



**TESIS DOCTORAL**

**CALPROTECTINA FECAL COMO PREDICTOR DE  
RECIDIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL EN REMISIÓN A  
TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS**

**Rocío Ferreiro Iglesias**

**Departamento de Medicina**

**Facultad de Medicina**

**Santiago de Compostela, 2017**





**TESIS DOCTORAL**

**CALPROTECTINA FECAL COMO PREDICTOR DE  
RECIDIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL EN REMISIÓN A  
TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS**

Fdo. ....

**Rocío Ferreiro Iglesias**

**Departamento de Medicina**

**Facultad de Medicina**

**Santiago de Compostela, 2017**



Don J. Enrique Domínguez Muñoz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe de Servicio del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Don Manuel Barreiro de Acosta, Facultativo Especialista de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Como Directores de la Tesis titulada “*Calprotectina fecal como predictor de recidiva en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en remisión a tratamiento con biológicos*” presentado por Dña. ROCÍO FERREIRO IGLESIAS, para optar al grado de Doctor.

Autorizan su presentación de la Tesis indicada, considerando que reúne los requisitos exigidos en el artículo 34 del reglamento de Estudios de Doctorado y que como directores de la misma no incurre en las causas de abstención establecidas en la ley 30/1992.

Declaran que la Tesis indicada es idónea para ser presentada, de acuerdo al artículo 41 del reglamento de Estudios de Doctorado, por la modalidad de ARTÍCULOS, en los que el doctorando participó y su contribución fue decisiva para llevar a cabo este trabajo.

Y que está en conocimiento de los coautores, tanto doctores como no doctores, participantes en los artículos, que ninguno de los trabajos reunidos en esta tesis serán presentados por ninguno de ellos en otra tesis doctoral, lo que firmo bajo mi responsabilidad.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

**Prof. J. Enrique Domínguez Muñoz**

**Dr. Manuel Barreiro de Acosta**



A mi madre, Ana María Iglesias García





## **AGRADECIMIENTOS**

A mi madre, la mejor de la película

A mi padre, ejemplo de trabajo constante

A mi familia, en lo bueno y en lo malo siempre presente

A Carmen, Cris y Sasi, como hermanas

A Manu, mi mentor y amigo, sin él no estaría hoy aquí

A Aurelio, un visionario

A Enrique, por su mirada crítica y su confianza

A Laura, Coté y Mari, por su inestimable ayuda

A Marthuki y Julio, por mostrarme el camino

A todos los adjuntos, residentes y personal del servicio que tanto me han apoyado

A Julià Panés y Elena Ricart, por hacerme sentir parte de su equipo

A mis amigos, por su inmensa paciencia y comprensión

A mis pacientes, siempre tan colaboradores

A Javi, mi “guapito”, me complementas



## ABREVIATURAS

ABC =	área bajo la curva
ADA=	adalimumab
CF =	calprotectina fecal
CU =	colitis ulcerosa
E=	especificidad
EC =	enfermedad de Crohn
EII =	enfermedad inflamatoria intestinal
ELISA =	inmunoabsorción ligada a enzimas
IC=	intervalo de confianza
IFX=	infliximab
LR+=	likelihood ratio positivo
OR=	odds ratio
PCR=	proteína C reactiva
S=	sensibilidad
TNF =	factor de necrosis tumoral
VPN=	valor predictivo negativo
VPP=	valor predictivo positivo
VSG=	velocidad de sedimentación globular



## **APOYO FINANCIERO**

Para llevar a cabo la determinación de calprotectina se contó con la colaboración de Abbott Laboratories, S. A. con C.I.F. nº A-08099681 y domicilio social en Madrid, quién proporcionó la máquina de determinación de calprotectina Modelo Quantum Blue y 600 test de determinación de calprotectina al Centro Hospitalario.





# ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN .....	19
2. PUBLICACIONES .....	21
3. ABSTRACTS EN LOS CONGRESOS .....	23
4. TESIS DOCTORAL.....	27
4.1. RESUMEN.....	29
4.2. INTRODUCCIÓN .....	33
4.3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	39
4.4. MÉTODOS .....	43
4.5. RESULTADOS.....	53
4.6. DISCUSIÓN .....	61
4.7. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	69
4.8. CONCLUSIONES .....	73
4.9. BIBLIOGRAFÍA.....	77
4.10. ARTÍCULOS ORIGINALES .....	95
4.11. ANEXOS.....	115
ANEXO I. Aceptación del protocolo por el comité de ética de Galicia.....	117
ANEXO II. Apoyo financiero de Abbott laboratories.....	119
ANEXO III. Premio en el European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).....	121



## Índice de Tablas:

<b>Tabla 1.</b> Breve resumen de las características más importantes de los artículos.....	45
<b>Tabla 2.</b> Índice de Mayo parcial usado para evaluar la actividad clínica en pacientes con Colitis Ulcerosa.....	47
<b>Tabla 3.</b> Harvey Bradshaw índice, usado para evaluar la actividad clínica de pacientes con enfermedad de Crohn.....	48
<b>Tabla 4.</b> Eficacia de la calprotectina fecal como predictor de recidiva en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica.....	59

## Índice de Figuras:

<b>Figura 1.</b> Resultados posibles en la pruebas para cuantificación de calprotectina fecal.....	50
<b>Figura 2.</b> Diagrama de cajas que representa los diferentes valores de calprotectina fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión y en recidiva clínica a tratamiento con infliximab. Artículo I.....	55
<b>Figura 3.</b> Diagrama de cajas que representa los valores de calprotectina fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión y en recidiva clínica a tratamiento con adalimumab diferenciando entre afectación ileal e ileo-colónica o colónica. Artículo II.....	56
<b>Figura 4.</b> Diagrama de cajas que representa los valores de calprotectina fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión y en recidiva a tratamiento diferenciando entre afectación ileal e ileo-colónica o colónica. Artículo III.....	57
<b>Figura 5.</b> Curva ROC de los niveles de calprotectina fecal para predecir recidiva en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión a tratamiento con biológicos. Artículo III.....	58



## 1. PRESENTACIÓN

Los trabajos que han dado lugar a mi tesis doctoral se han realizado en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Nuestra unidad de EII realiza asistencia a más de 1500 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). Los tres estudios de mi tesis se realizaron (artículos originales <sup>1-3</sup>) en un periodo que abarca desde junio 2012 hasta junio 2016. El principal objetivo de estos estudios fue analizar el papel de la calprotectina fecal (CF) como predictor de recidiva en pacientes con EII en remisión a tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral (TNF).

Cada estudio ha sido presentado en múltiples congresos nacionales e internacionales como detallaremos.



## 2. PUBLICACIONES

La presente tesis doctoral incluye las siguientes tres publicaciones como artículos originales en revistas internacionales:

**Artículo I.** Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy.

J Clin Gastroenterol 2016; 50: 147-51.

**Artículo II.** Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohn's disease patients on maintenance treatment with adalimumab.

Scand J of Gastroenterol 2016; 51: 442-7.

**Artículo III.** Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy a prospective longitudinal cohort.

J Clin Gastroenterol 2016 [epub ahead of print].



### 3. ABSTRACTS EN LOS CONGRESOS

#### 2013

- 1.- Valor de la calprotectina fecal como predictor de recidiva en pacientes con EII en remisión a tratamiento con infliximab.  
Rev Esp Enferm Dig 2013; 105 (Supl I): 15-16.
- 2.- Use of faecal calprotectin as predictor of relapse in patients under maintenance treatment with infliximab.  
JCC 2013; 7 (1): S52-53.  
Premio a la mejor Comunicación Poster.
- 3.- Use of faecal calprotectin as predictor of relapse in patients under maintenance treatment with infliximab.  
UEG Journal 2013; 1 (Supl I): A364.

#### 2014

- 4.- Utilidad del test rápido de calprotectina como predictor de recidiva en pacientes con enfermedad de Crohn bajo tratamiento de mantenimiento con adalimumab. SEPD 2014 Rev Esp Enferm Dig 2014; 106 (Supl. I): 39-40.

- 5.- Usefulness of a rapid test for fecal calprotectin as predictor of relapse in Crohn's disease patients under maintenance treatment with adalimumab.  
Gastroenterology 2014; 146; S-61.  
Comunicación oral en la Digestive Disease Week.
- 6.- Usefulness of a rapid test for fecal calprotectin as predictor of relapse in Crohn's disease patients under maintenance treatment with adalimumab.  
JCC 2014; 8 (Supl I): S-107.

## 2016

- 7.- Usefulness of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance treatment with anti-TNF therapy.  
JCC 2016; 10 (Supl I): S-147.
- 8.- Usefulness of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance treatment with anti-TNF therapy: a prospective longitudinal cohort study.  
Gastroenterology 2016; 150 (Supl I): S420.
- 9.- Correlación fecal entre calprotectina fecal y marcadores bioquímicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a tratamiento con anti-TNF.  
Rev Esp Enf Dig 2016; 108 (Supl I): S172

- 10.-** Utilidad de determinaciones consecutivas de calprotectina fecal como predictor de recidiva en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a tratamiento con anti-TNF: estudio prospectivo, longitudinal, de cohortes.

Rev Esp Enferm Dig 2016; 108 (Supl I): S191.

- 11.-** Usefulness of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance treatment with anti-TNF drugs.

UEGJournal 2016; 4: A622-23.





## **4. TESIS DOCTORAL.**

**CALPROTECTINA FECAL COMO PREDICTOR DE  
RECIDIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL EN REMISIÓN A  
TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS**





## 4.1. RESUMEN

---





**Introducción:** La existencia de marcadores no invasivos que puedan predecir recidiva en pacientes con EII nos permitiría monitorizar a los pacientes para poder anticiparnos al brote o realizar cambios precoces en el tratamiento. La monitorización es especialmente importante en pacientes a tratamiento con fármacos biológicos dado que suelen presentar un curso más agresivo de la enfermedad y un mayor número de complicaciones. La CF es un buen marcador de inflamación intestinal, se puede medir de forma sencilla y sin necesidad de técnicas invasivas.

**Objetivos:** a) Analizar el papel de la CF como predictor de recidiva y remisión clínica en pacientes en remisión con EII a tratamiento con fármacos biológicos. b) Analizar el mejor punto de corte para predecir recidiva y remisión clínica. c) Evaluar el papel de las mediciones consecutivas de CF en la monitorización clínica de los pacientes con EII en remisión.

**Participantes y métodos:** Estudio prospectivo y observacional con inclusión de forma consecutiva de pacientes con EII, tanto EC como CU, en remisión clínica durante al menos 6 meses a tratamiento con infliximab (IFX) o adalimumab (ADA) a dosis estable pertenecientes a la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario de Santiago. Se midió la CF con un test rápido cuantitativo, Quantum Blue®. Recidiva se definió como un Harvey Bradshaw score >4 en pacientes con enfermedad de Crohn y un Mayo parcial score >2 en pacientes con colitis ulcerosa.

**Resultados:** En pacientes con EII en remisión clínica los niveles de CF < 130-150 µg/g son predictores de remisión, con un valor predictivo negativo que puede llegar a alcanzar el 100% y, sin embargo, niveles de CF > 300 µg/g permiten predecir recidiva durante los siguientes 4 meses con una probabilidad

del 78,3% [likelihood ratio + (LR +) 10.8). Dos determinaciones seriadas de FC > 300  $\mu\text{g/g}$  incrementan la probabilidad de brote al 85,7% (LR + 13).

**Conclusión:** La CF es un buen predictor de recidiva y remisión clínica en pacientes con EII en remisión a tratamiento con IFX o ADA. Niveles de CF < 150  $\mu\text{g/g}$  son un buen predictor de remisión clínica. Niveles de CF > 300  $\mu\text{g/g}$  son un buen predictor de recidiva clínica. Las mediciones consecutivas de CF son especialmente recomendables en el rango entre 150-300  $\mu\text{g/g}$ .



## **4.2. INTRODUCCIÓN**

---





La EII es un término que engloba una amplia variedad de trastornos inflamatorios del intestino, pero habitualmente utilizamos esta denominación para referirnos a dos de sus principales entidades, la CU y la EC. En la presente tesis, por tanto, nos referiremos al conjunto de estas dos entidades, CU y EC, como EII (4-5).

La EII se caracteriza por ser un trastorno crónico que presenta actividad inflamatoria en la mucosa del tracto digestivo. La EII cursa de forma intermitente, alternando períodos de brote con otros de remisión. La existencia de actividad inflamatoria determina la aparición de los síntomas y el desarrollo de complicaciones. Por este motivo, la identificación de actividad inflamatoria puede resultar de gran relevancia en la práctica clínica. En el momento actual disponemos de diferentes métodos para la evaluación de la actividad inflamatoria: índices clínicos, índices endoscópicos y marcadores biológicos (6-11).

La valoración mediante índices clínicos siempre se correlaciona con la existencia de actividad inflamatoria y puede presentar baja especificidad, especialmente en la EC, y baja sensibilidad, especialmente en caso de brotes leve-moderados (12-13).

La valoración mediante índices endoscópicos constituye en la actualidad el patrón oro. Sin embargo, la endoscopia es una prueba costosa, invasiva, no exenta de complicaciones que requiere una preparación no bien tolerada por el paciente, personal entrenado, y, en la mayoría de las ocasiones, de sedación-analgésia (14-15).

Por último, disponemos de marcadores biológicos que se consideran más específicos que los índices clínicos y más económicos y mejor tolerados que los

índices endoscópicos. En la práctica habitual se utilizan fundamentalmente marcadores sanguíneos. Dentro de los marcadores sanguíneos, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) han sido clásicamente los dos más empleados en EII. La PCR es un marcador poco específico ya que puede alterarse por procesos inflamatorios de cualquier origen y puede permanecer dentro del rango de normalidad aún en presencia de brote. La VSG es menos sensible y específica que la PCR por lo que su uso suele ser más limitado (16-20).

La ventaja de la determinación de marcadores en heces es que son más específicos que los marcadores plasmáticos ya que no se elevan en procesos extradigestivos y, por tanto, estos marcadores podrían ser más eficaces que los marcadores plasmáticos e incluso reducir la necesidad de colonoscopias, lo que mejoraría el coste-efectividad. La calprotectina es una proteína que se une al calcio y al zinc y se encuentra en plasma, en algunos fluidos corporales y en la mucosa con actividad inflamatoria. Constituye el 60% de las proteínas del citosol de los polimorfonucleares y en menor medida en monocitos y macrófagos activados. En presencia de actividad inflamatoria en la mucosa intestinal se observa exudación de estas células hacia la luz intestinal y, por tanto, la presencia de esta proteína en heces es directamente proporcional a la migración de neutrófilos hacia la luz del tracto gastrointestinal. Otra de sus ventajas es que aparece en fases tempranas de inflamación intestinal, previamente a la aparición de la clínica, cuando las alteraciones pueden ser sólo histológicas (21-23).

La calprotectina ha demostrado ser un marcador muy sensible de patología orgánica intestinal, de forma que se encuentra elevada en distintos procesos como neoplasias, infecciones y consumo de anti-inflamatorios no esteroideos, mientras que no se altera en trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable (23-27). Además, en pacientes con EII, la CF no sólo puede

ser útil en la diferenciación de pacientes con EII activa y en remisión, sino que diversos estudios demuestran que la CF aumenta en relación al grado de actividad inflamatoria evaluada mediante índices clínicos y, menos frecuentemente, endoscópicos (28-35).

La calprotectina posee una excelente estabilidad en heces por su resistencia a la degradación por parte de las bacterias del colon y su cuantificación es posible mediante técnicas de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) con sólo una escasa muestra de heces. Inicialmente en la mayoría de los estudios de EII se había utilizado el ELISA como método de medición de CF. En los últimos años se han desarrollado y validado los llamados kits de determinación rápida de CF, los cuales se basan en técnicas de inmunocromatografía. Estos kits presentan claras ventajas sobre la determinación convencional de CF dado que no precisan personal de laboratorio, son de fácil realización, tienen una excelente correlación con los niveles de CF determinados por ELISA convencional, son más baratos y se realiza su determinación de forma individual. Diferentes estudios han ya demostrado la buena correlación entre el ELISA y los test rápidos (36-40). Por otro lado, tanto el ELISA como los test rápidos pueden usar anticuerpos monoclonales o policlonales, mostrando mayor sensibilidad y especificidad los monoclonales (41-42).

Aunque existen diferentes teorías, la etiopatogenia de la enfermedad continua siendo desconocida, pudiendo influir factores genéticos, ambientales e inmunológicos (43-48), lo que ha dado lugar a la realización de múltiples estudios de fármacos que bloquean la cascada inflamatoria o potencian mecanismos anti-inflamatorios. La aparición de los fármacos biológicos, principalmente del anti-TNF como el IFX y ADA, ha modificado la forma de tratar a los pacientes y ha permitido un mejor control de la enfermedad (49-59).

Hasta el momento, disponemos cada vez mayor evidencia de la capacidad de la CF de predecir actividad inflamatoria en la EII e incluso respuesta al tratamiento. Sin embargo, existen todavía varios aspectos que afectan a la utilidad de la CF en la práctica clínica que deben ser clarificados.

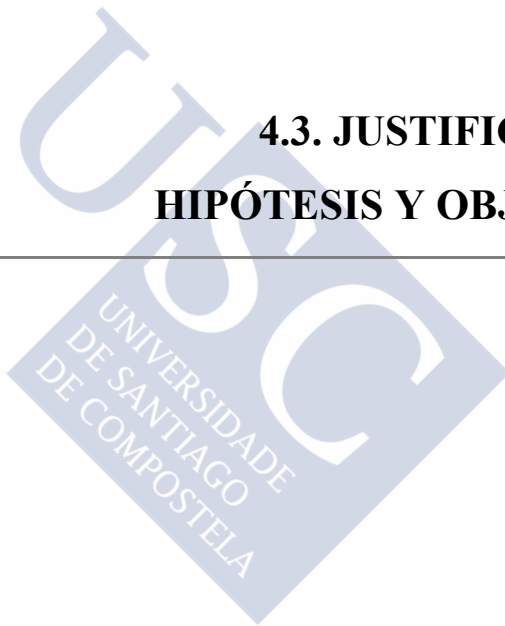
En primer lugar, pocos estudios han evaluado la utilidad de la CF en la predicción de recidiva en pacientes con EII en remisión con tratamiento de mantenimiento con fármacos biológicos (60-62). Los pacientes a tratamiento con biológico son habitualmente aquellos que han tenido un curso más agresivo de su enfermedad y/o han desarrollado más complicaciones, por tanto, la monitorización y optimización del tratamiento es muy relevante en este contexto clínico.

Otro aspecto del cual disponemos de poca evidencia es sobre cuál es el mejor punto de corte que defina actividad y/o remisión clínica y el intervalo más adecuado entre mediciones de CF. Y, por último, existe también incertidumbre acerca de la evolución clínica en aquellos pacientes en remisión clínica con niveles altos de CF y, por tanto, se desconoce cuál es la mejor actitud ante estas situaciones clínicas.

En resumen, los estudios disponibles demuestran que la determinación de marcadores fecales constituyen un método útil para la cuantificación de riesgo de recidiva en pacientes con EII asintomáticos. Sin embargo, la mayoría de ellos no han incluido pacientes a tratamiento con biológico como terapia de mantenimiento, los resultados en cuanto al mejor punto de corte de la concentración de CF para establecer alto o bajo riesgo han sido muy dispares y existe poca evidencia sobre la utilidad de la determinaciones consecutivas de CF.

### **4.3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---





La remisión clínica de los pacientes es un objetivo fundamental en la práctica clínica y en los últimos años han aparecido nuevos biomarcadores como la CF con mejor capacidad predictora de brote que la PCR o la VSG y menos invasiva y más barata que la colonoscopia. Los pacientes a tratamiento con anti- TNF son, en general, pacientes que han tenido una evolución tórpida de su enfermedad, que no han respondido a pesar de un tratamiento completo y adecuado con corticosteroides y/o inmunosupresores (o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a los mismos) o que presentan factores de riesgo de curso grave y, por tanto, en este tipo de pacientes la monitorización es primordial. La CF ha demostrado su utilidad como predictor de recidiva y, sin embargo, pocos son los estudios que han incluido pacientes a tratamiento con anti-TNF y que han realizado mediciones consecutivas.

### **Hipótesis**

- a) La CF es un buen predictor de recidiva y remisión clínica en pacientes con EII en remisión clínica a tratamiento con IFX o ADA.
- b) El punto de corte para predecir recidiva y remisión clínica en pacientes con EII puede variar dependiendo de las características basales del paciente.
- c) Mediciones consecutivas de CF son más útiles para predecir de recidiva en pacientes con EII, tanto EC como CU, en remisión que una determinación aislada

### **Objetivos:**

- a) Analizar el papel de la CF como predictor de recidiva y remisión en pacientes en remisión con EII a tratamiento de mantenimiento con IFX y ADA.

- b) Analizar el mejor punto de corte para predecir recidiva y remisión clínica en los diferentes tipos de EII en pacientes a tratamiento con biológico.
- c) Evaluar el papel de las mediciones consecutivas de CF en la monitorización clínica de los pacientes con EII en remisión, tanto en EC como en CU.



## 4.4. MÉTODOS

---





Se realizaron tres estudios prospectivos incluyendo pacientes adultos con EII tanto EC como CU en remisión clínica durante al menos 6 meses a tratamiento de mantenimiento con biológicos a dosis estable [IFX (Remicade®) 5 mg/kg cada 8 semanas o ADA (Humira®)] 40 mg sc cada 2 semanas) pertenecientes a la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario de Santiago (Galicia). El diagnóstico de EC o CU se realizó según la definición de Lennard- Jones (63), que incluye cuatro grupos de criterios diagnósticos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatómo-patológicos. Se excluyeron pacientes sin remisión clínica, los que presentaban intensificación del tratamiento con anti-TNF, los que presentaban enfermedades graves cardio-respiratorias, neurológicas, hematológicas, hepáticas, renales o psiquiátricas o aquellos con consumo de AINES o antibióticos en los 6 meses previos a la inclusión.

**Tabla 1.** Breve resumen de las características más importantes de los artículos.

	Artículo I	Artículo II	Artículo III
<b>Nº de pacientes evaluados</b>	53	30	106
<b>Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal</b>	Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn	Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
<b>Tratamiento</b>	IFX	ADA	IFX y ADA

Se recogieron los siguientes datos de cada paciente:

1. Datos socio-demográficos
  - Edad
  - Edad al diagnóstico
  - Sexo
  - Hábito tabáquico
  - Tipo de EII
  - Duración de la enfermedad
  - Cirugías previas
  - Fármacos
  - Manifestaciones extraintestinales
  - Extensión y patrón de la enfermedad
2. Pruebas de laboratorio (en el artículo II y III)
  - VSG: cuyos valores de referencia son inferiores a 20 mm
  - PCR: cuyos valores de referencia son inferiores a 0,8 mg/dL

## ÍNDICES CLÍNICOS

En los pacientes con CU la actividad clínica se midió mediante el índice de Mayo parcial. Es un índice de actividad que incluye parámetros clínicos y que ha sido utilizado en múltiples ensayos clínicos. Se considera remisión un Mayo < 2 puntos (64).

**Tabla 2.** Índice de Mayo parcial usado para evaluar la actividad clínica en pacientes con Colitis Ulcerosa.

Variable	Puntuación
<b>Frecuencia defecatoria</b>	
Normal	0
1-2 deposiciones/día más de lo habitual	1
3-4 deposiciones/día más de lo habitual	2
>4 deposiciones/día más de lo habitual	3
<b>Sangrado rectal</b>	
Ninguno	0
Hilos de hemo en las heces	1
Sangrado evidente	2
Sangrado excesivo	3
<b>Evaluación clínica global</b>	
Normal	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3

En los pacientes con EC la actividad clínica se midió mediante el índice de Harvey-Bradshaw. El índice de Harvey Bradshaw presenta una correlación positiva con el CDAI. Su principal ventaja es que sólo contiene parámetros clínicos, por lo que es más fácil de usar. Se considera remisión un Harvey Bradshaw < 5 puntos (65).

**Tabla 3.** Harvey Bradshaw índice, usado para evaluar la actividad clínica de pacientes con enfermedad de Crohn.

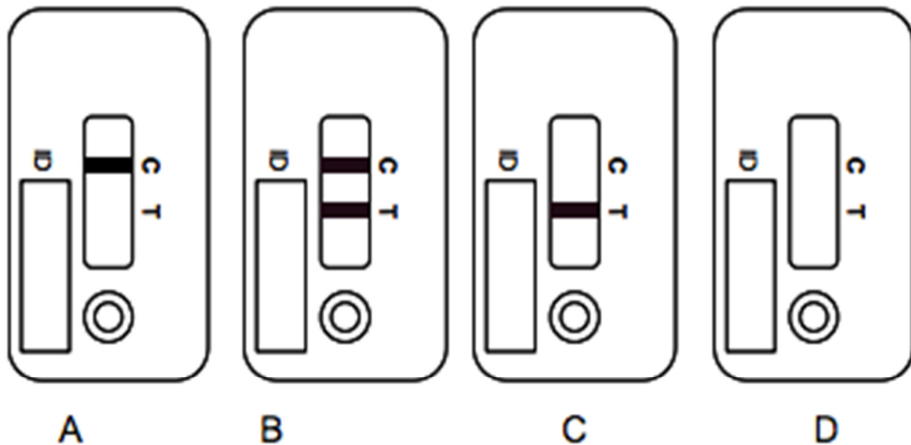
Variable	Puntos
<b>1-Estado general</b>	
Muy bueno	0
Regular	1
Malo	2
Muy malo	3
Malísimo	4
<b>2- Dolor abdominal</b>	
No	0
Ligero	1
Moderado	2
Intenso	3
<b>3-Número de deposiciones líquidas/día</b>	
<b>4- Masa abdominal</b>	
No	0
Dudosa	1
Definida	2
Definida y dolorosa	3
<b>5- Complicaciones</b>	
Artralgia	1
Uveitis	1
Eritema nodoso	1
Aftas	1
Pioderma gangrenoso	1
Fisura anal	1
Otras fístulas	1
Abscesos	1

## MEDICIÓN DE CALPROTECTINA

Para la medición de la CF se utilizó un test rápido cuantitativo monoclonal, el BÜHLMANN Quantum Blue®. Los pacientes recogían las muestras de heces en las 24 horas previas a la inyección de ADA o la infusión de IFX. Uno de los investigadores avisaba telefónicamente a los pacientes la semana anterior para recordarles que aportasen la muestra de heces. El responsable del tratamiento de las heces no conocía los datos clínicos en el momento de la cuantificación. Se introducía la punta dosificadora con las ranuras de un kit BÜHLMANN Smart-Prep (Bühlmann AG Laboratorios, Schönenbuch, Suiza) dentro de la muestra de heces hasta saturar completamente las ranuras (66). Posteriormente se introducía la misma en un dispositivo específico (Roche Diagnostics, West Sussex, Reino Unido), se agitaba en un vórtex durante 1 minuto, se diluía 1:16 con un tampón de extracción, se agitaba en un vórtex de nuevo y finalmente se centrifugaba durante 5 minutos a 3000 g. El extracto diluido (60 µl) se transfería a un casete de prueba recubierto con un anticuerpo anti-calprotectina monoclonal. Un segundo anticuerpo anti-calprotectina monoclonal conjugado con oro coloidal se liberaba en el casete de prueba mediante la adición del extracto diluido. El análisis permitía la determinación selectiva del antígeno calprotectina mediante inmunoanálisis tipo sándwich. Después de la incubación durante 12 minutos a temperatura ambiente, el resultado se leía utilizando un lector de BÜHLMANN Quantum Blue®. Para la obtención de un resultado válido de la prueba, la línea de control (C) debía ser visible en cualquier caso (véase figura 1). Si la línea del test (T) no era detectable después de la incubación, no había cantidades detectables de calprotectina presentes en la muestra de heces. Como el lector permitía la evaluación cuantitativa de las líneas de control (C) y de test (T), se realizaba una validación adicional de la validez de la línea control (C). El rango menor de Quantum Blue® se desarrolló

para cubrir un rango de niveles de calprotectina de 30 a 300  $\mu\text{g/g}$  y el rango superior para cubrir un rango de niveles de calprotectina, de 100 a 1800  $\mu\text{g/g}$ .

**Figura 1.** Resultados posibles en la pruebas para cuantificación de calprotectina fecal.



**Figura A.** Si la línea de test (T) no es detectable después de 15 minutos de incubación significa que no hay cantidades detectables de calprotectina presentes en las heces.

**Figura B.** Si la línea de test (T) es detectable después de 15 minutos de incubación, la cantidad de calprotectina presente en la muestra de heces se calcula mediante el lector de Quantum Blue®.

**Figura C.** Si sólo la línea de test (T) es detectable después de 15 minutos de tiempo de incubación, el resultado de la prueba no es válido y el análisis debe repetirse de nuevo con un cartucho de prueba nuevo.

**Figura D.** Si ni la línea de control (C) ni la línea de test (T) se detecta después de 15 minutos, el resultado de la prueba no es válido y el análisis debe repetirse de nuevo.

El coeficiente de variación intra-ensayo es bajo utilizando el mismo método de determinación, habitualmente inferior al 5% (67-69). Sin embargo, los estudios que comparan los diferentes tipos de test de medición demuestran gran

sensibilidad para predecir brote, pero con importantes diferencias en la especificidad, por lo que lo recomendado es utilizar siempre el mismo método de cuantificación (70-72).

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas especificadas en la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia, código de registro: 2012/431.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango dependiendo de si siguen o no una distribución normal según el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables continuas se compararon con pruebas paramétricas (t student) o no paramétricas (U- Mann Whitney) en función de si la distribución de la variable era normal.

Se evaluó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, LR + y LR - de los biomarcadores. En rendimiento global de la CF en el diagnóstico de actividad clínica se calculó mediante el área bajo la curva (ABC) ROC. Para verificar la utilidad de la CF en comparación con el resto de las variables utilizadas se realizó un análisis de regresión logística univariado de todas las variables estudiadas y posteriormente, un análisis multivariante que incluía sólo las variables predictoras previas. Se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

El análisis estadístico se llevó a cabo usando la versión 19.0 del programa estadístico SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL).



## **4.5. RESULTADOS**

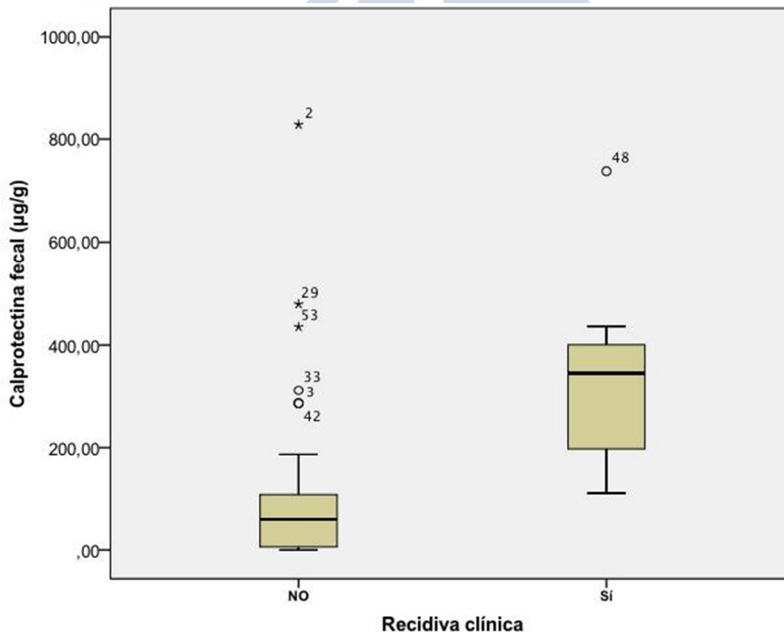
---





En la cohorte de 53 pacientes con EII a tratamiento con IFX, los niveles basales de CF fueron significativamente más altos en los pacientes que presentaron un brote (mediana: 346  $\mu\text{g/g}$ ) en comparación con los que se mantenían en remisión (mediana: 60  $\mu\text{g/g}$ ;  $p < 0,005$ ). En los pacientes con EC el mejor punto de corte de la CF para predecir recidiva fue de 160  $\mu\text{g/g}$  con un ABC de 0,890 y en los pacientes con CU el mejor punto de corte fue de 200  $\mu\text{g/g}$  con un ABC de 0,859.

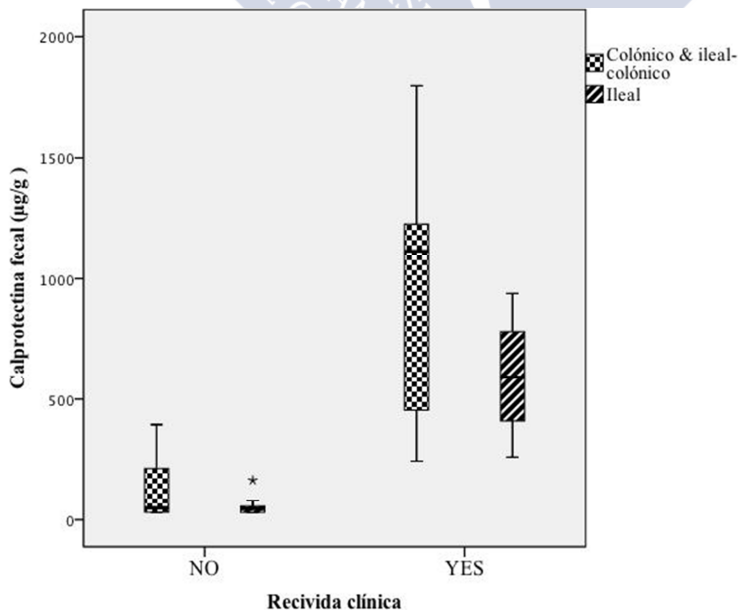
**Figura 2.** Diagrama de cajas que representa los diferentes valores de calprotectina fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión y en recidiva clínica a tratamiento con infliximab. Artículo I.



En la cohorte de 30 pacientes con EC a tratamiento con ADA, los paciente en brote tuvieron niveles basales de CF más elevados (mediana: 625  $\mu\text{g/g}$ ) que los pacientes que continuaron en remisión (mediana: 45  $\mu\text{g/g}$ ,  $p < 0,005$ ). El mejor punto de corte de la CF para predecir recidiva fue 204  $\mu\text{g/g}$  con un ABC de 0,968. Entre los pacientes con enfermedad ileal, la mediana de los niveles de CF fue significativamente superior en aquellos que presentaron brote en comparación con los que se mantenían en remisión ( $p < 0,05$ ). En el análisis univariante la CF, la PCR y la VSG se correlacionaron significativamente con la presencia de actividad clínica ( $p < 0,05$ ).

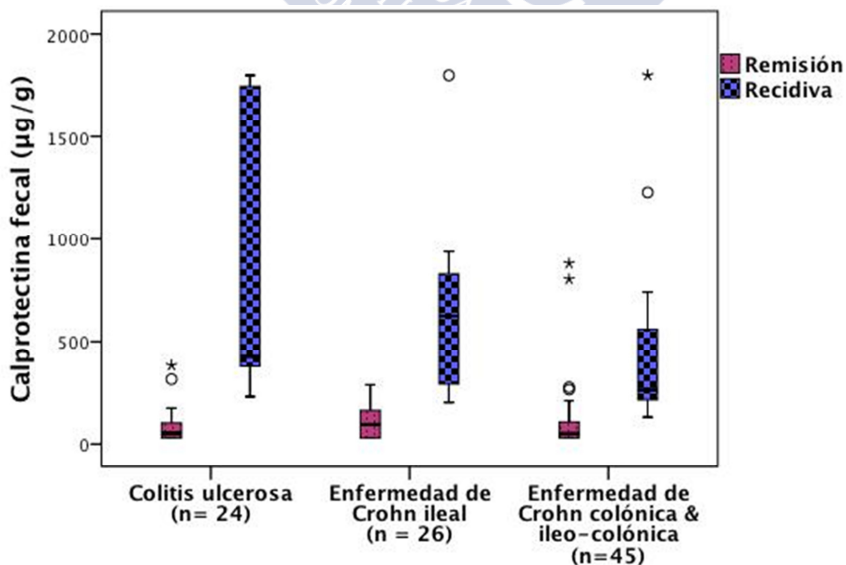
En ambos estudios, al realizar el análisis multivariante, la CF fue el único factor independiente predictor de brote.

**Figura 3.** Diagrama de cajas que representa los valores de calprotectina fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión y en recidiva clínica a tratamiento con adalimumab diferenciando entre afectación ileal e ileo-colónica o colónica. Artículo II.



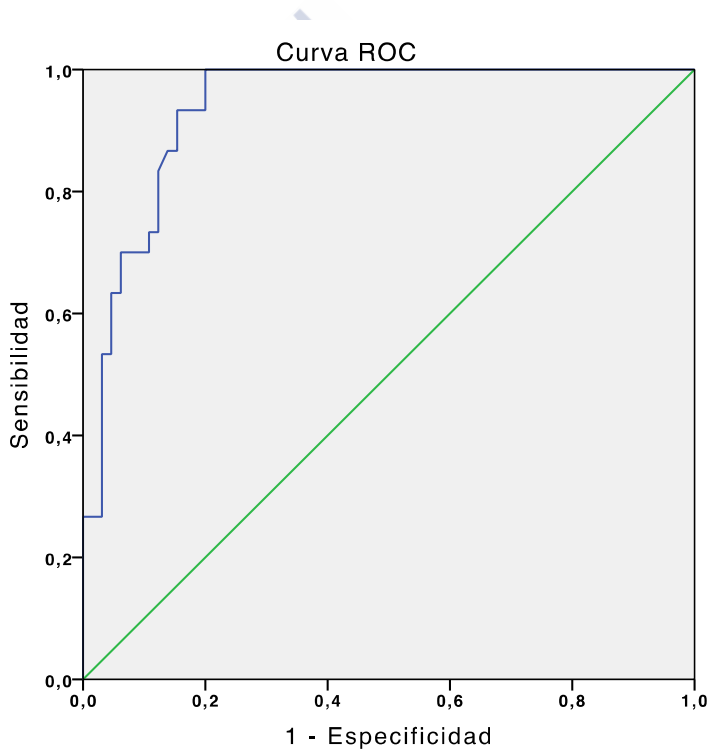
En el estudio a largo plazo de una cohorte final de 95 pacientes en remisión clínica a tratamiento con biológicos, con determinaciones consecutivas de CF cada cuatro meses durante un año, se observó nuevamente que los niveles de CF fueron significativamente más altos en paciente en brote que en aquellos en remisión. La CF fue un buen predictor de recidiva en los cuatro meses posteriores a su determinación, pero su capacidad predictora disminuía a lo largo del tiempo. Nuestro grupo observó que en pacientes con EII en remisión clínica los niveles de CF < 130 µg/g son predictores de remisión, con un VPN del 100% y, sin embargo, niveles de CF >300 µg/g permiten predecir recidiva durante los siguientes 4 meses con una probabilidad del 78,3% (LR + 10.8). Dos determinaciones seriadas de FC > 300 µg/g incrementan la probabilidad de brote al 85,7% (LR + 13).

**Figura 4.** Diagrama de cajas que representa los valores de calprotectina fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión y en recidiva a tratamiento diferenciando entre afectación ileal e ileo-colónica o colónica. Artículo III.



En cuanto a la correlación entre actividad clínica y el resto de las variables, observamos que la presencia de brote se relaciona con mayores niveles de CF, PCR y VSG (Tabla 4). Sin embargo, en el análisis multivariante, la CF es el único factor independiente predictor de brote.

**Figura 5.** Curva ROC de los niveles de calprotectina fecal para predecir recidiva en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión a tratamiento con biológicos. Artículo III.



**Tabla 4.** Eficacia de la calprotectina fecal como predictor de recidiva en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica.

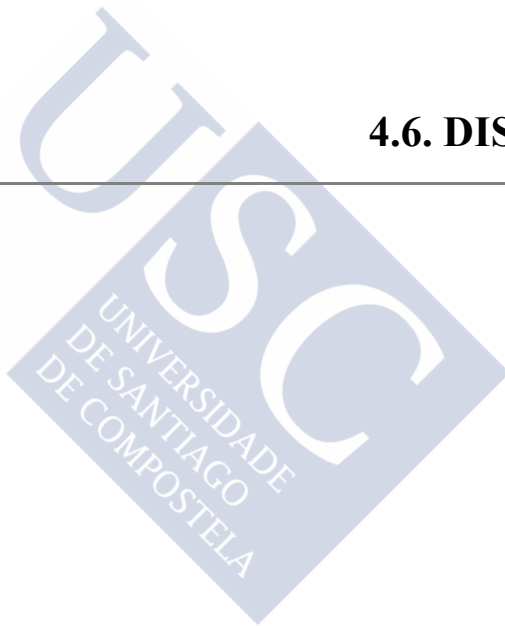
	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP	VPN	LR +
<b>Calprotectina</b>					
<130	100 (88,65-100)	80 (68,7-87,9)	70,2	100	5
130-300	36,6 (26,9-46,3)	84,6 (77,3-91,9)	52,4	74,3	2,4
> 300	66,7 (57,2-76,2)	93,8 (88,9-98,6)	78,3	89,4	10,8
<b>PCR</b>					
>0,8	58,2 (40,6-75,8)	1,4 (72,6-90,1)	63,3	84,5	3,12
<b>VSG</b>					
> 20	51,7 (41,7-61,7)	78,5 (70,2-86,8)	44,5	83	2,4

PCR = proteína C reactiva; VSG =velocidad de sedimentación globular; S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; IC= intervalo de confianza; LR+= likelihood ratio positivo.



## 4.6. DISCUSIÓN

---





Esta tesis doctoral está centrada en la eficacia y utilidad de la CF como predictor de recidiva en pacientes en remisión a tratamiento con biológicos. A lo largo de nuestro proyecto de investigación hemos conseguido, en primer lugar, demostrar que la CF es un método no invasivo capaz de predecir brote en pacientes con EC y CU a tratamiento con IFX o ADA y, además, que las determinaciones consecutivas de CF son útiles, estableciendo diferentes intervalos dependiendo de los niveles basales de CF.

Se han realizado dos estudios prospectivos en pacientes con EII en remisión clínica a tratamiento con IFX(1) y ADA(2). En ambos estudios se ha objetivado que la CF, medida mediante un test rápido cuantitativo, es un buen predictor de recidiva. Posteriormente, se ha realizado un estudio de cohorte con un periodo de seguimiento de un año donde se incluyeron el mismo tipo de pacientes y se realizaron determinaciones consecutivas de CF cada cuatro meses, observando que dos determinaciones consecutivas aumentan la eficacia diagnóstica de la CF (3).

La CF ha sido empleada para predecir respuesta tras tratamiento de inducción de la remisión en pacientes con EII a tratamiento con biológicos (73-75). La normalización de la CF tras el tratamiento con IFX o ADA es un buen predictor de respuesta clínica (73). El descenso de los niveles de CF tras la inducción con IFX se ha correlacionado con remisión (74); en contraposición, un incremento de los niveles de CF en pacientes no respondedores a glucocorticoides ni IFX se correlaciona con un incremento del riesgo de colectomía (75). Sin embargo, pocos son los estudios disponibles que han utilizado la CF para predecir recidiva en pacientes en remisión a tratamiento con anti-TNF (61-62). En pacientes con CU en remisión a tratamiento con IFX mediciones consecutivas

de CF incrementan la capacidad predictora de brote con respecto a una determinación aislada (61). La CF es una de las herramientas que nos permite optimizar la gestión y la toma de decisiones en pacientes ambulatorios con EII a tratamiento con IFX (62).

Esta tesis doctoral refuerza la idea de que la CF es un buen biomarcador predictor de brote no sólo en pacientes con CU sino también en pacientes con EC a tratamiento con los dos biológicos más empleados en EII, IFX y ADA. Al analizar en conjunto los resultados de los tres estudios realizados podemos concluir que en pacientes con CU niveles  $< 200 \mu\text{g/g}$  y en pacientes con EC niveles  $< 150 \mu\text{g/g}$  permiten predecir remisión clínica. En estos paciente probablemente el realizar determinaciones de CF cada cuatro meses sería suficiente y esto nos permitiría en la práctica clínica monitorizar a los pacientes y optimizar los recursos disponibles.

Por otro lado, niveles de CF  $> 300 \mu\text{g/g}$  nos permiten predecir recidiva clínica con una alta eficacia. Considerando que un método diagnóstico con un  $\text{LR}+ > 10$  se considera un excelente método, en este tipo de pacientes con niveles altos de CF pueden surgir dudas de si es necesario esperar a una segunda determinación o convendría realizar cambios en el tratamiento o nuevos procedimientos diagnósticos. Si los niveles de CF se encuentran entre  $150\text{-}300 \mu\text{g/g}$ , la capacidad predictora de recidiva de la CF disminuye, por tanto, en este rango de valores es donde probablemente determinaciones consecutivas de CF sean más necesarias y el intervalo entre determinaciones deba ser más corto.

El mejor punto de corte de la CF para predecir recidiva no está claramente definido, pero los diferentes estudios publicados lo sitúan en torno a  $150 \mu\text{g/g}$  o niveles ligeramente superiores (29-30, 32-33). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por nuestro grupo y con el escaso número de estudios que han incluido pacientes en remisión bajo tratamiento con anti-TNF (61-62). Los

pacientes a tratamiento con anti-TNF son habitualmente pacientes con un curso agresivo de la enfermedad con falta de respuesta o intolerancia a tratamientos previos. Además hasta el 40% de los pacientes que responden inicialmente a anti-TNF presentan pérdida de respuesta a lo largo de su evolución (76). Todo ello hace necesario la monitorización individualizada y la evaluación del paciente con métodos no invasivos a ser posible y que hayan sido validados en este tipo de pacientes.

Hay controversia entre los diferentes estudios publicados acerca del papel de la CF como predictor de actividad en pacientes con EC con afectación ileal (30, 33, 77-80). Estas diferencias pueden deberse al bajo número de pacientes incluidos con EC y afectación ileal y a los diferentes métodos de evaluación del intestino delgado, dado que la ileocolonoscopia utilizada habitualmente puede infra-diagnosticar la existencia de lesiones en esta localización. En nuestro trabajo hemos demostrado que la CF presenta excelente capacidad predictora de brote en pacientes con EC. Estos hallazgos concuerdan con otros publicados recientemente utilizando como patrón oro la entero-resonancia y la enteroscopia (81-83).

Probablemente la PCR es el biomarcador que más se ha utilizado para monitorizar la actividad clínica en pacientes con EII en los últimos años (sobre todo en EC) y, sin embargo, ya hemos comentado previamente que la PCR puede elevarse en otros procesos extradigestivos (16-20). En este estudio se demuestra que la CF tiene mayor capacidad predictora de brote que la PCR o la VSG y, por tanto, es una herramienta útil y no invasiva que debemos utilizar de forma habitual en la práctica clínica.

Por tanto, este estudio demuestra que la CF es un excelente biomarcador predictor de recidiva clínica, pero hay que tener en cuenta diferentes aspectos para interpretar correctamente los resultados. En primer lugar, este estudio ha

incluido pacientes en remisión clínica a tratamiento con biológicos. En la práctica clínica, si un paciente está en remisión clínica el seguimiento suele ser clínico y/o serológico y, por tanto, este criterio de inclusión fue seleccionado de acuerdo a estas premisas. En segundo lugar, se han incluido pacientes con enfermedad de Crohn a tratamiento con ADA, a diferencia con lo estudios previos publicados que se realizaron fundamentalmente en pacientes con CU y a tratamiento con IFX. En tercer lugar, el punto de corte de la CF consideramos que puede variar en función de la definición de actividad o remisión, en función del tipo de enfermedad y/o localización y en función del tipo de método de determinación empleado. Existe un rango intermedio de valores de CF que no permite predecir claramente actividad y, por tanto, en este tipo de pacientes es donde aconsejamos fundamentalmente realizar determinaciones consecutivas de CF en intervalos cortos, dado que una determinación aislada tiene poca capacidad predictora. En cuarto lugar, se ha realizado un test rápido cuantitativo, lo que permite obtener de forma rápida y sencilla los resultados, sin necesidad de personal entrenado en el laboratorio y pudiendo tomar decisiones de forma rápida.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, en el protocolo del estudio no incluimos la colonoscopia que se considera el patrón oro para conocer si existe actividad inflamatoria y por tanto, la valoración de los pacientes mediante índices clínicos puede haber infraestimado la presencia de lesiones. En segundo lugar, el grupo de pacientes con CU es pequeño, por lo que nuestro estudio es más extrapolable a pacientes con EC.

En cuanto al primer punto, cabe destacar que ya existen estudios previos que han demostrado la buena correlación entre niveles elevados de CF y actividad endoscópica (**30, 32-33, 83-85**). Además, por otro lado, y aunque la mayor parte de los gastroenterólogos dedicados a la EII tienen como objetivo fundamental la curación mucosa (**86**), en estos últimos años se han publicado

varios estudios que ponen en duda esta premisa (87-90) y los autores marcan como objetivo la remisión clínica dado que según sus resultados la curación mucosa no mejora el pronóstico a largo plazo ni la calidad de vida de los pacientes tanto con EC como en CU.

En conclusión, el presente estudio nos permite demostrar que la CF es un buen marcador predictor de recidiva en paciente con EII en remisión a tratamiento con biológicos, más eficaz que otros biomarcadores utilizados hasta el momento como la PCR y la VSG. La monitorización con CF es una herramienta útil en la práctica clínica, el intervalo de tiempo entre mediciones consecutivas debe individualizarse en función del tipo de paciente y la última determinación de CF.





## **4.7. PERSPECTIVAS DE FUTURO**

---





Los trabajos presentados en la actual tesis doctoral forman parte de una línea de investigación en la que seguimos trabajando.

En la línea de optimización del uso de la CF en nuestra práctica clínica desarrollamos un estudio evaluando el valor predictivo de un test rápido cuantitativo de CF, el Quantum Blue®, para predecir curación mucosa en pacientes con CU. Para la realización del estudio diseñamos un estudio prospectivo y observacional donde incluimos pacientes con CU que eran remitidos a la Unidad de Endoscopias para la realización de una colonoscopia por diferentes motivos y utilizamos como índice endoscópico el índice de Mayo. Se definió curación mucosa como un índice endoscópico de 0 o 1. Así observamos que la CF es un buen predictor de actividad endoscópica en pacientes con CU, y aunque los pacientes con índice endoscópico Mayo 1 presentaban niveles más altos de CF que los del Mayo 0, la eficacia diagnóstica global de la CF era mayor si incluíamos en la definición de curación mucosa al Mayo 1 que si sólo incluíamos en la definición de curación mucosa al Mayo 0. Este estudio se encuentra en la actualidad pendiente de publicación.

Recientemente, se dispone de kits de autodeterminación rápida de CF. Continuando en esta misma línea hemos desarrollado un estudio para evaluar el papel de la CF como predictor de recidiva medida mediante un test de autodeterminación de CF, el IBDoc®. Estos kits presentan claras ventajas sobre la determinación convencional de CF dado que son de fácil uso, no precisan personal de laboratorio, tienen una excelente correlación con los niveles de CF determinados por ELISA convencional, y su determinación se realiza de forma individual en el propio domicilio del paciente. El paciente por tanto, no

ROCÍO FERREIRO IGLESIAS

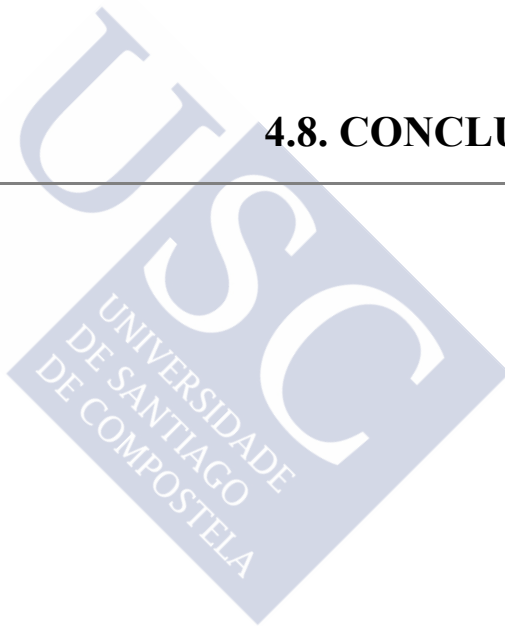
necesitaría aportar muestras al hospital y además podría monitorizar su propia enfermedad (91-94).

Como se puede comprobar, la CF nos ofrece una línea de investigación interesante, prometedora y de gran utilidad en la práctica clínica. Esperamos poder continuar con nuestros estudios y mostrar todos los resultados de nuestros proyectos con la mayor brevedad posible.



## **4.8. CONCLUSIONES**

---



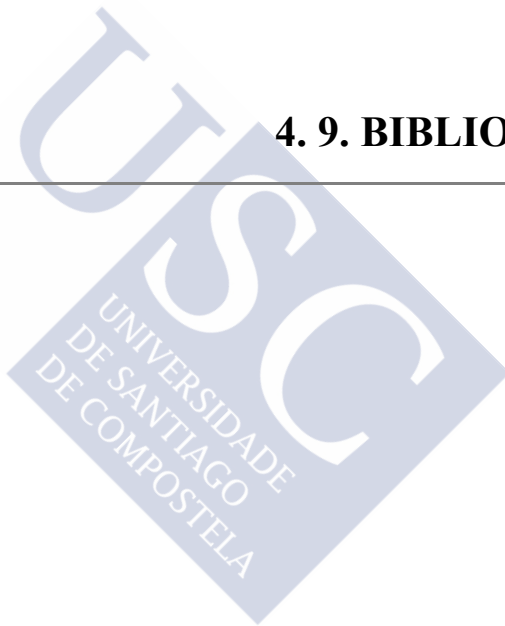


- 1.- La CF es un biomarcador eficaz como predictor de recidiva en pacientes en remisión a tratamiento de mantenimiento con IFX y ADA tanto en pacientes con CU como en EC.
- 2.- La CF es más eficaz como predictor de recidiva en pacientes con EII que otros biomarcadores como PCR y VSG.
- 3.- La CF nos permite monitorizar a los pacientes en remisión con EII porque ha demostrado ser buen predictor de recidiva clínica en los cuatro meses posteriores a su determinación, pero su capacidad predictora disminuye a lo largo del tiempo.
- 4.- Niveles bajos de CF nos permitirían espaciar las mediciones de CF y realizarlas al menos cada cuatro meses.
- 5.- Niveles altos de CF nos permiten predecir recidiva clínica con alto grado de eficacia, dos determinaciones consecutivas de CF incrementan la eficacia diagnóstica.



## 4. 9. BIBLIOGRAFÍA

---





1. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Peña C, Benitez Estevez AJ, Dominguez Muñoz JE. Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 147-51.
2. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Dominguez Muñoz JE. Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohn's disease patients on maintenance treatment with adalimumab. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 442-7.
3. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz JE. Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNT therapy: a prospective longitudinal cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2016 [epud ahead of print].
4. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19.
5. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-605.
6. Gisbert JP, Gonzalez Lama Y, Mate J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-29.
7. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 483-95.

8. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 675-81.
9. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, Klug WA, Steinwurz F, Rossini LG, et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BCM Res Notes* 2009; 2: 221.
10. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 450-60.
11. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-31.
12. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicenter study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestive. Gut* 1994; 35: 231-5.
13. Regueiro M, Rodemann J, Kip KE, Saul M, Swoger J, Baidoo L, et al. Physician assessment of ulcerative colitis correlates poorly with endoscopic disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1008

14. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-8.
15. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194-201.
16. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-5.
17. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective longitudinal study. *Gut* 2008; 57: 1518-23.
18. Suk Danik J, Chasman DI, Cannon CP, Miller DT, Zee RY, Kozlowski P, et al. Influence of genetic variation in the C-reactive protein gene on the inflammatory response during and after acute coronary ischemia. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 705-16.
19. Henderson P, Kennedy NA, Van Limbergen JE, Cameron FL, Satsangi J, Russell RK, et al. Serum C-reactive protein and CRP genotype in pediatric inflammatory bowel disease: influence on phenotype, natural history, and response to therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 596-605.
20. Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, et al. High sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype,

active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1647-1654.

21. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50: 113-23.
22. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-8.
23. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 524-34.
24. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut* 2004; 53: 1329-33.
25. Limburg PJ, Devens ME, Harrington JJ, Diehl NN, Mahoney DW, Ahlquist DA. Prospective evaluation of fecal calprotectin as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2299-305.
26. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999; 45: 362-6.

27. Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 279-84.
28. Ertekin V, Selimoglu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 544-6.
29. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-8.
30. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2007-14.
31. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 669-73.
32. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, Lopez P, Lopez-Palacios N, Calvo M, Gonzalez-Lama Y, Carneros JA, Velasco M, Mate J. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-8.
33. Garcia-Sanchez V, Iglesias-Flores E, Gonzalez R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, Gonzalez-Galilea A, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis* 2010; 4: 144-52.

34. Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 872-7.
35. Van Rheenen PF. Role of fecal calprotectin testing to predict relapse in teenagers with inflammatory bowel disease who report full disease control. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2018-25.
36. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 825-31.
37. Hessels J, Douw J, Yildirim DD, Meerman G, van Herwaarden MA, van den Bergh FA. Evaluation of Prevent ID and Quantum Blue rapid tests for fecal calprotectin. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1079-82.
38. Oyaert, M, Trouve C, Baert F, De Smet D, Langlois M, Vanpoucke H. Comparison of two immunoassays for measurement of faecal calprotectin in detection of inflammatory bowel disease: (pre)-analytical and diagnostic performance characteristics. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 391-7.
39. Wassell J, Wallage M, Brewer E. Evaluation of the Quantum Blue® rapid test for faecal calprotectin. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 55-8.
40. Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 207-14.

41. Malickova K, Janatkova I, Bortlik M, Komarek V, Lukas M. Calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease comparison of two commercial tests. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2008;57:147-53.
42. Burri E, Manz M, Rothen C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta* 2013;416:41-7.
43. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:329-42.
44. Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*. 2013; 62: 1653-64.
45. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:412-24.
46. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119-24.
47. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013; 62: 1505-10.

48. Granlund Av, Flatberg A, Østvik AE, Drozdov I, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Whole genome gene expression meta-analysis of inflammatory bowel disease colon mucosa demonstrates lack of major differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *PLoS One*. 2013;8:e56818.
49. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
50. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:1541-9.
51. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chy WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
52. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
53. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, karlen P, Granno C et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.

54. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
55. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
56. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
57. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel Jf, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-38.
58. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 ;142:257-6.
59. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.

60. Vos M, Louis E, Jahnsen J, Vandervoort J, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2111-7.
61. Huang VW, Prosser C, Kroeker KI, Wang H, Shalapay C, Dhimi N, et al. Knowledge of fecal calprotectin and infliximab trough levels alters clinical decision-making for IBD outpatients on maintenance infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1359-1367.
62. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti G, Brandimarte G. Accuracy of rapid fecal calprotectin test in monitoring inflammatory bowel disease under treatment with TNF $\alpha$  antagonists. *Dig Dis Sci* 2015;60:1406-1413.
63. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;170:2-6.
64. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
65. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-530.

66. Hessels J, Douw G, Yildirim DD, Meerman G, Van Herwaarden MA, van den Bergh FA. Evaluation of prevent ID and Quantum Blue rapid tests for fecal calprotectin. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1079-82.
67. Ton H, Brandsnes, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjonsby H, John B. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta* 2000;292:41-54.
68. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506-513.
69. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne AB. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:615-621.
70. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Annals of clinical biochemistry* 2013; 50: 53-61.
71. Oyaert M, Trouve C, Baert F, De Smet D, Langlois M, Vanpoucke H. Comparison of two immunoassays for measurements of faecal calprotectin in detection of inflammation bowel disease: (pre)-analytical and diagnostic performance characteristics. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/ FESCC.* 2014; 52: 391-7.
72. Prell C, Nagel D, Freudenberg F, Schwarzer A, Koletzko S. Comparison of three tests for faecal calprotectin in children and young adults: a retrospective monocentric study. *BMJ open* 2014; 4: e004558.

73. Molander P, af Björkesten CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, Färkkilä M, Sipponen T. Fecal calprotectin concentration predicts outcome inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF $\alpha$  blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2011-7.
74. Lonkvist MH, Theodorsson E, Holst M, Ljung T, Hellstrom PM. Blood chemistry markers for evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease during Infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:420-7.
75. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, Shand AG, Bartolo DC, Wilson RG, Dunlop MG, Arnott ID, Satsangi J. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:673-8.
76. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-7.
77. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bow Dis* 2008;14:40-6.
78. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with and endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1221-9.

79. Jones J, Loftus EV Jr., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationship between disease activity and serum and faecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218-24.
80. Lobaton T, Lopez-Garcia A, Rodriguez Moranta F, Ruiz A, Rodriguez L, Guardiola J. A new rapid test for faecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:e641-51.
81. Cerrillo E, Beltran B, Pous S, Echarri A, Gallego JC, Iborra M, et al. Fecal calprotectin in ileal Crohn's disease: relationship with magnetic resonance and a pathology score. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1572-9.
82. Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A, Katsumata M, et al. Level of fecal calprotectin correlates with severity of small bowel Crohn's disease, measured by balloon-assisted enteroscopy and computed tomography enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 56-62.
83. Ferreiro Iglesias R, Barreiro de Acosta, Vallejo N, de la Iglesia D, Uribarri L, Baston I, Lorenzo A, Dominguez Muñoz JE. Accuracy of a rapid fecal calprotectin test as a predictor of mucosal healing in patients with ulcerative colitis (UC). *ECCO 2015 (Abstract)*.
84. Lobaton T, Lopez Garcia A, Rodriguez Moranta F, Ruiz A, Rodriguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 641-51.

85. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1894-9.
86. Peyrin Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2<sup>nd</sup> Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011; 5: 477-483.
87. Panes J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C and Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterology* 2015;15: 14.
88. Colombel JF, Keir ME, Scherl A, Zhao R, de Hertogh G, Faubion WA et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut* 2016. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312307. [Epub ahead of print]
89. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negron ME, Dykeman J, deBruyn J, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease. A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1739-48.
90. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R and Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterology* 2002; 97: 947-53.

91. Weber J, Spies M, Ueberschlag ME, et al. Performance Testing of a Smartphone-based. Patient Monitoring system measuring Calprotectin: laboratory vs lay users. UEG 2015 (abstract)
92. Beyer A, Reinhard C, Weber J, et al. Usability study of a smartphone-based calprotectin home test. UEG 2015 (abstract).
93. Weber J, Uebersciag M, Prics M, et al. Validation of a smartphone-based patient monitoring system measuring calprotectin as the therapy follow-up marker. UEG 2015 (abstract).
94. Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, Belard E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones- a new clinical tool in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 336-44.





## **4.10. ARTÍCULOS ORIGINALES**

---





## ARTÍCULOS

La presente tesis doctoral incluye las siguientes tres publicaciones como artículos originales en revistas internacionales:

**Artículo I.** Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 147-51.

Factor de impacto: 3,163

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811118>

**Artículo II.** Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohn's disease patients on maintenance treatment with adalimumab. Scand J of Gastroenterol 2016; 51: 442-7.

Factor de impacto: 2,199

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595391>

**Artículo III.** Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy a prospective longitudinal cohort. J Clin Gastroenterol 2016 [epub ahead of print]

Factor de impacto: 3,163

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27984399>

## 4.11. ANEXOS

---

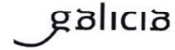




## ANEXO I. ACEPTACIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE GALICIA.



Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia  
Edificio Administrativo de San Lázaro  
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tif: 881 546425 Fax: 881 541804  
ceic@sergas.es



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 15/01/2013 el estudio:

**Título:** Eficacia de la calprotectina fecal en la predicción de recidiva en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal a tratamiento con biológicos

**Promotor:** Rocio Ferreiro Iglesias

**Código de Registro CEIC de Galicia:** 2012/431

Y que este Comité, teniendo en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, a las muestras o registros, emite un INFORME FAVORABLE para los centros e investigadores siguientes:

Centros	Investigadores Principales
C.H.Universitario de Santiago	Rocío Ferreiro Iglesias

En Santiago de Compostela, a 21 de enero de 2013

La Secretaria

Paula M. López Vázquez



**ANEXO II. APOYO FINANCIERO DE ABBOTT LABORATORIES.**

D. Manuel Barreiro de Acosta con D.N.I./N.I.F. 33297138S, en su calidad de Doctor de la Institución Sanitaria Hospital Universitario de Santiago, con C.I.F. Q1500259E, y domicilio en La Coruña, Calle Altamira 3, 15704 quien asegura actuar con facultades suficientes para otorgar el presente documento y que acredita vigentes,

**EXPONE**

Que la mencionada Institución Sanitaria se propone llevar a cabo una actividad consistente en agilizar la detección precoz del grado de inflamación de intestino en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal para optimizar el tratamiento en estos pacientes. Dicha determinación servirá de utilidad tanto en la Enfermedad de Crohn como en Colitis Ulcerosa

Que para llevarlo a cabo, **SOLICITA** de Abbott Laboratories, S.A. con C.I.F. nº A-08099681 y domicilio social en Madrid, Avenida de Burgos nº 91, el material tecnológico o utensilio de uso profesional en la práctica médica o farmacéutica que se detalla a continuación:

1 Máquina de determinación de calprotectina Modelo Quantum Blue y 600 test de determinación de calprotectina por Centro Hospitalario.

Este material será destinado única y exclusivamente a la mejora de la gestión de la práctica clínica y/o, formación dentro de la Institución Sanitaria, al objeto de beneficiar y mejorar la práctica de la medicina en los pacientes, y en estricto cumplimiento de la normativa vigente.

Lo que firmo en Santiago de Compostela, a 7 de marzo de 2012.

Dr. Manuel Barreiro

Fdo. y sellado



**ANEXO III. PREMIO EN EL EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANISATION (ECCO)**





