

M2-PIRUVATO QUINASA FECAL (M2-PK) ES UN NUEVO BIOMARCADOR ÚTIL PARA DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

J.M. Vázquez-Morón, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Cabanillas-Casafranca, F.M. Jiménez-Macías, R. Osuna-Molina, R. González-Gutierrez, M. Ramos-Lora

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Introducción: M2-Piruvato Quinasa fecal (M2-PK) es un nuevo biomarcador útil para diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos: Determinar la validez diagnóstica de M2-PK fecal para predecir actividad endoscópica y clínica en la enfermedad de Crohn (EC) comparado con calprotectina, PCR y VSG.

Material: Estudio de validación de prueba diagnóstica de 58 pacientes con EC determinándose SES-CD, CDAI, M2-PK, Calprotectina, PCR y VSG. Calculamos correlación y curvas ROC de los biomarcadores estimando la sensibilidad y especificidad óptima para establecer actividad clínica y endoscópica.

Resultados: M2-PK y calprotectina mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) al comparar media de los grupos en remisión y actividad para SES-CD y CDAI. PCR y VSG no presentaron diferencias significativas ($p > 0.05$) para SES-CD pero sí para CDAI. La correlación con SES-CD y CDAI presentó valores significativos para M2-PK ($r = 0.48$ y $r = 0.25$), Calprotectina ($r = 0.70$ y $r = 0.54$), PCR (r

$= 0.52$ y $r = 0.58$) y VSG ($r = 0.40$ y $r = 0.45$). El área bajo la curva (AUC) respecto al SES-CD y CDAI fue significativo para M2-PK (AUC = 0.78 y AUC = 0.25), Calprotectina (AUC = 0.89 y AUC = 0.83), PCR (AUC = 0.69 y AUC = 0.80) y VSG (AUC = 0.66 y AUC = 0.72). M2-PK y calprotectina presentaron sensibilidad 85% y especificidad 78% para establecer actividad endoscópica. M2-PK presentó sensibilidad 67% y especificidad 65% y calprotectina sensibilidad 79% y especificidad 76% para determinar actividad clínica.

Conclusiones: M2-PK fecal es un biomarcador válido y con alta precisión para predecir actividad endoscópica en la EC siendo superiores a PCR y VSG. M2-PK fecal es válido para definir actividad clínica pero menos preciso que calprotectina fecal, PCR y VSG. Calprotectina fecal presenta mayor precisión diagnóstica que M2-PK, PCR y VSG para predecir actividad clínica y endoscópica en la EC.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, M2-piruvato quinasa, calprotectina, SES-CD y CDAI.

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez.
Ronda Norte S/N. 21005. Huelva
Teléfono fijo: 959101238
Teléfono móvil: 648016938
juanma_cartaya@hotmail.com

Abstract

Introduction: Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK) is a new useful biomarker to diagnose inflammatory bowel disease.

Aims: To determine the diagnostic accuracy of fecal M2-PK to predict clinical and endoscopic activity in Crohn's disease (CD) compared to calprotectin, CRP and ESR.

Material: Validation study of a diagnostic test for 58 patients with CD determining SES-CD, CDAI, M2-PK, calprotectin, CRP and ESR. We calculated the correlation and ROC curves of biomarkers estimating the optimal sensitivity and specificity to establish clinical and endoscopic activity.

Results: M2-PK and calprotectin showed significant differences ($p < 0.05$) when comparing the groups average in remission and activity for SES-CD and CDAI. CRP and ESR did not differ significantly ($p > 0.05$) for SES-CD but they did for CDAI. The correlation with SES-CD and CDAI showed significant values for M2-PK ($r = 0.48$ and $r = 0.25$), calprotectin ($r = 0.70$ and $r = 0.54$), CRP ($r = 0.52$ and $r = 0.58$) and ESR ($r = 0.40$ and $r = 0.45$). The area under the curve (AUC) compared to the SES-CD and CDAI was significant for M2-PK (AUC = 0.78 and AUC = 0.25), calprotectin (AUC = 0.89 and AUC = 0.83), CRP (AUC = 0.69 and AUC = 0.80) and ESR (AUC = 0.66 and AUC = 0.72). M2-PK and calprotectin showed 85% sensitivity and 78% specificity to establish endoscopic activity. M2-PK showed 67% sensitivity and 65% specificity and calprotectin showed 79% sensitivity and 76% specificity to determine clinical activity.

Conclusions: Fecal M2-PK is a valid biomarker with high accuracy to predict endoscopic activity in CD with better results than CRP and ESR. Fecal M2-PK is valid to define clinical activity but less accurate than fecal calprotectin, CRP and ESR. Fecal calprotectin has higher diagnostic accuracy than M2-PK, CRP and ESR for predicting clinical and endoscopic activity in CD.

Key words: Crohn's Disease, M2-pyruvate kinase, calprotectin, SES-CD and CDAI.

Abreviaturas: M2-PK: M2- piruvato quinasa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, SII: síndrome de intestino irritable, CDEIS: índice de severidad endoscópica en la enfermedad de Crohn, SES-CD: índice simplificado de severidad endoscópica de la enfermedad de Crohn, CDAI: índice de actividad en la enfermedad de Crohn, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, AINES: antiinflamatorios no esteroideos, S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Introducción

La Enfermedad de Crohn (EC) es una entidad que se caracteriza por la presencia de una inflamación crónica recidivante que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo (desde la boca hasta el ano), de forma segmentaria, discontinua y con afectación transmural de la pared. No existe ningún síntoma ni signo patognomónico para su diagnóstico, de modo que para diagnosticarla se precisa la combinación de una serie de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos que lo indiquen, al tiempo que se descartan otras enfermedades que pueden cursar con una clínica similar¹.

La EC puede presentar distintos grados de actividad como son: Remisión, actividad leve, moderada o grave. Para evaluar dicha actividad se han desarrollado una serie de índices clínicos y endoscópicos específicos, como son el CDAI y el SES-CD respectivamente.

Índice de actividad en la enfermedad de Crohn (CDAI)

El índice clínico más frecuentemente utilizado es el CDAI (Crohn Disease Activity Index). Es el principal índice validado por las guías de consenso en la práctica clínica. Valora de forma cuantitativa ocho parámetros: siete clínicos y uno analítico, por ello es un índice más de gravedad clínica que de actividad inflamatoria. Cada parámetro es multiplicado por un factor obteniéndose una cifra final para cada uno cuya suma total determina un resultado numérico que nos permite definir el grado de actividad de la enfermedad del paciente. El rango de los distintos grados es: Remisión < 150 puntos, actividad leve 150-219 puntos, actividad moderada 220-450 puntos y actividad grave > 450 puntos².

Índices endoscópicos en la enfermedad de Crohn

Desde 1989 se han desarrollado índices para definir la actividad o gravedad en la EC a partir de los hallazgos endoscópicos. El más conocido es el CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) creado por el grupo francés GETAID³. Es un índice que presenta gran complejidad ya que todas las lesiones deben medirse en centímetros y posteriormente aplicar los distintos factores multiplicadores. Es utilizado sólo en ensayos clínicos. En el año 2004 un grupo italiano desarrolló un índice más sencillo denominado SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). El SES-CD clasifica la actividad endoscópica en función de las características de las lesiones presentes a nivel de colon e íleon. Valora la presencia de lesiones en 5 tramos: Recto, colon izquierdo, colon transversal, colon derecho e íleon. La suma total nos permite clasificar al paciente en función del grado de actividad endoscópica según el valor obtenido: Remisión ≤ 3 puntos, actividad leve 4-10 puntos, actividad moderada 11-19 puntos y actividad grave ≥ 20 puntos⁴. Un estudio reciente llevado a cabo por Sipponen T. y colaboradores ha comparado ambos índices endoscópicos observándose una estrecha correlación entre ellos⁵.

Biomarcadores fecales

Desde hace aproximadamente 20 años se determinan y se estudian biomarcadores fecales en la EII y más en concreto en la EC. El principal biomarcador fecal es la calprotectina. Se han determinado nuevos biomarcadores fecales como es la M2-PK que ha demostrado su utilidad para ayudar a diagnosticar la EII distinguiéndola del síndrome de intestino irritable (SII).

M2-PK es una isoforma especial de la piruvato quinasa, enzima clave de la glicólisis, que se expresan en células que tienen vida media corta por estar en continua replicación como son las células que componen la mucosa intestinal⁶. Los niveles elevados pueden detectarse en suero y heces. La determinación de M2-PK en heces es una prueba sencilla y de bajo coste que se realiza mediante una técnica de ELISA similar a la utilizada para determinar calprotectina. Las concentraciones son estables a temperatura ambiente hasta 3 días o hasta un año a -20°C ⁷. Existen varios

estudios que han confirmado que M2-PK es un marcador biológico útil para diagnosticar EII distinguiéndola del SII pero sólo en un subanálisis de uno de ellos se afirma que puede existir correlación con el grado de actividad en la EII⁸⁻¹⁰, por lo que la utilidad de M2-PK en la EII aún no se ha determinado con exactitud.

La calprotectina es una proteína presente en el citoplasma de los granulocitos que representa el 60% de las proteínas citosólicas¹¹. La presencia de calprotectina en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal como se ha descrito en la EII¹². Su cuantificación se realiza mediante una técnica de ELISA, sencilla y también de bajo coste, con una única muestra de heces (5 gr.), para determinar este marcador de modo fiable. Varios estudios han confirmado una fuerte correlación directa entre los valores de calprotectina fecal y la actividad de la EC evaluada por índices clínicos, endoscópicos e incluso histológicos¹³⁻¹⁵.

La colonoscopia con toma de biopsia se considera el "Gold Standart" para evaluar la presencia de inflamación, la localización y la gravedad en la EC. Pero esta es una prueba compleja, de coste elevado, invasiva, en ocasiones rechazada por el paciente y con una importante lista de espera. En los últimos años varios estudios han demostrado que los biomarcadores fecales son herramientas precisas para predecir presencia de inflamación en la EC¹⁶. La calprotectina fecal es el biomarcador más estudiado y parece ser el más preciso para definir actividad. Consideramos que M2-PK puede ser un biomarcador válido para determinar presencia de inflamación a nivel intestinal incluso puede ser un biomarcador complementario con calprotectina ya que tiene un origen distinto (M2-PK: enterocito y Calprotectina: leucocitos) a diferencia de otros biomarcadores fecales como lactoferrina o elastasa de los polimorfonucleares.

Nuestro principal objetivo fue determinar la verdadera validez diagnóstica de M2-PK fecal para predecir actividad endoscópica y clínica en la EC comparada con calprotectina, PCR y VSG.

Material, método y análisis estadístico

Pacientes

Realizamos un estudio de validación de prueba diagnóstica en el cual participaron 58 pacientes. Participaron 58 pacientes que se seleccionaron en base a estos criterios de inclusión: diagnóstico de EC en base a criterios clínicos endoscópicos e histológicos, edad superior a 16 años y firma de consentimiento informado específico para este estudio aprobado por el comité de ética del hospital Juan Ramón Jiménez. Se consideraron criterios de exclusión: presencia de cuadro infeccioso agudo o enfermedad inflamatoria distinta de EC, extensas resecciones intestinales (colectomía total o subtotal) o consumo de AINES de forma crónica. El período de captación de pacientes fue de 18 meses (desde Enero de 2011 hasta Junio de 2012).

Método

Se captaron a pacientes desde la consulta monográfica de EII y también desde la planta de hospitalización de Aparato Digestivo de nuestro hospital. A todos los pacientes se les realizó analítica de sangre para determinar cifras de PCR, VSG y hemograma. También se recogió dos muestras de heces para determinar los niveles de calprotectina y M2-PK fecal, estas muestras fueron conservadas a -20° C y posteriormente se mandaron a un laboratorio externo que realizó la determinación de cada biomarcador mediante una técnica de ELISA. El análisis de sangre y la recogida de heces se realizó el mismo día. Se realizó además coprocultivo, estudio de parásitos y de toxina de Clostridium Difficile en heces incluyéndose sólo a los pacientes en los que estas tres determinaciones fueron negativas. Se recogieron datos clínicos de cada paciente que nos permitieron calcular el CDAI. Este índice valora ocho parámetros: siete clínicos (número de deposiciones blandas o líquidas durante 7 días consecutivos, presencia y grado de dolor abdominal durante 7 días consecutivos, valoración del bienestar general durante 7 días consecutivos, número de complicaciones o manifestaciones de la enfermedad, consumo de fármacos para controlar la diarrea, presencia de masa inflamatoria abdominal y pérdida de peso) y uno analítico (hematocrito). Se realizó en todos los pacientes una ileocolonoscopia completa, previa preparación con solución evacuante Bohm, observando el aspecto de la mucosa y la presencia de lesiones en cada uno de los tramos colónicos e íleon terminal para el cálculo del SES-CD que valora 4 parámetros: presencia de úlceras y tamaño, porcentaje de superficie ulcerada, porcentaje de superficie inflamada y presencia de estenosis. Estos se determinan en 5 tramos: recto, colon izquierdo, colon transversal, colon derecho e íleon. Finalmente obtenemos una puntuación de cada índice y clasificamos a los pacientes en dos grupos según estén en remisión o presenten actividad de la enfermedad desde el punto de vista clínico y endoscópico. Se define remisión clínica para un CDAI < 150 y actividad clínica para CDAI ≥ 150 del mismo modo que remisión endoscópica para SES-CD ≤ 3 y actividad endoscópica para SES-CD > 3.

Análisis estadístico

Inicialmente realizamos un estudio descriptivo de los datos definiendo la edad media de la muestra, distribución de género, edad media de evolución, localización de la enfermedad, distribución por grados de actividad y tratamiento. Posteriormente utilizamos prueba t-student para muestras independientes comparando las medias de los biomarcadores entre el grupo que estaba en remisión y el grupo que presentaba actividad de la enfermedad. Calculamos la correlación, utilizando prueba de rho de Spearman, de la M2-PK y los otros biomarcadores con respecto a ambos índices de actividad conformando un cuadro de correlaciones. Finalmente se calcularon las curvas ROC de la M2-PK y los otros biomarcadores con respecto a ambos índices de actividad estimando el área bajo la curva y el punto de corte óptimo que permita definir con mayor precisión la presencia de actividad clínica y endoscópica obteniéndose las mejores cifras de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para establecer actividad clínica y endoscópica.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Nº de pacientes	58
Género (H/M)	27/31
Edad (media)	42 años (16-69)
Años enfermedad	6 años (0-26)
Localización	
Ileal	19 (33%)
Colónica	15 (26%)
Ileo-cólica	24 (41%)
Actividad (SES-CD/CDAI)	
Remisión	18/28
Leve	22/15
Moderada	14/14
Grave	2/1
Tratamiento	
Sin tratamiento	10 (17%)
Mesalazina	30 (52%)
Corticoides	10 (17%)
Azatioprina	12 (20%)
Anti-TNF	5 (8%)

Tabla 2. Biomarcadores y actividad endoscópica.

Biomarcador	Act. Endoscop.	Media	Sig.
M2-PK	Actividad	12.7 U/l (IC 10.3-15.1)	p < 0.01
	Remisión	5.4 U/l (IC 2.0-8.8)	
CALP	Actividad	308 µg/g (IC 258-358)	p < 0.01
	Remisión	91 µg/g (IC 58-125)	
PCR	Actividad	1.7 mg/dl (IC 0.6-2.9)	p 0.14
	Remisión	0.5 mg/dl (IC 0.06- 1.00)	
VSG	Actividad	34 mm3/h (IC 26-42)	p 0.16
	Remisión	24 mm3/h (IC 13-35)	

Rango de actividad: Actividad (SES-CD > 3), Remisión (SES-CD ≤ 3)

Resultados

Estudio descriptivo (Tabla 1)

Se seleccionaron 58 pacientes (27 hombres y 31 mujeres), con edad media de 42 años (16-69), la media de años de evolución de la enfermedad fue de 6 años (0-26 años). La localización más frecuente fue la ileo-cólica (41%), seguido de la ileal (33%) y finalmente la colónica (26%). 30 pacientes presentaban actividad clínica (15 leve, 14 moderada y 1 grave) y 28 estaban en remisión mientras que 40 pacientes presentaban actividad endoscópica (22 leve, 14 moderada y 2 grave) y 18 remisión. Respecto al tratamiento 10 pacientes (17%) no realizaba ningún tratamiento, 30 pacientes (52%) mesalazina, 10 pacientes (17%) prednisona, 12 pacientes (20%) azatioprina y 5 pacientes (8%) anti-TNF.

Comparación de medias

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos según presentasen actividad o remisión desde el punto de vista clínico y también endoscópico. Con respecto al SES-CD los valores de M2-PK y calprotectina fecal presentaban diferencias significativas ($p < 0.05$), pero las diferencias entre los niveles de PCR y VSG no fueron significativas ($p > 0.05$) entre ambos grupos (Tabla 2). Con respecto al CDAI los valores de los 4 biomarcadores presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos remisión-actividad (Tabla 3).

Comparamos las medias de los biomarcadores entre los pacientes con sólo afectación ileal y el resto (colónica e ileocólica). M2-PK y calprotectina presentaron niveles inferiores en los pacientes con actividad con afectación exclusivamente ileal (M2-PK: 7.7 U/l vs 12 U/l; Calprotectina 176 µg/g vs 272 µg/g) con diferencias significativas ($p = 0.45$ y $p = 0.40$ respectivamente). No se observaron diferencias entre los niveles de PCR y VSG en cuanto a la localización de la enfermedad.

Tabla 3. Biomarcadores y actividad clínica.

Biomarcador	Act. clínica	Media	Sig.
M2-PK	Actividad	12.6 U/l (IC 9.6-15.5)	p 0.03
	Remisión	8.2 U/l (IC 5.3-11.2)	
CALP	Actividad	340 µg/g (IC 279-402)	p < 0.01
	Remisión	134 µg/g (IC 100-168)	
PCR	Actividad	2.3 mg/dl (IC 0.9-3.8)	p 0.01
	Remisión	0.3 mg/dl (IC 0.2- 0.5)	
VSG	Actividad	40 mm3/h (IC 29-50)	p < 0.01
	Remisión	21 mm3/h (IC 15-27)	

Rango de actividad: Actividad (CDAI ≥ 150), Remisión (CDAI < 150)

Correlaciones entre biomarcadores, CDAI y SES-CD

Se determinó la correlación entre SES-CD, CDAI, M2-PK fecal, calprotectina fecal, PCR y VSG realizando un test de rho de Spearman conformándose un cuadro de correlaciones (Tabla 4).

Biomarcadores fecales

M2-PK presentó correlación positiva con SES-CD ($r = 0.50$; $p < 0.01$) y CDAI ($r = 0.25$; $p = 0.03$). Calprotectina mostró una fuerte correlación positiva con SES-CD ($r = 0.70$; $p < 0.01$) y también positiva con CDAI ($r = 0.53$; $p < 0.01$). Todas las correlaciones

Tabla 4. Correlaciones entre SES-CD, CDAI y biomarcadores.

	SES-CD	CDAI	M2-PK	CALP	PCR	VSG
SES-CD	1.0	0.70	0.50	0.70	0.52	0.40
CDAI	0.70	1.0	0.25	0.53	0.52	0.40
M2-PK	0.50	0.25	1.0	0.80	0.38	0.33
CALP	0.70	0.53	0.80	1.0	0.53	0.50
PCR	0.52	0.52	0.38	0.53	1.0	0.61
VSG	0.40	0.40	0.33	0.50	0.61	1.0

fueron estadísticamente significativas, siendo la correlación entre ambos biomarcadores la que presentó mayor fuerza ($r = 0.80$; $p < 0.01$). También se observó una fuerte correlación entre ambos índices de actividad ($r = 0.70$; $p < 0.01$).

Biomarcadores serológicos

PCR presentó correlación positiva con SES-CD y CDAI ($r=0.52$; $p < 0.01$ y $r=0.52$; $p < 0.01$, respectivamente). También VSG presentó correlación positiva, aunque más débil que la PCR, para ambos índices ($r=0.40$; $p < 0.01$ y $r=0.40$; $p < 0.01$, respectivamente).

Curvas ROC entre biomarcadores e índices de actividad (Figura 1)

SES-CD y biomarcadores

M2-PK, Calprotectina, PCR y VSG presentaron un área bajo la curva (AUC) con respecto al SES-CD de 0.78 ($p < 0.01$), 0.89 ($p < 0.01$), 0.69 ($p = 0.02$) y 0.66 ($p = 0.04$) respectivamente. Ambos biomarcadores fecales presentaron S 85%, E 78%, VPP 89% y VPN 71% para establecer actividad endoscópica con un punto de corte óptimo de 4.5 U/l para M2-PK y 130 $\mu\text{g/g}$ para calprotectina (Tabla 5).

CDAI y biomarcadores

M2-PK, calprotectina, PCR y VSG presentaron AUC con respecto CDAI de 0.65 ($p = 0.04$), 0.83 ($p < 0.01$), 0.80 ($p < 0.01$) y 0.72 ($p = 0.04$) respectivamente. M2-PK presentó sensibilidad 67% y especificidad 65% para un punto de corte óptimo de 7 U/l y calprotectina sensibilidad 79% y especificidad 76% para un punto de corte óptimo de 190 $\mu\text{g/g}$ para establecer actividad clínica (Tabla 6).

Discusión

La EII activa se acompaña de un aumento de la renovación celular en la mucosa intestinal lo que conlleva un aumento de la división celular y por lo tanto unos niveles mayores de M2-PK en heces. En este sentido, M2-PK ha mostrado resultados prometedores en un estudio piloto cuyo objetivo fue poner de relieve el valor potencial de M2-PK como marcador indirecto de la inflamación en pacientes con EII en comparación con los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII)⁸. Otro estudio donde se correlacionaban los valores de M2-PK y calprotectina fecal para diferenciar entre enfermedad orgánica (EII o Cáncer colorectal) y funcional (SII) donde se realiza un análisis subgrupo en que se evidencia que hay diferencias importantes de ambos marcadores fecales entre EII activa y no activa demostrándose una fuerte correlación lineal entre ambos marcadores, este es el primer estudio que ha puesto en evidencia la elevación de la M2-PK en EII activa y además afirma que puede existir correlación directa entre la M2-PK y el grado de actividad de la enfermedad⁹. En otro estudio más actual se compararon M2-PK y calprotectina en heces para diferenciar entre enfermedad intestinal orgánica o funcional ambos marcadores se mostraron útiles aunque la calprotectina mostró mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo aunque las diferencias no fueron significativas, en este estudio de 105 pacientes estudiados sólo 14 presentaron enfermedad orgánica

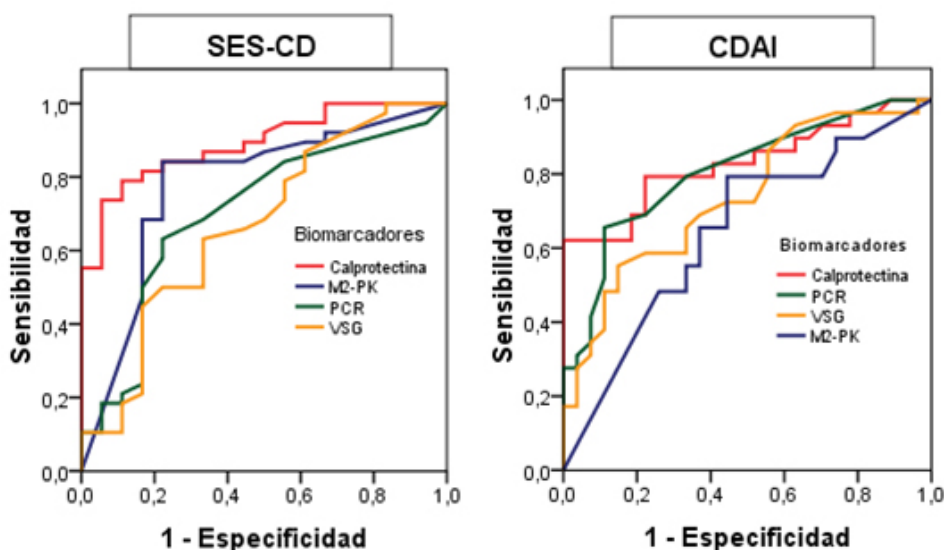


Figura 1 Curvas ROC.

Tabla 5. Precisión diagnóstica de biomarcadores con respecto SES-CD.

Marcador	Punto de corte	AUC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	P
Calprotectina	130 µg/g	0.89	85	78	89	71	< 0.01
M2-PK	4.5 U/l	0.78	85	78	89	71	< 0.01
PCR	0.3 mg/dl	0.69	68	67	81	50	0.02
VSG	19 mm/h	0.66	65	56	76	45	0.05

Tabla 6. Precisión diagnóstica de biomarcadores con respecto CDAI.

Marcador	Punto de corte	AUC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	P
Calprotectina	190 µg/g	0.83	79	78	75	74	< 0.01
M2-PK	7.0 U/l	0.65	67	65	63	60	0.04
PCR	0.3 mg/dl	0.80	75	70	72	66	< 0.01
VSG	19 mm/h	0.72	71	66	65	62	0.04

intestinal y de estos únicamente 9 pacientes fueron diagnosticados de EC, por lo que es un estudio en el las diferencias entre ambos biomarcadores en los pacientes con EC es poco valorable¹⁰. En nuestro estudio observamos que M2-PK es un biomarcador válido, y con alta precisión, para poder predecir actividad endoscópica (AUC 0.78, S 85%, E 78%, VPP 89, VPN 71) con un punto de corte de 4.5 U/l. Aunque presenta una baja precisión para definir actividad clínica (AUC 0.65, S 67%, E 65%, VPP 63, VPN 60) para un punto de corte de 7 U/l.

Calprotectina es el biomarcador que ha presentado mayor correlación con todos los índices de actividad utilizados en la mayoría de los estudios. En concreto en la EC se ha observado en varios estudios una fuerte correlación entre los valores de calprotectina fecal y la actividad evaluada por parámetros clínicos, endoscópicos e incluso histológicos¹³⁻¹⁵. Nuestros resultados confirman que es el biomarcador más preciso para establecer actividad clínica pero sobre todo actividad endoscópica con una alta precisión diagnóstica (AUC 0.89, S 85%, E 78%, VPP 89, VPN 71) con un punto de corte establecido en 130 µg/g. También presenta buena precisión para definir actividad clínica (AUC 0.83, S 79%, E 78%, VPP 75, VPN 74) para un punto de corte de 190 µg/g. Nuestros resultados muestran que calprotectina fecal es más precisa que M2-PK, PCR y VSG para predecir actividad endoscópica y clínica.

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita. Se sintetiza en el hígado. Tiene una vida media corta, por lo que se eleva precozmente al inicio del proceso inflamatorio y disminuye rápidamente tras su resolución¹⁸. En la EC, PCR han mostrado correlación directa con el CDAI y el CDEIS¹⁹. En general se ha demostrado que la PCR es el marcador serológico que más estrechamente se correlaciona con la actividad clínica de la enfermedad¹². La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar. La presencia de reactantes de fase aguda acelera dicha velocidad. Diversos estudios han demostrado

una correlación positiva con la actividad clínica de los pacientes con EC20-21. Nuestros resultados evidencian que PCR y VSG presentan menor precisión que M2-PK y calprotectina para predecir actividad endoscópica, aunque son más precisos que M2-PK para establecer actividad clínica.

En cuanto a los valores de los biomarcadores según la localización de la enfermedad se observó que existen diferencias en los niveles de M2-PK y calprotectina entre los pacientes que presentaban actividad sólo a nivel ileal o actividad a nivel de colon o de ambas localizaciones (ileo-cólica). Sipponen y cols encuentran diferencias similares entre los pacientes con afectación ileal en los niveles de calprotectina y lactoferrina fecal con respecto a la localización cólica o ileo-colica, incluso concluye que en la afectación exclusiva del íleon unos valores normales de biomarcadores fecales no excluye la existencia de actividad²². Aunque en nuestro estudio los niveles de M2-PK y calprotectina son inferiores en los pacientes con afectación sólo a nivel ileal, las cifras de los biomarcadores fecales se encuentran por encima del punto de corte óptimo para definir actividad y por lo que las diferencias pueden explicarse quizás porque en el grupo de afectación ileal la extensión de la enfermedad es menor mientras que en la afectación cólica o ileo-colica la afectación es más extensa y puede existir mayor liberación de biomarcadores en las heces. Estas diferencias no existen con los biomarcadores serológicos PCR y VSG.

Para futuros avances en esta línea de investigación consideramos que sería interesante corroborar estos resultados con una muestra mayor de pacientes analizando también la complementariedad de estos biomarcadores, probable entre calprotectina y M2-PK por derivar de células distintas (leucocitos y enterocitos), para predecir actividad endoscópica con mayor precisión. Por ello seguiremos incorporando pacientes a este estudio y realizaremos nuevos análisis estadísticos.

Conclusiones

M2-PK fecal es un biomarcador válido y con alta precisión para predecir actividad endoscópica en la EC siendo superiores a PCR y VSG. M2-PK fecal es válido para definir actividad clínica pero menos preciso que calprotectina fecal, PCR y VSG. Calprotectina fecal presenta mayor precisión diagnóstica que M2-PK, PCR y VSG para predecir actividad clínica y endoscópica en la EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definition and diagnosis. *Gut* 2006; 55: 1-15
2. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976; 70 (3): 439-444
3. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut* 1989; 30 (7): 983-989
4. Daperno M, D'haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60 (4): 505-512
5. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 (12): 2131-2136
6. Mazurek S, Grimm H, Oehmke M, Weisse G, Teigelkamp S, Eigenbrodt E. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumour cells. *Anticancer Res.* 2000; 20 (6D): 5151-5154.
7. Hugo F, Fischer G, Eigenbrodt E. Quantitative detection of tumor M2-PK in serum and plasma. *Anticancer Res.* 1999; 19 (4A): 2753-2758.
8. Sherwood R, Maestranzi S, Forgacs I, et al. Fecal M2-pyruvate kinase: a novel, non-invasive marker of bowel inflammation. *Clin Chim Acta.* 2005; 355: S157.
9. Chung-Faye G, Hayee B, Maestranzi S, Donaldson N, Forgacs I, Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): A novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13 (11): 1374-1378.
10. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM. Fecal dimeric M2- Pyruvate Kinase (Tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15 (11): 1630-1634.
11. 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 (4): 675-681.
12. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006; 55 (3): 426-431.
13. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (1): 162-169.
14. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaïche J, Louis E et al. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (9): 1100-1105.
15. Burri E, Beglinger C. Fecal calprotectin – a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 5: w13557.
16. Gisbert JP, Mcnicholl AG. Questions and answers on the role of fecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009. 41 (1): 56-66.
17. Gisbert, JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30: 117-129.
18. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med.* 2004; 350 (14):1450-1452.
19. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(8): 707-712.
20. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12 (6): 643-646.
21. Tromm A, Tromm CD, Hüppe D, Schwegler U, Krieg M, MayB. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27 (9): 774-778.
22. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (10): 1221-1229.