

Sangre oculta en heces,
calprotectina fecal y su combinación
en el marco de un programa de
cribado poblacional
de cáncer colorrectal

Faecal occult blood test,
faecal calprotectin and its combination
in a colorectal screening program

Autor: **Carlos Abril García**

Correo: 557842@celes.unizar.es

Director: Dr. Carlos Sostres

Codirector: Dr. Alberto Lué

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina – Universidad de Zaragoza

12º Cuatrimestre Curso 2017/18



Universidad
de Zaragoza



ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1. Situación actual cáncer colorrectal.....	4
3.2. Marcadores indirectos de patología colónica	5
3.2.1. Sangre Oculta en Heces (SOH).....	5
3.2.2. Calprotectina	6
3.2.3. Combinación SOH y Calprotectina.....	7
3.2.4. Transferrina y Lactoferrina	8
3.3. Objetivos.....	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4.1. Diseño y población del estudio.....	10
4.2. Metodología de recogida de datos.....	11
4.3. Análisis estadístico de los datos	13
4.4. Aspectos éticos	14
5. RESULTADOS	15
5.1. Características de la muestra.....	15
5.2. Comparación Grupo No Patología Vs. Grupo Patología	16
5.3. Análisis detallado del Grupo con Patología	18
5.4. Rendimiento diagnóstico SOH	19
5.5. Rendimiento diagnóstico Calprotectina	19
5.6. Rendimiento diagnóstico SOH + Calprotectina	20
5.7. Rendimiento diagnóstico Test Rápido	20
5.8. Comparación curvas ROC	22
6. DISCUSIÓN	24
7. CONCLUSIONES	26
8. AGRADECIMIENTOS.....	27
9. BIBLIOGRAFÍA	28
1. ANEXO 1 : Consentimiento informado.....	31

1. RESUMEN

El test de Sangre Oculta en Heces (SOH) es una prueba no invasiva que ha demostrado ser útil para el cribado de cáncer colorrectal (CCR), disminuyendo su incidencia y mortalidad. Sin embargo, en alrededor del 40% de colonoscopias realizadas en el contexto de un programa de cribado de CCR no se detecta patología relevante, por lo que es necesario buscar nuevas estrategias para evitar colonoscopias sin patología. La Calprotectina Fecal posee evidencia para detectar Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) pero su valor en un marco de cribado de CCR está menos estudiado. **Objetivo.** Determinar si la combinación de SOH+Calprotectina mejora la rentabilidad diagnóstica en comparación con SOH para la detección de patología cólica significativa en población de cribado de CCR con SOH previa positiva con el fin de reducir el número de colonoscopias. **Métodos.** Para evaluar la precisión diagnóstica de SOH+Calprotectina en comparación con cada uno por separado en pacientes de cribado se tomó como referencia el diagnóstico por colonoscopia en pacientes con SOH previa positiva. La SOH fue determinada con el test CerTest FOB[®], la Calprotectina por CerTest Calprotectin[®] y el Test Rápido CerTest[®] (Calprotectina, SOH, Lactoferrina y Transferrina). La precisión diagnóstica de la SOH y la Calprotectina fue evaluada mediante un modelo de regresión logística donde CCR y adenoma avanzado fueron considerados como patología relevante. Se calcularon valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). El rendimiento diagnóstico se analizó mediante comparación de curvas ROC. **Resultados.** 243 pacientes [62.5% hombres; edad media 65 (60-70) años] fueron incluidos en el análisis final. 86 (35.4%) tenían patología relevante. El test de SOH presentó S 66%, E 69%, VPP 54% y VPN 79% para patología relevante. El test de Calprotectina S 55%, E 40%, VPP 33% y VPN 62%. La combinación de ambos una S 80%, E 41%, VPP 34% y VPN 85%. El área bajo la curva ROC (AuROC) para patología relevante fue 0.735 para SOH, 0.489 para la Calprotectina y 0.708 para la combinación. Ni la Calprotectina ni la combinación muestran mejor precisión diagnóstica que la SOH aislada. **Conclusiones.** La combinación de SOH y Calprotectina no proporciona una mayor precisión diagnóstica en comparación con test SOH para la detección de patología cólica relevante en un marco de cribado de CCR. **Palabras clave.** Sangre oculta en heces (SOH). Calprotectina. Cribado cáncer colorrectal. Cáncer colorrectal (CCR).

2. ABSTRACT

Faecal occult blood test (FOBT) is a non-invasive and easily performed test which has demonstrated to reduce CRC incidence and mortality. However, over 40% of colonoscopies performed in the setting of CRC screening program are normal or detect non-significant pathology. Strategies to avoid non-pathological colonoscopies are highly necessary. Faecal Calprotectin (FC) is an accepted biomarker for inflammatory bowel disease activity, but data about its value for CRC and adenoma detection are lacking. **Aims.** To evaluate the accuracy of the combination of FOBT and FC compared with FOBT alone in a CRC screening program setting (with a previous positive FOBT) for reducing the number of colonoscopies with benign or non-pathological findings. **Methods.** A total of 243 patients who completed colonic investigations, were prospectively recruited and included in the final analysis. FOBT was performed by CerTest FOBT test[®], FC by the CerTest Calprotectin[®] and Test Rápido CerTest[®] (FC, FOBT, Lactoferrin and Transferrin). The diagnostic accuracy of FOBT and FC were evaluated by a logistic regression model being CRC and advanced adenoma considered as relevant pathology. Sensitivity (Se), specificity (Sp), PPV and NPV were calculated. ROC curve analysis and comparison was used for diagnostic accuracy. **Results.** 243 patients (62.5% male; median age 65 (60-70 years) were included. 86 (35.4%) had relevant colonic pathology. Diagnostic accuracy of FOBT was: Se 66%, Sp 69%, PPV 55%, and NPV 79%. For FC, the results were: Se 55%, Sp 40%, PPV 33%, and NPV 62%. For the combination: Se 80%, Sp 41%, PPV 34% and NPV 85%. The area under ROC curve (auROC) for relevant pathology was 0.735 for FOBT, 0.489 for FC and 0.708 for the combination. Neither FC nor the combination of both tests showed a better diagnostic accuracy than FOBT alone. **Conclusions.** The combination of FOBT and FC in a CRC screening program setting does not improve the diagnostic accuracy for detection of adenoma and CRC compared with FOBT alone.

Key Words. Faecal Occult Blood Test (FOBT). Faecal calprotectin. Screening patients. Colorectal cancer.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Situación actual cáncer colorrectal

El Cáncer Colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente en hombres y el segundo en mujeres en el mundo. En España el CCR es el tercer cáncer con mayor tasa ajustada de incidencia en la población general tras el de mama y el de próstata. Es también la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en nuestro país.

Se ha demostrado que el cribado del CCR mediante la detección SOH seguida de colonoscopia en los casos en los que es positiva disminuye su mortalidad. En una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados actualizada en 2008, se estimaba esta reducción en torno al 16% en la población a la que se ofreció el cribado, ascendiendo hasta el 25% en el análisis por protocolo. Esta revisión incluyó 4 ensayos clínicos, que en conjunto contaron con más de 300.000 participantes, en los que se asignaba aleatoriamente a cada paciente a un grupo que se sometería a cribado anual o bienal mediante SOH (sometiéndose a los resultados positivos a colonoscopia o sigmoidoscopia) o a un grupo control. ¹

En base la evidencia disponible, el Consejo de la Unión Europea recomendó en 2003 a todos los estados miembros la puesta en marcha de programas de detección precoz que realicen cribados poblacionales a hombres y mujeres entre 50 y 74 años, mediante la prueba de detección de SOH y la colonoscopia para seguimiento de los casos positivos.² Desde entonces, diversos programas poblacionales se han puesto en marcha en un número creciente de países con sistemas sanitarios públicos, en los que la carga de colonoscopias es alta. Esta gran carga de las unidades de Endoscopias en nuestra comunidad ha hecho que, por el momento, se esté ofreciendo cribado poblacional a la población de entre 60-69 años en Aragón, debido a su mayor riesgo.

En el último análisis de los resultados del Cribado Poblacional en nuestra población, presentado en la XX Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología (8-10 de marzo 2017), dentro de los participantes con prueba de SOH positiva, la colonoscopia no objetivó hallazgos en un 38.1% de los casos. Se espera que esta cifra de colonoscopías sin hallazgos aumente cuando se invite a participar en el programa de cribado a la población entre 50-60 años, en base a los resultados de otros programas de cribado poblacional publicados hasta la fecha.

Este elevado número de colonoscopias sin patología supone además una exposición a un gran número de pacientes a los posibles riesgos derivados de la realización de una prueba de este nivel de invasividad. Tras la realización de colonoscopia ambulatoria las principales complicaciones que aparecen son la hemorragia, el dolor abdominal y la perforación.³ Además el uso de sedación en la colonoscopia incrementa un 13% el riesgo de complicaciones generales en 30 días posteriores, específicamente con perforación, hemorragia, dolor abdominal, complicaciones secundarias a la anestesia y accidente cerebrovascular.⁴

Por tanto, uno de los principales objetivos de este estudio es analizar marcadores que puedan complementar a la SOH como prueba de cribado poblacional para así poder seleccionar a la población dentro del programa de cribado poblacional en la que el riesgo de encontrar lesiones es mayor.

3.2. Marcadores indirectos de patología colónica

Actualmente, en el proceso diagnóstico de patología intestinal en la práctica clínica habitual, contamos con dos pruebas no invasivas. Una de ellas, la SOH, ha demostrado gran poder para detectar patología orgánica. Otra de ellas es la determinación de la Calprotectina Fecal que tiene aplicaciones aceptadas en detección de patología inflamatoria intestinal.

3.2.1. Sangre Oculta en Heces (SOH)

Muchas patologías pueden dar sangrado del tracto digestivo bajo, entre ellas, la más temida y de especial importancia es el CCR.

La determinación de sangre en heces se realiza por técnicas inmunológica (SOH) para la detección de Hemoglobina o mediante la técnica de oxidación del guayaco (SHOG). Actualmente, en nuestro medio, se utiliza la SOH puesto que ha demostrado más sensibilidad para el CCR y el adenoma de alto grado aunque su especificidad sea menor.⁵

Además, la SOH proporciona resultados de manera cuantitativa y al ser específica de la hemoglobina humana no necesita restricciones dietéticas los días previos como la SOHg, que puede dar falsos positivos por consumo de carne.⁶

Actualmente, la principal aplicación de SOH es en programas de cribado para CCR en población asintomática, sin embargo, también se realiza fuera del programa de screening

en pacientes sintomáticos con diferentes indicaciones.⁷

La SOH puede dar un falso negativo en una etapa temprana, sobre todo en adenomas menores de 15 mm y adenomas no polipoides con carcinoma in situ.⁸ A pesar de ello, la concentración de Hb fecal se encuentra relacionada con el tamaño del adenoma, la presencia de displasia grave y con el componente vellosos.⁹

3.2.2. Calprotectina

La Calprotectina, descubierta en 1980, es una proteína de 36 KD de unión al Calcio de pequeño tamaño de la familia S100. Esta proteína se encuentra unida al cobre o zinc, tiene funciones bactericidas y además de en monocitos y macrófagos¹⁰ se encuentra principalmente en el citoplasma de los neutrófilos, en los que constituye el 60% de las proteínas.¹¹

Tras la activación celular se libera y puede ser detectada en suero, fluidos corporales o heces, siendo su concentración fecal hasta cuatro veces superior que sus niveles plasmáticos. La Calprotectina tiene propiedades antimicrobianas, elevándose sus niveles ante la presencia de procesos inflamatorios y/o infecciosos.

La Calprotectina aparece en heces por la migración a la luz intestinal de los neutrófilos que la contienen a través de la mucosa intestinal en situaciones de inflamación local.¹²

La capacidad de la Calprotectina de unirse al calcio le confiere resistencia a la degradación por proteasas intestinales siendo posible su expulsión junto a las heces de manera intacta. Además se mantiene estable a temperatura ambiente durante 6-7 días.¹³

Su determinación requiere poca cantidad de heces (100 mg) y su precio no es elevado, por lo que se utiliza como un marcador muy fiable en la detección de inflamación intestinal limitando la necesidad de endoscopias.

Su determinación ha demostrado una buena correlación con la prueba gold-estándar de la que se disponía: la gammagrafía con leucocitos marcados con Indio 111. Además también se correlaciona con la gravedad de la inflamación.¹⁴

Está descrito en la literatura que la determinación de calprotectina fecal ayuda al diagnóstico diferencial entre las enfermedades orgánicas intestinales (tales como EII, pólipos, CCR, enteropatía inducida por AINES, enfermedad celiaca, enteritis infecciosa, enteritis por quimioterapia o inmunosupresión) y enfermedades funcionales intestinales (síndrome del colon irritable). También sirve para la monitorización de actividad en la enfermedad inflamatoria crónica así como para la monitorización del tratamiento o

detección precoz de recaídas.¹⁵

3.2.3. Combinación SOH y Calprotectina

La guía NICE ya contempla la utilización de la Calprotectina para el diagnóstico diferencial entre patología intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa como representantes) y la no inflamatoria (Síndrome de Colon Irritable). Sin embargo la utilización de este parámetro para el despistaje de adenomas y CCR en población sintomática no está estudiada.

Por su parte, la SOH se utiliza para el cribado del CCR en población asintomática siguiendo los programas de cribado poblacional que en general van dirigidos a una población diana entre 50 y 69 años.

Recientemente, algunos autores han postulado la utilidad del empleo combinado de ambos marcadores. Esto se basaría en que se podrían detectar tanto patologías que van acompañadas de sangrado que sería detectado por la SOH y de inflamación que sería detectado por la determinación de la Calprotectina.

Hasta la fecha, existen dos estudios con resultados dispares. Un primer estudio publicado en Gut¹⁶, realizado en 1043 pacientes sobre la combinación de SOH y Calprotectina para la detección de patología orgánica en general concluyó que el VPN de la SOH era del 100% para el CCR, de 97.8% para el adenoma de alto riesgo y de 98.4% para la EII. Así, con esta prueba, obtuvieron patología orgánica en 103 pacientes, y este número se incrementó (2 más de EII, 1 más de adenoma de alto riesgo) al añadir la determinación de la Calprotectina.

Determina que ante un paciente asintomático una SOH negativa haría descartar patología grave. Con solo la Calprotectina negativa (punto de corte 50 microgramos) se podría descartar EII, sin embargo no hubiera detectado un quinto de los CCR. Con la combinación de la SOH+Calprotectina solo se hubiera perdido un caso de EII.

Por tanto, con la combinación de SOH+calprotectina en pacientes sintomáticos en Atención Primaria se podría prescindir en un tercio de pruebas invasivas de manera inmediata como la colonoscopia.

Otro estudio publicado en AP&T¹⁷ sobre la combinación de la SOH y la Calprotectina para la detección de CCR sobre 430 pacientes sintomáticos determinaron que el VPN de solo SOH frente a SOH+Calprotectina era similar (99%). Concluyen que no se observa un beneficio adicional en el uso combinado de ambas pruebas frente a solo la SOH.

Además, plantean la posibilidad de que el nivel de SOH se correlacione no tanto con el estadio del CCR sino con su localización, puesto que observan valores mayores en los de colon descendente respecto a las de colon ascendente. Plantean como hipótesis que los sangrados de colon ascendente se encuentran más tiempo en intestino siendo posible la degradación de la Hb.

Por otra parte, apoya el valor de la SOH como herramienta para descartar el CCR por su alto VPN (99%), considerándose valores de SOH más altos para las lesiones de colon descendente.

En esta línea, se señala que si se hubieran basado en el alto VPN de la SOH para decidir la realización de una colonoscopia hubieran evitado su realización en el 74% de los pacientes sin patología. Atendiendo sólo a la SOH se hubieran considerado no patológicos 3 pacientes con CCR, uno de los cuales además con una Calprotectina normal. Concluyen que, a día de hoy, los test no pueden sustituir por entero al juicio clínico.

3.2.4. Transferrina y lactoferrina

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

La lactoferrina es un componente glicoprotéico de los gránulos neutrofilicos. Esta proteína es resistente a la proteólisis en las heces y puede servir como marcador de inflamación a nivel de intestino. Se le han atribuido propiedades tanto antimicrobianas como inmunomoduladoras de la respuesta inmune innata y adquirida. ¹⁸



3.3. Objetivos

Objetivo principal:

- Comparación de test de SOH inmunológico, la determinación cuantitativa de Calprotectina fecal, y su combinación para la probabilidad de encontrar lesiones en colonoscopias realizadas en población asintomática de entre 60-70 años en el contexto de un programa de cribado poblacional de CCR.

Objetivos secundarios:

- Comparación de un test semi-cuantitativo de detección de hemoglobina, transferrina, calprotectina y lactoferrina con los resultados cuantitativos de calprotectina y SOH para la probabilidad de encontrar lesiones en colonoscopias realizadas en población asintomática de entre 60-70 años en el contexto de un programa de cribado poblacional de CCR.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo y prospectivo que pretende conocer el valor diagnóstico de SOH, Calprotectina y su combinación, así como del Test Rápido (Calprotectina, SOH, Lactoferrina y Transferrina) en pacientes incluidos en el programa de cribado poblacional que acuden a la realización de una colonoscopia y establecer una relación con el diagnóstico. Para ello, se ha realizado un muestreo consecutivo con la recogida de datos de todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión. En el momento del análisis final, habían sido reclutados 243 pacientes.

Los criterios de inclusión de la muestra fueron:

- Pacientes a los que se les vaya a realizar una colonoscopia tras SOH positiva en el contexto del programa de cribado poblacional de CCR de Aragón.
- Disposición a firmar el consentimiento informado
- Se deberá tener acceso a la historia clínica.
- Las muestras discrepantes se deberán analizar en detalle.
- Todas las muestras deben disponer de la siguiente información:
 - Fecha de recogida
 - Fecha de nacimiento del paciente
 - Género
 - Forma de identificación.

Y los criterios de exclusión:

- Negación a firmar el consentimiento informado.

4.2. Metodología de recogida de datos

Todos los datos obtenidos fueron recopilados en una base tipo Excel y tras ello se procesaron a través del paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22.0 para sistema operativo Windows (Licencia Universidad de Zaragoza, Zaragoza).

a) Contacto con el paciente

Todo paciente que iba a ser sometido a colonoscopia que cumplía los criterios de inclusión era contactado previamente vía telefónica para ser informado sobre la existencia del estudio y si quería participar en él. En caso de respuesta afirmativa se le comentaba cómo tenía que realizar la recogida de heces.

El día de la colonoscopia se proporcionaba el Consentimiento Informado para ser firmado y el paciente entregaba la muestra de heces. Sobre esa muestra esa misma mañana se realizaba la determinación de SOH y de calprotectina fecal, mediante los test CerTest FOB Turbilatex® y Calprotectina Turbilatex®, así como la determinación semicuantitativa de hemoglobina-transferrina-calprotectina-lactoferrina, utilizando CerTest® FOB+Transferrin+Calprotectin+Lactoferrin combo card test, y se remitía al laboratorio del centro.

El diagnóstico se establecía de acuerdo con los datos de la colonoscopia y, si se daba el caso, el análisis histológico correspondiente. Se consideró normal aquella colonoscopia en la que no se encontró patología macroscópica ni microscópica. Para la definición de neoplasias se utilizaron los criterios del estudio previo español COLONPREV¹⁹. Para las definiciones de enfermedad inflamatoria y actividad de la misma se siguieron los criterios ECCO^{20, 21}.

El consentimiento informado (Anexo 1), que contiene toda la información específica sobre el estudio, se proporcionaba a los pacientes y ningún paciente era incluido sin tener su consentimiento por escrito. Toda la información recopilada de los pacientes incluidos en el estudio se mantendrá de forma estrictamente confidencial, siendo sometida a la normativa legal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de información para el paciente, así como el Real Decreto 223/2004).

b) Preparación, procesamiento de las muestras y método de determinación para la determinación de SOH y calprotectina: CerTest FOB Turbilatex® y Calprotectina Turbilatex®

De la muestra de heces, entregada por el paciente el día de realización de la colonoscopia, se recogerá una alícuota con el contenedor apropiado y posteriormente se realizará un ensayo turbidimétrico basado en la reacción de aglutinación entre el anticuerpo recubierto con partículas de látex y el antígeno en solución con material que aportará Cer-Test.

c) Preparación, procesamiento de las muestras y método de determinación para la determinación semi-cuantitativa de hemoglobina-transferrina-calprotectina-lactoferrina: CerTest® FOB+Transferrin+Calprotectin+Lactoferrin combo card test

Las muestras se recogerán en un recipiente limpio y se conservarán en frío (2-8°C), máximo durante 7 días, hasta el momento de utilizarlas. Se homogenizará la muestra vigorosamente antes de su preparación.

Preparación de la muestra:

1. Abrir el tubo para dilución de muestra y con ayuda del palito tomar suficiente cantidad de muestra de las heces recogidas. Para ello se introducirá el palito una sola vez en 4 zonas distintas de la muestra, tomando una considerable cantidad de heces y posteriormente se introducirá la muestra en el tubo para dilución de muestra. Para muestras líquidas, se añadirá aprox. 15µL en el tubo para dilución de muestra utilizando una micropipeta.
2. Cerrar el tubo que contiene la muestra y el diluyente. Agitarlo para facilitar la dispersión de la muestra. Este tubo que contiene la muestra diluida puede conservarse en frío (2-8°C) durante 7 días antes de realizar la prueba.

Cuando se vaya a procesar la muestra se procederá de la siguiente manera: Agitar el tubo para dilución de muestra para asegurar una buena dispersión, sacar el test CerTest® FOB+Transferrin+Calprotectin+Lactoferrin de su envase antes de utilizarlo, tomar el tubo para dilución de muestra, cortar la punta del tapón, usando el mismo tubo cada vez, añadir 4 gotas del líquido en la ventana circular marcada con la letra A (SOH), añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra B (Transferrina), añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra C (Calprotectina) y añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra D (Lactoferrina), evitando añadir partículas sólidas con el líquido.

Leer el resultado a los 10 minutos. Los resultados se interpretarán de manera semi-cuantitativa, de manera que en la ventana de resultados del test hay una línea que se teñirá de rojo en caso de ser positivo para cada proteína, y otra línea de control que se teñirá de verde si el test se ha realizado correctamente (volumen de muestra suficiente, procedimiento adecuado).

4.3. Análisis estadístico de los datos

Las variables cualitativas se reportan en número absoluto, frecuencia o porcentaje. Las variables continuas se expresan en media (\pm desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según su distribución. Para evaluar si las variables continuas seguían una distribución normal se ha utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para identificar las variables asociadas con patología se han utilizado el test χ^2 cuadrado, o el test exacto de Fisher cuando indicado, para las variables cualitativas. Para las variables continuas se han utilizado el test t-de Student o el test U de Mann-Whitney según su distribución.

Se ha considerado como “Patología colónica relevante” los siguientes hallazgos en la colonoscopia: CCR o adenoma avanzado (componente vellosos, displasia de alto grado, tamaño mayor a 10 mm o 3 o más adenomas).

Se han calculado los resultados de SOH y Calprotectina tanto como variables continuas (resultados cuantitativos de los test) que como variable cualitativa dicotómica (positivo/negativo). El cut-off para considerar los test positivos fue de 50 $\mu\text{g/g}$ para SOH, 50 $\mu\text{g/g}$ para Calprotectina y de 50 $\mu\text{g/g}$ para el Test Rápido.

Para calcular la variable “Combinación SOH y Calprotectina” se han incluido las dos variables continuas Resultado SOH y Resultado Calprotectina en un modelo de regresión logística binaria con “Patología colónica relevante” como variable dependiente. De esta forma se ha calculado una variable continua donde por cada paciente se asignaba una probabilidad de presentar patología en la colonoscopia. Se ha calculado un valor de corte específico de esta variable calculando las coordenadas de la curva ROC y utilizando el índice de Youden (sensibilidad + especificidad -1) considerando como variable de contraste “Patología colónica relevante”.

Para calcular los áreas bajo la curva ROC (AuROC), los respectivos IC 95% y para posteriormente comparar las diferentes AuROC de SOH, Calprotectina y combinación de

ambos test se ha utilizado el programa estadístico MedCalc (versión 15.2.2, versión de prueba gratuita) utilizando el método de De Long et al²².

Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo para SOH, calprotectina y combinación de los dos test se han calculado a partir de las tablas de contingencia con “Patología colónica relevante” como variable de contraste.

4.4. Aspectos éticos

En el desarrollo del estudio se ha respetado la autonomía del paciente mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 1), así como su confidencialidad.

Los riesgos a los que se encuentran sometidos los participantes son inexistentes, ya que en ningún momento se les privará de los exámenes complementarios ni de ningún tratamiento que, a juicio del médico que los atiende, sean necesarios.

El estudio ha contado con el visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), cumpliendo los requisitos éticos pertinentes.

5. RESULTADOS

En el momento del análisis final disponemos de datos completos de 243 participantes.

5.1. Características de la muestra

En el estudio se han incluido un total de 243 pacientes, de los cuales 152 (62.5%) eran varones y 91 (37.5%) mujeres. La edad media es de 64.7 años con una mediana de 65 y un rango de 60 a 70 años.

Un análisis en general de esta muestra determina que la mayoría de los participantes no tomaban ni AINEs (89.3%), ni Sintrom (96.7%), ni AAS (86.4%), ni otros anticoagulantes (95.4%) ni anti-agregantes (97.9%).

Utilizando la colonoscopia como gold-estándar se determinó la presencia de patología relevante en 86 individuos (35.4%). Resultados en Tabla 2.

Tabla 2. Características de la muestra (n=243).

Edad media	64.7	
Sexo	Hombres	152 (62.5 %)
	Mujeres	91 (37.5 %)
Consumo de AINEs	No	217 (89.3 %)
	Si	25 (10.7 %)
Consumo de AAS	No	210 (86.4 %)
	Sí	32 (13,6 %)
Consumo Sintrom	No	235 (96.7 %)
	Sí	7 (3.3 %)
Otros antiagregantes	No	238 (97.9 %)
	Sí	3 (2.1 %)
Otros anticoagulantes	No	232 (95.4 %)
	Sí	10 (4.6 %)
SOH	Negativa	138 (56.8 %)
	Positiva	105 (43.2 %)
Calprotectina	Negativa	102 (42 %)
	Positiva	141 (58 %)
SOH + Calprotectina	Negativa	66 (27.1 %)
	Positiva	177 (72.9 %)
Resultado colonoscopia	Sin patología	157 (64.6 %)
	Patológicos	86 (35.4 %)

5.2. Comparación Grupo No Patología Vs. Grupo Patología

El grupo de No Patológico se compone de 157 (64.6%) individuos frente a los 86 (35.4%) del Patológico.

En cuanto al sexo, mientras que en los varones la prevalencia de patología fue del 39,5%, en las mujeres fue del 29%. Esto apoya estudios que proponen una mayor prevalencia de patología de colon en el varón.

El consumo de AINEs, de Sintrom, de otros anti-coagulantes, de AAS y de otros anti-agregantes es mayor en el grupo No Patológico sin alcanzar la significación estadística.

Finalmente, respecto a los test realizados: la SOH fue positiva sólo en un 30.6% del grupo No Patología frente al 66.2% del grupo Patológico. La Calprotectina fue positiva en un 59.9% del grupo No Patológico en contraste con el 54.7% del grupo Patología. Por último, la combinación de ambas fue positiva en el 66.2% del grupo No Patológico en comparación con el 84.8% del grupo Patológico. Datos en tabla 2.

Tabla 2. Resultados comparación grupo No patología Vs. Grupo Patología

		No patología 157 (64,6 %)	Patología 86 (35,4 %)	Nivel de significación p
Sexo	Varones	92 (58.6 %)	60 (69.7 %)	0.085
	Mujeres	65 (41.4 %)	26 (30.3 %)	
Consumo AINEs	0	88.5 %	91.7 %	0.613
	1	10.9 %	8.3 %	
	2	0.6 %	0 %	
Consumo AAS	No	84.7 %	88.7 %	0.198
	Sí	15.3 %	11.3 %	
Consumo Sintrom	No	96.9 %	97.7 %	0.710
	Sí	3.1 %	2.3 %	
Otros Antiagregantes	No	98.1 %	98.8 %	0.675
	Sí	1.9 %	1.2 %	
Otros anticoagulantes	No	95.7 %	96.6 %	0.726
	Sí	4.3 %	3.4 %	
SOH	Negativa	109 (69.4 %)	29 (33.8 %)	<0.01
	Positiva	48 (30.6 %)	57 (66.2 %)	
Calprotectina	Negativa	63 (40.1 %)	39 (45.3 %)	0.430
	Positiva	94 (59.9 %)	47 (54.7 %)	
SOH + Calprotectina	Negativa	53 (33.8 %)	13 (15.2 %)	<0.01
	Positiva	104 (66.2 %)	73 (84.8 %)	

5.3 Análisis detallado del Grupo con Patología

En el grupo Patología, compuesto por 86 pacientes, la patología colónica considerada como relevante se divide en 12 (5%) pacientes con CCR, 74 (30%) con Adenoma avanzado. Dentro del grupo (n =157) sin patología considerada relevante, 60 (25%) presentaron adenomas no avanzados y en 97 (40%) colonoscopias no se detectó patología adenomatosa. En la tabla 3 se presentan estas patologías en relación con el test de SOH y de Calprotectina. Destacar que en CCR el 100% de los individuos tuvieron un resultado positivo para SOH y para SOH+Calprotectina, lo que apoya el principal uso de la SOH en esta población

Tabla 3. Resultados de Test por patologías.

PATOLOGÍA	Nº pacientes	SOH		CALPROTECTINA		SOH + CALPROTECTINA	
		NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA
CCR	12 (5 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	5 (42 %)	7 (58 %)	0 (0 %)	12 (100 %)
Adenoma avanzado	74 (30 %)	29 (39 %)	45 (61 %)	34 (46 %)	40 (54 %)	13 (18 %)	61 (82 %)
Adenoma no avanzado	60 (25 %)	33 (55 %)	27 (45 %)	21 (35 %)	39 (65 %)	15 (25 %)	45 (75 %)
Normal	97 (40 %)	76 (78 %)	21 (22 %)	42 (43 %)	55 (57 %)	38 (39 %)	59 (61 %)

En esta tabla podemos observar cómo tanto con el test SOH como con la combinación SOH + Calprotectina el 100% de los CCR (10) fueron detectados. Sin embargo, con el test Calprotectina aislado fueron detectados 7 CCR de 12 (58%), mientras que 5 (42%) no fueron diagnosticados.

El test SOH + Calprotectina ofrece la mayor precisión a la hora de detectar Adenomas avanzados, con el cual se detectado 61 Adenoma avanzado (82%) frente a 45 Adenomas avanzados (61%) con el test SOH aislado y 40 (54%) con el test de Calprotectina fecal aislado.

Cabe destacar que el 75% de los Adenomas no avanzados (45) fueron detectados con la combinación SOH + Calprotectina, mientras que 27 (45%) y 39 (65%) fueron detectados con SOH aislada y Calprotectina aislada respectivamente.

5.4. Rendimiento diagnóstico SOH

El test de SOH en comparación con la colonoscopia como gold-estándar para la detección de patología dio 57 verdaderos positivos, 29 falsos negativos, 48 falsos positivos y 109 verdaderos negativos. Los datos se pueden observar en la tabla 5.

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico SOH

	Enfermos	Sanos	Total
SOH Positiva	57	48	104
SOH Negativa	29	109	138
Total	86	157	243

A partir de la misma, mediante la utilización de las fórmulas pertinentes se puede obtener una Sensibilidad del 66 %, una Especificidad del 69 %, un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 55 % y un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 79 %.

5.5. Rendimiento diagnóstico Calprotectina

El test de Calprotectina en comparación con la colonoscopia como gold-estándar para la detección de patología dio 47 verdaderos positivos, 39 falsos negativos, 94 falsos positivos y 63 verdaderos negativos. Los datos se pueden observar en la tabla 6.

Tabla 6. Rendimiento diagnóstico Calprotectina

	Enfermos	Sanos	Total
Calprotectina Positiva	47	94	141
Calprotectina Negativa	39	63	102
Total	86	157	243

A partir de la misma, mediante la utilización de las fórmulas pertinentes se puede

obtener una Sensibilidad del 55 %, una Especificidad del 40 %, un VPP de 33 % y un VPN de 62 %.

5.6. Rendimiento diagnóstico SOH + Calprotectina

Por último, la combinación de ambos test en comparación con la colonoscopia como gold-estándar para la detección de patología dio 73 verdaderos positivos, 13 falsos negativos, 104 falsos positivos y 53 verdaderos negativos. Los datos se pueden observar en la tabla 7.

Tabla 7. Rendimiento diagnóstico combinación SOH+Calprotectina

	Enfermos	Sanos	Total
SOH + Calpro Positiva	73	104	177
SOH + Calpro Negativa	13	53	66
Total	86	157	243

A partir de la misma, mediante la utilización de las fórmulas pertinentes se puede obtener una Sensibilidad del 80 %, una Especificidad del 41 %, un VPP de 34 % y un VPN de 85 %.

5.7. Rendimiento diagnóstico Test Rápido

5.7.1. Lactoferrina

El test de Lactoferrina en comparación con la colonoscopia como gold-estándar para la detección de patología dio 11 verdaderos positivos, 75 falsos negativos, 7 falsos positivos y 150 verdaderos negativos. Los datos se pueden observar en la tabla 8.

Tabla 8. Rendimiento diagnóstico Lactoferrina

	Enfermos	Sanos	Total
Lactoferrina Positiva	11	7	18
Lactoferrina Negativa	75	150	224
Total	86	157	243

A partir de la misma, mediante la utilización de las fórmulas pertinentes se puede obtener una Sensibilidad del 13 %, una Especificidad del 96 %, un VPP de 61 % y un VPN de 67 %.

5.7.2. Transferrina

El test de Transferrina en comparación con la colonoscopia como gold-estándar para la detección de patología dio 37 verdaderos positivos, 49 falsos negativos, 30 falsos positivos y 127 verdaderos negativos. Los datos se pueden observar en la tabla 9.

Tabla 9. Rendimiento diagnóstico Transferrina

	Enfermos	Sanos	Total
Transferrina Positiva	37	30	66
Transferrina Negativa	49	127	176
Total	86	157	243

A partir de la misma, mediante la utilización de las fórmulas pertinentes se puede obtener una Sensibilidad del 43 %, una Especificidad del 81 %, un VPP de 56 % y un VPN de 72 %.

5.7.3. Calprotectina fecal

El test de Calprotectina en comparación con la colonoscopia como gold-estándar para la detección de patología dio 67 verdaderos positivos, 19 falsos negativos, 97 falsos positivos y 60 verdaderos negativos. Los datos se pueden observar en la tabla 10.

Tabla 10. Rendimiento diagnóstico combinación Calprotectina

	Enfermos	Sanos	Total
Calprotectina Positiva	67	97	163
Calprotectina Negativa	19	60	79
Total	86	157	243

A partir de la misma, mediante la utilización de las fórmulas pertinentes se puede obtener una Sensibilidad del 78 %, una Especificidad del 38 %, un VPP de 41 % y un VPN de 47 %.

5.7.4. SOH

El test de SOH en comparación con la colonoscopia como gold-estándar para la detección de patología dio 55 verdaderos positivos, 31 falsos negativos, 38 falsos positivos y 119 verdaderos negativos. Los datos se pueden observar en la tabla 11.

Tabla 11. Rendimiento diagnóstico SOH

	Enfermos	Sanos	Total
SOH Positiva	55	38	92
SOH Negativa	31	119	150
Total	86	157	243

A partir de la misma, mediante la utilización de las fórmulas pertinentes se puede obtener una Sensibilidad del 64,9 %, una Especificidad del 76 %, un VPP de 60 % y un VPN de 79 %.

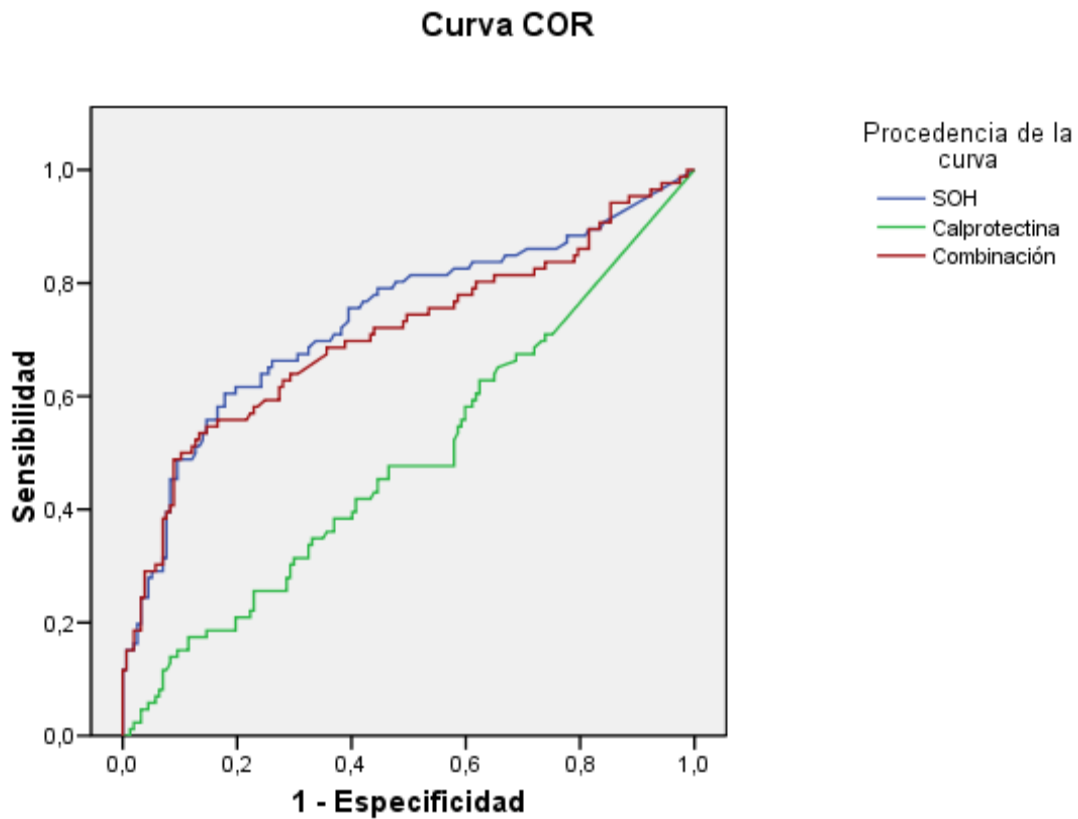
5.8. Comparación curvas ROC

El área bajo la curva ROC para patología de colon relevante es de 0.735 (95% CI: 0.665 - 0.806; $P < 0.01$) para SOH, de 0.489 (95% CI: 0.412 - 0.567; $P = 0.430$) para la Calprotectina y de 0.708 (95% CI: 0.634 - 0.782; $P < 0.01$) para la combinación de ambas. Así, tanto el test SOH como la combinación SOH+Calprotectina tiene una precisión diagnóstica significativamente mayor que la obtenida para la Calprotectina ($P < 0.01$ SOH y combinación, $P = 0.430$ Calprotectina) con un VPN muy aceptable. No se observaron

diferencias significativas entre el uso de SOH y SOH+Calprotectina.

La curva ROC superpuesta de SOH, Calprotectina y su combinación se muestra en el gráfico 1.

Gráfico 1. Superposición curvas ROC



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

6. DISCUSIÓN

A partir del análisis de los datos de la muestra se obtiene que el paciente en un marco de cribado poblacional de CCR con SOH positiva al cual se le realiza una colonoscopia en nuestro medio es más frecuentemente un hombre (62.5%) de unos 65 años remitido a endoscopias cuando la prueba de SOH realizada como cribado poblacional es positiva.

Lo más probable es que se trate de una colonoscopia sin patología adenomatosa relevante (64.6%), siendo la prevalencia de sexo masculino superior (58.6%). En caso de una colonoscopia con patología relevante (35.4%) hay también un predominio del sexo masculino (69.7%). Esta mayor prevalencia de patología neoplásica intestinal en el sexo masculino apoya la epidemiología de esta patología ya ampliamente estudiada y aceptada. Además, la existencia de patología neoplásica muestra una correlación positiva con la positividad para SOH, pero no con la Calprotectina fecal.

En el grupo patología, 13 (5.3%) pacientes no habrían sido detectados con la combinación de ambos test.

En este estudio, ningún paciente con CCR, habría escapado a la detección de la SOH ni de la combinación de ambas pruebas (SOH + Calprotectina). Así, se confirma el rendimiento diagnóstico de la SOH para el CCR siendo positiva en el 100% de los individuos con esta patología, ya aceptado en la práctica clínica para estas indicaciones por la guía NICE ⁷.

Respecto a la comparación del rendimiento diagnóstico, recogido en la tabla 8, se observa que el VPN de la combinación de ambas pruebas no aumenta de manera importante (85%), siendo algo superior al de SOH (VPN 79%), y marcadamente superior al de Calprotectina (VPN 62%). En cuanto al VPP se observa un leve descenso tanto de la combinación (34%) como de la Calprotectina aislada (VPP 33%) respecto al uso de la SOH (VPP 55%) aislado, no siendo éste relevante.

En cuanto a la sensibilidad de la combinación de ambas pruebas (SOH+Calprotectina) es superior a la utilización del test SOH de manera aislada, el cual tiene una mayor especificidad como prueba aislada.

Tabla 8. Comparación del rendimiento diagnóstico.

Test	Normal	Patológico	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad
SOH	138	104	55%	79%	66%	69%
Calprotectina	101	141	33%	62%	55%	40%
SOH + Calprotectina	66	176	34%	85%	80%	41%

Del análisis de la curva ROC se deriva que la detección de patología no es superior en la combinación de ambos test (0,708) en comparación con la de la SOH (0,735) y la Calprotectina (0,489) por separado, no sirviendo como estrategia para disminuir las endoscopias en este contexto.

Podemos ver cómo en otros estudios sobre el rendimiento diagnóstico de la SOH en pacientes sintomáticos concluyen que tanto el VPN como la sensibilidad de esta prueba es de un 100 % para CCR, el mismo resultado que hemos obtenido en este estudio. Sin embargo, teniendo en cuenta los casos de CCR y adenoma avanzado, la sensibilidad de la SOH es del 66%, siendo menor al de los estudios similares. La causa de tanta diferencia en el rendimiento diagnóstico de la SOH es debida a que en dichos estudios no se estableció punto de corte, siendo cualquier cantidad de Hb en heces considerada ya como resultado positivo, mientras que en nuestro estudio hemos establecido un punto de corte superior (50 µg/g).²³

Cabe destacar que, si bien no se ha demostrado evidencia significativa de la Calprotectina en pacientes de cribado de CCR, sí que hay estudios que demuestran una mayor precisión diagnóstica en pacientes sintomáticos al realizar el test de SOH + Calprotectina antes de realizar la colonoscopia diagnóstica.²⁴

En conclusión, ni la combinación de ambos test (SOH+Calprotectina) ni la Calprotectina aislada muestran resultados significativos a la hora de evitar colonoscopias innecesarias por la baja sensibilidad y especificidad de la Calprotectina. Cabe destacar que es un campo en el que se debería continuar investigando, buscando nuevas estrategias con el fin de reducir el coste económico y los riesgos que conlleva la realización de colonoscopias en pacientes sin patología, hasta conseguir su aplicación en la práctica clínica diaria sin que se produzcan riesgos de infradiagnosticar patología colónica relevante.

7. CONCLUSIONES

1. Se demuestra que ni la Calprotectina ni la combinación de SOH+Calprotectina en el contexto de un programa de cribado tienen mayor precisión diagnóstica para descartar patología colónica (adenomas, CCR) que la SOH por sí sola, con lo cual no sería una estrategia útil en la disminución del número de endoscopias en esta población.
2. También se demuestra que la combinación de SOH y Calprotectina con Lactoferrina y Transferrina (Test Rápido) no mejora la precisión diagnóstica de patología relevante en pacientes de cribado de CCR.
3. La combinación de SOH + Calprotectina muestra mayor Sensibilidad en comparación con SOH aislada, que ofrece mayor Especificidad.

El VPN de la Combinación SOH + Calprotectina es ligeramente superior al de la SOH aislada.

8. AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Carlos, que con una total disponibilidad y cercanía ha hecho posible este proyecto.

A mi otro tutor, Alberto, sin el cual la estadística podría haberse convertido en un obstáculo insalvable.

A Gonzalo, por enseñarnos todo lo necesario para procesar las muestras y obtener los datos, así como por su gran ayuda en los momentos en los que el trabajo se nos hacía cuesta arriba.

A Samantha, por hacer buenos todos esos momentos en el despacho en los que tocaba lidiar con lo que los pacientes nos habían traído esa mañana.

A Marta, por compartir tanto el arduo trabajo requerido para reunir todos los datos de este estudio, como las horas necesarias para plasmarlo en este escrito.

Y a los pacientes, ya que sin su colaboración desinteresada nada de esto hubiera sido posible.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103 (6):1541-9.
2. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC) 878. *Off J Eur Union;* 2003. pp. 34–38.
3. Ranasinghe I, Parzynski CS, Searfoss R. Differences in colonoscopy quality among facilities: development of a post-colonoscopy risk-standardized rate of unplanned hospital visits. *Gastroenterology* 2016; 150:103–113
4. Wernli KJ, Brenner AT, Rutter CM, Inadomi JM. Risks Associated With Anesthesia Services During Colonoscopy. *Gastroenterology.* 2016;150:888–894; quiz e18.
5. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008; 135(1):82-90.
6. Parra-Blanco A, Gimeno-Garcia AZ, Quintero E, Nicolas D, Moreno SG, Jimenez A, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol.* 2010;45(7):703-12.
7. NICE Quality standard (QS 124) Suspected cancer. <http://www.nice.org.uk/guidance/qs124>
8. Chiu, H.M., Lee, Y.C., Tu, C.H. et al. Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 832–838.
9. Ciatto, S., Martinelli, F., Castiglione, G. et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer.* 2007; 96: 2180–221.

10. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2009; 8: 290–305.
11. Fagerhol M, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1980; 16(Suppl): 273–282).
12. Roseth A, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion.* 1997; 58:276–180.
13. Roseth A, Fagerhol M, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27:793–798.
14. Roseth A, Schmidt P, Fagerhol M. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34:50–54.
15. Brokes MJ, Whitehead S, Gaya DR, Hawthorne AB. Practical guidance on the use of faecal calprotectin. *Frontline Gastroenterology* 2018; 9: 87-91.
16. Mowat C, Digby J, Strachan JA, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut.* 2016; 65(9): 1463–9.
17. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O’Connell N, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(2):354-363.
18. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. Elsevier BV; 2016.
19. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening.



N Engl J Med. 2012 Feb 23;366(8):697-706.

20. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 6, Issue 10, 1 December 2012, Pages 965–990.
21. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 4, Issue 1, 1 February 2010, Pages 7–27.
22. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1998; 44:837-845.
23. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut* 2016;65:1463-1469.
24. Elias SG, Kok L, De Wit NJ, Witteman BJ, Goedhard JG, et al. Is there an added value of faecal calprotectin and haemoglobin in the diagnostic work-up for primary care patients suspected of significant colorectal disease? A cross-sectional diagnostic study. *BMC Medicine* (2016) 14:141.

10. ANEXO 1: Consentimiento informado**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

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

* Afirmo que he entendido toda la información que se me ha indicado.

* Aseguro que he podido hacer preguntas sobre el estudio.

* Que he recibido suficiente información sobre el estudio.

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

Y que he hablado con el Dr.....

(nombre del investigador)

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

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

* Cuando quiera

* Sin tener que dar explicaciones

* Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos posteriores

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

* Participar en el estudio titulado: CALPROTECTINA, SANGRE OCULTA
EN HECES O SU COMBINACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO