto riesgo, por

el contrario nosotros solo incluimos el alto y bajo riesgo, clasificados según los dominios y su aplicabilidad (41).

Es interesante observar que en la mayoría de artículos estudiados en esta RSL se encontraban en idioma inglés, se estima que el 98% de los resultados científicos que se publican en la actualidad son en inglés, sin importar el país de la investigación. Pues es sabido que los artículos publicados en este idioma tienen mayor difusión y aceptación en la comunidad científica, ya que el inglés se considera la lengua con mayor extensión internacional (42)

Otro hallazgo importante fue que la mayoría de artículos encontrados fueron desarrollados en el año 2018, se desconocen las razones en el interés investigativo de este tema durante este año, sin embargo se infiere que esto respondió al aumento en la incidencia de la EII y su reconocimiento, pues hasta años anteriores dicha patología continuaba siendo mal clasificada o subdiagnosticada.

En el año 1992 Roseth y cols. desarrollan el primer método de determinación de CF mediante una técnica de ELISA(43), desde entonces, se ha mejorado y validado extensamente el método y se emplean muestras muy pequeñas de heces (15), Los nuevos métodos expresan la concentración de CPF en microgramos por gramo, a diferencia de los anteriores que lo medían en miligramos por litro. A pesar de estar en uso desde entonces, solo se encuentra literatura que cumpla con los requisitos de validez de precisión diagnóstica desde 2004 pudiendo corresponder a los avances tecnológicos del método diagnóstico y a la divulgación de su uso en la práctica clínica habitual.

El principal diseño epidemiológico utilizado en estudios de precisión diagnóstica son los estudios de tipo prospectivo seguidos por los de cohorte retrospectivo. En un estudio realizado en el 2010 por gastroenterólogos pediatras, mostraron que todos los estudios evaluados tenían un diseño epidemiológico prospectivo e incluyeron pacientes ambulatorios consecutivos con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal (44). En dicha RS se analizó una muestra inferior a la nuestra con la diferencia que incluyeron 6 artículos en adultos y 6 en población pediátrica (44).

La CF es un indicador indirecto del estado de la mucosa intestinal, hasta la fecha varios metaanálisis han demostrado que es útil para discriminar la EII de otras enfermedades principalmente enfermedades orgánicas y predecir la recaída de los pacientes con EII en remisión evaluando la actividad clínica con los diferentes índices (38) también evidenciado en los resultados de esta investigación.

La gammagrafía con leucocitos marcados conocido como WCS es una técnica no invasiva, que no requiere preparación previa por parte del paciente, y cuya única molestia consiste en una venopunción para la extracción de 30-60 ml de sangre (45). Ha demostrado desde hace tiempo ser una herramienta útil tanto en el diagnóstico de los pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal (45). No obstante para nuestra investigación solo logramos encontrar 1 artículo que evidenciara las bondades de dicho método diagnóstico en contraste con su poca accesibilidad por ser costosa y requerir personal altamente capacitado (45)

Mediante esta RS y las que hay hasta la actualidad, se logró confirmar que el nivel de CF está asociada directamente con los índices de actividad clínica y endoscópica de la EII, con una alta sensibilidad y especificidad, permitiéndole ser una herramienta útil en la práctica clínica con beneficios como reducción en procedimientos invasivos, diagnósticos tempranos de recaída y seguimiento en la remisión, pues se trata de una prueba fácil de realizar, no invasiva y de relativo bajo costo, en comparación con la colonoscopia. Sin embargo no se ha realizado consenso para establecer un punto de corte óptimo para identificación de enfermedad orgánica vs funcional, ni para identificar recaída (44, 46, 47). Los datos actuales aún no son concluyentes respecto a un nivel de corte de CF como predictor de actividad clínica o remisión, pues se encontraron valores de corte que varían de 48,5 a 710 mcg/g. (47, 48).

Otra RS realizada en el 2013 mostró que la mayoría de los estudios que evalúan la CF utilizaron mecanismos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) y además gran parte de los fabricantes recomiendan como punto de corte 50 mcg/g (46) aspectos semejantes encontrados en nuestro estudio . La principal prueba de referencia continua siendo la colonoscopia (47).La colonoscopia continúa considerándose el estándar de oro para la evaluación de la inflamación de la mucosa intestinal, sin embargo es un procedimiento

costoso e invasivo, de allí el interés en biomarcadores como la CF que puedan tener un rendimiento comparable a la colonoscopia.

9. CONCLUSIONES

La CF es un marcador sustituto fiable de la actividad endoscópica en la EII, siendo especialmente útil en la predicción de la actividad endoscópica como para ayudar a diferenciación de enfermedad funcional de la orgánica, por lo tanto, tiene el potencial de ser usada como biomarcador de diagnóstico y seguimiento en pacientes con EII, sin desconocer que falta consenso para delimitar un punto de corte y mejorar la aplicabilidad y la precisión diagnóstica. La colonoscopia sigue siendo en todos los estudios el estándar de oro.

La evidencia que hay hasta el momento parte de estudios de diseño prospectivo que en su gran mayoría tiene bajo riesgo de sesgos con baja preocupación de su aplicabilidad, sin embargo es necesario más estudios para desarrollar consensos para la toma de decisiones en el ámbito clínico.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre D, Archila PE, Carrera J, Castaño R, Escobar CM, García Duperly R, et al. Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2012;27:s1-s44.
2. Juliao-Baños F, Puentes F, López R, Saffon MA, Reyes G, Parra V, et al. Caracterización de la enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: resultados de un registro nacional. *Revista de Gastroenterología de México*. 2021;86(2):153-62.
3. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2018;41(8):514-29.
4. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):4014-20.
5. Juliao-Baños F, Arrubla M, Osorio L, Camargo J, Londoño J, Cáceres C, et al. Caracterización y prevalencia de manifestaciones extraintestinales en una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Medellín (Colombia). *Gastroenterología y Hepatología*. 2021;44(6):398-404.
6. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-22.
7. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3):e18-24.
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Central Canadian Province: A Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*. 1999;149(10):916-24.
9. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
10. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(2):304-12.
11. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:556-65.
12. Matson J, Ramamoorthy S, Lopez NE. The Role of Biomarkers in Surgery for Ulcerative Colitis: A Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3362.
13. Rodríguez-Moranta F, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterología y Hepatología*. 2013;36(6):400-6.
14. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020;85(3):246-56.

15. Rodrigo L. Calprotectina fecal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2007;99:683-8.
16. Covarrubias N, Madrid A, B R, G M. Calprotectina fecal: utilidad en el diagnóstico diferencial de enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome intestino irritable en adultos. 2018:166-72.
17. Bonnín Tomàs A, Vila Vidal M, Rosell Camps A. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2007;99:689-93.
18. Jiménez Candel MI, Salvador Pinto T, García Peris M, Crehuá Gaudiza E, Jovaní Casano C, Moreno Ruiz MA, et al. Rendimiento de las pruebas complementarias en el estudio de pacientes con dolor abdominal crónico. *Anales de Pediatría*. 2021;95(1):26-32.
19. Salud Omdl. [Available from: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cicloVida.aspx>.
20. Ferrer Bradley I, Hinojosa del Val J. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. *Medicine*. 2012;11(5):257-65.
21. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019;30(4):262-72.
22. Egea Valenzuela J, Antón Ródenas G, Sánchez Martínez A. Marcadores de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicina Clínica*. 2019;152(8):310-6.
23. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019;30(4):273-82.
24. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
25. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *American Journal of Clinical Pathology*. 2019;153(1):14-29.
26. Cohen E, Krause I. Chapter 39 - Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Autoimmune Diseases. In: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Rose NR, editors. *Infection and Autoimmunity (Second Edition)*. Amsterdam: Academic Press; 2015. p. 671-9.
27. Mizoguchi E, Subramaniam R, Okada T, Mizoguchi A. A Review of Selected IBD Biomarkers: From Animal Models to Bedside. *Diagnostics*. 2021;11(2):207.
28. Azramezani Kopy T, Shahrokh S, Mirzaei A, Amini Kadijani A, Asadzadeh Aghdaei H. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2019;12(3):183-9.
29. López Rosés L, Olivencia Palomar P. Colonoscopia. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2008;100:372-.
30. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Parra-Izquierdo V, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalence of inflammatory bowel disease and related arthritis in Colombia, according to information from the Health and Social Protection Data System. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020;27:3-8.
31. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Manuel Miralles-Tena J. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cirugía Española*. 2006;79(5):267-73.
32. Bravo-Grau S, Cruz Q JP. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Revista chilena de radiología*. 2015;21:158-64.
33. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*.

34. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2018;11:184-6.
35. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urología Colombiana*. 2015;24(1):28-34.
36. Penny F, Whiting AWR, Marie E, Westwood, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(8):529-36.
37. Whiting P, Harbord R, Kleijnen J. No role for quality scores in systematic reviews of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:19.
38. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(8):1407-15.
39. Gisbert JP, McNicholl A. P083 The Diagnostic Accuracy of Faecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis Supplements*. 2008;2(1):30-.
40. Orcajo-Castelán R, Sidonio-Aguayo B, Alcacio-Mendoza JA, López-Díaz GL. Análisis comparativo de pruebas de tamiz para la detección de problemas en el desarrollo diseñadas y validadas en México. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2015;72(6):364-75.
41. Hosseini P, Whincup R, Devan K, Ghanem DA, Fanshawe JB, Saini A, et al. The role of the electroencephalogram (EEG) in determining the aetiology of catatonia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *eClinicalMedicine*. 2023;56.
42. MI E-D. ¿Por qué escribir y por qué en inglés? *Acta ortopédica mexicana*. 2017;31(3):107.
43. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(9):793-8.
44. 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.
45. Verdú Rico J, Juste Ruiz M, Jover R, Muñoz Acosta J, Muñoz J, Martínez Caballero A, et al. La gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}Tc-HMPAO en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Anales de Pediatría*. 2006;64(5):457-63.
46. 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(55):xv-xix, 1-211.
47. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):299-306.
48. Boube M, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Fumery M, Pariente B, et al. Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2020;52(7):740-4.