

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA:
BIOMARCADORES FECALES UTILIZADOS PARA LA DETECCIÓN DE
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, 2017 a 2022.**

**Autor:
ANDRÉS DANIEL CEVALLOS CEVALLOS**

**DIRECTOR:
Mtr. OSCAR MAURICIO PUENTE VALDIVIA**

QUITO, 2023

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Andrés Daniel Cevallos Cevallos, C.C 1723895114; autor del trabajo de titulación denominado: **“Revisión bibliográfica narrativa: Biomarcadores fecales utilizados para detección de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2017 a 2022.”**, previo a la obtención del grado académico de Licenciado en Laboratorio clínico en la Facultad de Medicina-Carrera de Laboratorio Clínico:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Andrés Daniel Cevallos Cevallos

C.C. 1723895114

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación del Señor Andrés Daniel Cevallos Cevallos intitulado “**Revisión bibliográfica narrativa: Biomarcadores fecales utilizados para la detección de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2017 a 2022.**” ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Oscar Mauricio Puente Valdivia', is written over a faint, light blue circular stamp or watermark.

Mtr. Oscar Mauricio Puente Valdivia

Director

13 de junio de 2023

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios que ha sido quién a guiado mi caminar, poniéndome en los lugares y en las personas correcta en mi vida, por brindarme la sabiduría, la fuerza y la salud para poder continuar siempre de la mano de mis padres Laura y Andrés, mi segundo pilar, que gracias a ellos soy el hombre y el profesional de ahora, por nunca dejarme solo y siempre acompañarme en mis proyectos y locuras de vida.

Mi madre por ser mi consejera, amiga y mi fortaleza en esta etapa de mi carrera. A mis hermanas Sonia, Laura, Anita y Gaby, que con sus consejos y apoyo nunca me sentí desvanecer y me supieron dar su mano y apoyo económico en cada momento. A mi cuñado Leonardo, por ser un gran amigo y apoyo en esta etapa de vida, por siempre estar ahí cuando lo he necesitado. A Giovanni por ser mi primer paciente, por confiar en mi desde el principio de mi profesión y a Edison por ser siempre sincero al decirme en que estoy fallando, me ha servido mucho para seguir mejorado como persona.

A mis misioneros y mi movimiento juvenil Giovanni Antonio Farina (G.A.F), como yo les digo mi Familia G.A.F, gracias por permitirme ser su coordinador y a través de ustedes, enseñarme a como saber liderar. Un agradecimiento especial a Sor Aída, Sor Angélica, Sor Martha María, por ser ese aliento de vida, de impulso, considero que el liderazgo que tengo se las debo a ellas, por ver en mí algo especial, y ser esa persona que ahora deja huella en los lugares que voy.

Agradezco a la vida por haberme permitido culminar mis estudios universitarios en la PUCE, al tener excelentes docentes que me supieron impartir sus conocimientos en mi a lo largo de toda la carrera, permitiéndome convertir en un profesional con ética y valores morales. A mi tutor, el Magister Oscar Puente, un Dios le pague por ser esa guía y ese amigo de impulso para lograr esta meta.

Andrés Cevallos

DEDICATORIA

A mis padres, hermanas, familia, Movimiento G.A.F, comunidad Dorotea y mis amigos Luis, Damián y Stefy por acompañarme y ser esa fuerza e impulso para lograr esta meta de mi vida, sin su apoyo y consejos no lo hubiese logrado, han sido cada uno de ustedes esa luz motivadora a lo largo de mi carrera universitaria.

De manera especial a mis padres Laura y Andrés Cevallos, a mi hermana Laura y mi sobrina Camila gracia por confiar en mi y siempre levantarme y darme esos ánimos de que yo si puedo y como dice mi madre, volar alto como un águila, alcanzando todo lo que me proponga. Ustedes han sido quienes con su amor y enseñanza la base para guiarme durante todo el camino de mi vida y se que siempre contaré con ustedes, los amo.

Y con gran amor dedico este trabajo de grado a mi mamita Guadita que sé que, desde el cielo, ella me sigue bendiciendo y está muy orgullosa de verme cumplir esta meta.

Andrés Cevallos

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	ii
CERTIFICACIÓN.....	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
DEDICATORIA.....	v
TABLA DE CONTENIDO.....	6
LISTA DE TABLAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE SIGLAS.....	10
RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	12
INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 Planteamiento del Problema.....	14
1.2 Justificación.....	15
1.3 Pregunta de investigación.....	16
1.4 Objetivos.....	16
1.4.1 <i>Objetivo General</i>	16
1.4.2 <i>Objetivos Específicos</i>	16
1.5 Delimitación del Estudio.....	17
MARCO METODOLÓGICO.....	17
2.1 Tipo de Estudio.....	17
2.2 Identificación del campo de estudio.....	17
2.3 Proceso de Revisión Bibliográfica.....	17
2.3.1 <i>Selección de las Fuentes de Información</i>	17
2.3.2 <i>Realización de Búsqueda Bibliográfica</i>	18
2.3.3 <i>Estrategias de Búsqueda y su Registro</i>	19
2.3.4 <i>Revisión de la Información</i>	19
SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	21
3.1 Criterios de búsqueda.....	21
3.2 Pasos de depuración y selección de la información.....	21
3.3 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio.....	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	33
RECOMENDACIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS.....	39

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Búsqueda de fuentes de información por tipo de plataforma.....	18
Tabla 2. Descriptores utilizados en MeSH y DeCS	19
Tabla 3. Biomarcadores de origen fecal empleados para el diagnóstico en CU y EC.....	23
Tabla 4. Artículos científicos sobre sensibilidad y especificidad , PPV y NPV	28
Tabla 5. Resultados de los artículos científicos sobre la validez de las pruebas para EII	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases del proceso de revisión bibliográfica.....	20
Figura 2. Diagrama de Flujo del proceso para la sección de la información.....	22

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Matriz de estrategia de búsqueda.	40
Anexo 2. Matriz de recolección de información primaria.	41
Anexo 3. Declaración STROBE de los estudios observacionales.	42
Anexo 4. Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados	44
Anexo 5. Matriz de información de artículos excluidos	47

LISTA DE SIGLAS

- BAFF:** Factor activador de células B
- CU:** Colitis Ulcerosa
- CF:** Calprotectina Fecal
- DeCS:** Descriptores en Ciencias de la Salud
- EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- EC:** Enfermedad de Crohn
- FECP** Proteína catiónica de eosinófilos fecales
- FIT:** Prueba Inmunoquímica Fecal
- FLCN2:** Lipocalina 2 fecal
- FLE:** Esterasa de leucocitos fecales
- FNTsa:** Farnesiltransferasa
- M2-PK:** Lisozima, M2-piruvato quinasa
- MeSH:** Medical Subject Headings
- MMP9:** Metaloproteinasa de Matriz 9
- MPO:** Mieloperoxidasa fecal
- NPV:** Valor Predictivo Negativo
- OSM:** Oncontatina M
- PCR:** Proteína C Reactiva
- PMN-e:** Elastasa de neutrófilos polimorfonucleares
- PPV:** Valor Predictivo Positivo
- S100A12:** Calgranulina C
- SII:** Síndrome de Intestino Irritable
- VSG:** Velocidad de Eritrosedimentación

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una patología crónica del tracto gastrointestinal que engloba dos entidades de relevancia clínica: Colitis ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC); dichas patologías se caracterizan por afectar el intestino de manera inflamatoria y crónica, evolucionado en brotes (fase activa) y periodos de remisión (fase inactiva). El diagnóstico de la EII se basa en la identificación de aspectos clínicos, laboratorio, endoscópicos e histológicos, estos últimos como métodos invasivos. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue correlacionar los diferentes biomarcadores fecales para el diagnóstico de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa en revistas indexadas de impacto mundial desde 2017 hasta 2022.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptivo que abordó los principales biomarcadores fecales empleados para el diagnóstico de EII. La revisión siguió las recomendaciones de Medina, López y otros (2010), el diagrama de cuatro fases propuesto por Moher y otros (2009) en base a la lista de verificación STROBE. Para facilitar la búsqueda se utilizaron descriptores basados en los términos *MeSH* y *DeCS*, operadores booleanos como “AND”, “OR”, “NOT” y de truncamiento (*) en los diferentes buscadores de las bases de datos; se incluyeron estudios de nivel mundial de cuartil Q1 a Q4 que incorporan el uso de biomarcadores fecales en la EII de los diferentes artículos científicos identificados en idioma inglés y español, de acceso gratuito con una temporalidad de cinco años, publicados entre febrero del 2017 a enero del 2022 en población adulta de 20 a 60 años.

Resultados: Los datos recopilados permitiendo identificar 21 artículos que describían a biomarcadores fecales equivalente, 9.52 % de artículos en español (n=2) y 90.48 % artículos en inglés (n=19). Los biomarcadores fecales obtenidos fueron 16 de los cuales el 95.24 % de los artículos tenían sensibilidad y especificidad, mientras que solo 33.33 % de los biomarcadores fecales presentaban valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (NPV). La lactoferrina fecal fue el mejor biomarcador tanto en sensibilidad y especificidad (96.7 % y 100 %) y PPV: 100 % y NPV: 90.9 %, con un punto de corte > 37 µg/ml. Se determinó que el 42.86 % de biomarcadores fecales encontrados en los diferentes artículos fueron para el diagnóstico de CU y el 57.14 % comparten biomarcadores fecales para el diagnóstico de Colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

Conclusiones: A partir de la revisión bibliográfica narrativa se concluyó que los biomarcadores fecales han surgido como una opción óptima para el diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria intestinal, determinando que no existe un biomarcador fecal único para Enfermedad de Crohn, pero la combinación de diferentes pruebas brinda una buena correlación clínica frente a la enfermedad. Finalmente se estableció que la Calprotectina Fecal es la prueba diagnóstica más empleada hasta la actualidad con un 71.4 %, seguida de Lactoferrina con 19.04 %, Lipocalina -2, M2-PK, PMN-e fecal, Neopterina como nuevos biomarcadores fecales con 9.52 % y FLE junto a OSM con 4.76 % utilizadas para uso pronóstico de CU y EC, mientras que S100A12, FIT con 14.28 %, MMP-9 con 9.52 %, BAFF, Metaloproteinasas, Antitripsina α -1 fecal, MPO fecal, y ECPf con 4.76 % fueron identificadas como biomarcadores fecales para Colitis Ulcerosa de acuerdo con la revisión bibliográfica en los últimos cinco años.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, calprotectina fecal, lactoferrina, marcadores fecales. EII.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic pathology of the gastrointestinal tract that includes two diseases Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD), characterized by affecting the intestine in an inflammatory and chronic way, evolving in outbreaks (active phase) and periods of remission (inactive phase). The diagnosis of IBD based on the identification of clinical, laboratory, endoscopic and histological aspects, the latter as invasive methods. The objective of this bibliographic review was to correlate the different fecal biomarkers for the diagnosis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in indexed journals of global impact from 2017 to 2022.

Methodology: A descriptive narrative literature review was conducted that addressed the main fecal biomarkers used for the diagnosis of IBD. The review followed the recommendations of Medina, López and others (2010), the four-phase diagram proposed by Moher and others (2009) based on the STROBE checklist. To facilitate the search, descriptors based on the MeSH and DeCS terms, Boolean operators such as "AND", "OR", "NOT" and truncation (*) were used in the different database search engines; level studies were included worldwide from quartile Q1 to Q4 that incorporated the use of fecal biomarkers in IBD from the different scientific articles identified in english and spanish, free of charge with a period of five years, published between February 2017 and January 2022 in the adult population from 20 to 60 years.

Results: The data collected allowing to identify 21 articles referring to fecal biomarkers equivalent to 9.52 % of articles in spanish (n=2) and 90.48 % articles in english (n=19). The fecal biomarkers obtained were sixteen, of which 95.24 % of the articles had sensitivity and specificity, while only 33.33 % of the fecal biomarkers had positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), for which reason it was calculated accordingly. theoretically with the sensitivity and specificity data. Fecal lactoferrin was the best biomarker both in sensitivity and specificity (96.7 % and 100%) and PPV: 100 % and NPV: 90.9 %, with a cut-off point > 37 µg/ml. It was determined that 42.86 % of fecal biomarkers found in the different articles were for the diagnosis of UC and 57.14 % share fecal biomarkers for the diagnosis of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease.

Conclusions: Based on the narrative bibliographic review, it was concluded that fecal biomarkers have emerged as an optimal option for the diagnosis of IBD, determining that there is no single fecal biomarker for CD, but the combination of different tests provides a good clinical correlation against disease. Finally, it was established that Fecal Calprotectin is the most used diagnostic test to date with 71.4 %, followed by Lactoferrin with 19.04 %, Lipocalin -2, M2-PK, fecal PMN-e, Neopterin as new fecal biomarkers with 9.52 % and FLE together with OSM with 4.76 % used for prognostic use of UC and CD, while S100A12, FIT with 14.28%, MMP-9 with 9.52 %, BAFF, Metalloproteinases, fecal α -1 antitrypsin, fecal MPO, and ECPf with 4.76 % were identified as fecal biomarkers for UC according to the literature review in the last five years.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, fecal calprotectin, lactoferrin, fecal markers. IBD.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se caracteriza por la inflamación del tracto gastrointestinal e incluye dos patologías esenciales: la Enfermedad de Crohn (EC) que afecta a todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta la zona perianal y la Colitis Ulcerosa (CU) que afecta sólo al colon; existe una tercera etiología que incluye la colitis indeterminada, caracterizada con signos presentes entre la EC y la CU. La EII provoca un brote inflamatorio de la mucosa del tubo digestivo que limita la calidad de vida del paciente, como no existe una terapia, el tratamiento consiste en controlar la enfermedad para conseguir una remisión a largo plazo (Sambuelli y otros, 2019).

La EII tiene una incidencia mayor en los países desarrollados, aunque su prevalencia ha ido en incremento en los últimos años en los países en vías de desarrollo, lo que obliga a considerar nuevos métodos diagnósticos no invasivos que ayuden a la identificación de la enfermedad. El diagnóstico de elección consiste en examinar al paciente empleando procedimientos invasivos como la endoscopia, más sus antecedentes patológicos personales. En general, los marcadores séricos de inflamación cuantificados en el laboratorio han estado ampliamente disponibles, siendo de aporte y de fácil acceso, como la proteína C reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación (VSG) que pueden ayudar en el diagnóstico, pero no son tan precisos en el seguimiento de estos pacientes (Laserna, Timón, Carretero, y Valle, 2018).

Las pruebas fecales, especialmente la calprotectina fecal (CF), acompañando de lactoferrina se han vuelto más importantes en los últimos años, ya que han demostrado ser mejores para identificar la sospecha de la enfermedad y predecir la EII (Egea, Anton, y Sánchez, 2019). Mumolo, et al, (2018) menciona que la CF se correlaciona ampliamente con las puntuaciones de calprotectina fecal endoscópica; en la EC un valor de 250 $\mu\text{g/g}$ indica la presencia de una ulceración significativa con 60.4 % de sensibilidad y 79.5 % de especificidad, con un valor predictivo positivo (PPV) del 78.4 % y un valor predictivo negativo (NPV) del 62 %, mientras que, para CU, los valores $> 250 \mu\text{g/g}$ de CF, presentan 71 % de sensibilidad y 100 % de especificidad, con un 100 % de PPV y un 47.1 % de NPV.

El presente trabajo de titulación ofrece una revisión actualizada de los biomarcadores fecales asociados a la EII a partir del 2017 al 2022, destacando las características y la aplicabilidad de los biomarcadores para EC y CU. Brindado un perfil de nuevos biomarcadores a partir de la recopilación de registros científicos relacionados con dichas patologías, en la población adulta de 20 a 60 años, para tomar como una línea de partida para otros estudios.

1.1 Planteamiento del Problema

La EC y CU han sido propias de países del norte de Europa, Occidente y América del Norte, sin embargo, su prevalencia e incidencia han ido en aumento en los últimos años en América del Sur, África, Asia, y Europa del Este, registrando tasas entre el 1.5 y 2 millones de personas que sufren la enfermedad de acuerdo con los nuevos estudios (Siew y otros., 2017).

Los datos epidemiológicos demuestran una prevalencia para la EC de 319 por 100 000 habitantes para Canadá. Las mayores tasas para EC con una incidencia anual de 100 000 personas-año se observa en América del Norte, principalmente en Australia con 2.3 % y Canadá con 20.2 %. En Europa se registra una tasa del 12.7 por 100 000 personas-año, mientras que para el Medio Oriente y Asia existe un registro de 5 por 100 000 personas-año (Sambuelli y otros, 2019). La prevalencia para CU es de 550 por 100 000 habitantes en Noruega, 322 por 100 000 habitantes en Italia. Kaplan (2015) en su artículo “La carga que representará la EII entre el 2015 y el 2025” menciona el evidente aumento de la EII en poblaciones como Brasil, que presenta un incremento de 4.5 por 100 000 habitantes; en relación con su incidencia Colombia registra 15.8 % para EC y 80.7 % para CU (Méndez, 2016). En Ecuador Mayorga y otros, (2020) mostraron una prevalencia acumulada en la EII 5.2 por 100 000 habitantes (1.5 por 100 000 habitante para EC y 3.7 por 100 000 habitantes para CU).

La forma de presentación de la EII es heterogénea, por lo que la EC y CU tienen como resultado la inflamación de las células de la mucosa del tracto gastrointestinal debido a elementos ambientales y genéticos que inciden en la reacción inmunitaria (Pereda y otros, 2020). Las respuestas inflamatorias afectan a las células inmunitarias innatas (granulocitos, macrófagos, células dendríticas) y a las células inmunitarias adaptativas (Walfish y Ching, 2020). Las manifestaciones clínicas de la EII son el eje para el diagnóstico y durante el curso de la enfermedad, serán una parte para considerar dentro de la problemática, ya que la sintomatología depende de la parte del intestino afectado que se presente, llegando a causar dolor abdominal, diarrea, fiebre, pérdida de peso y sangrado rectal (Simian, et al., 2014).

Mayorga y otros (2020) mencionan que el tiempo promedio para el diagnóstico en Ecuador de la EC, es de 11.6 meses y para CU de 7.5 meses, mientras que, el tiempo de diagnóstico en paciente después de 12 meses iniciados los síntomas presentan un 63.7 % para la EC y un 42.5 % para CU; además se ha mencionado que el tiempo más largo de determinación fue de 15 años para EC, siendo importante las herramientas diagnósticas necesarias para un acertado y oportuno análisis frente a estos valores que son preocupantes dentro de la población ecuatoriana. En base al género existe un aumento en hombres con un porcentaje para la EC del 52 % y en mujeres del 48 %, de la misma forma se presenta para CU en 53.4 % en hombres y en mujeres del 46.6 %, siendo la provincia de Pichincha la que presenta más casos para EC y Guayas con para CU.

Walfish, A., y Ching, A. (2020) mencionan que la edad también representa un factor a considerar, ya que el pico para EC se encuentra entre los 30 a 35 años y para CU entre 15 a 25 años. Mayorga y otros (2020) demuestra que en Ecuador el promedio de edad para presentar EC fue de 42 ± 16 años y para CU fue de 42 ± 15 años.

La importancia de los biomarcadores fecales considerados como una nueva herramienta diagnóstica permiten evaluar la Inflamación Intestinal de manera confiable, no invasiva y reproducible. Algunos biomarcadores utilizados durante décadas han brindado un aporte a los resultados para detectar y monitorear la EII, como la CF, útil desde 1990 y la lactoferrina desde 1960. El uso de biomarcadores fecales ha reducido significativamente la necesidad de una endoscopia y aumentan la precisión diagnóstica en pacientes con EC del intestino delgado. Por lo que numerosos marcadores han sugerido como nuevos marcadores inflamatorio para la EII (Cong, Min y Ming-Jun, 2018).

1.2 Justificación

La EII se ha convertido en una patología a nivel mundial en el siglo XXI con una incidencia acelerada en los países recientemente industrializados ya que la prevalencia supera el 0.3%, por lo que se conoce que el dolor abdominal es una de las causas más frecuentes en las consultas médicas para el área de gastroenterología (Siew, et al.,2017). Existe claramente la oportunidad de incorporar biomarcadores fecales en la práctica clínica para la evaluación y el seguimiento de la EII, por lo cual delimitar en el tiempo la duración de los síntomas y verificar con las pruebas diagnósticas cuando estos se prolongan, se define como un signo y síntoma de alarma; por lo tanto, son las desviaciones en los resultados de laboratorio las que constituyen los datos de alarma. (Carpi, Treviño, Pujol, Masot, y Navas, 2020).

Los biomarcadores fecales tienen algunas ventajas sobre otros marcadores, considerando que la materia fecal se encuentra en contacto directo con el intestino inflamado, lo que asevera que la concentración de marcadores fecales refleje el alcance y la gravedad de la inflamación intestinal presente, tomando en cuenta que la obtención de las muestras fecales no es invasiva y en su mayor parte son fáciles de recolectar y transportar al laboratorio (Siew, et al.,2017). Además, una aplicación clínica de los biomarcadores fecales se refleja en una alta sensibilidad del 95% y especificidad del 91% para diferenciar entre EII y el Síndrome del Intestino Irritable (SII). A su vez, también son útiles para el manejo y seguimiento de pacientes con EII en varios estadios clínicos. Según Mallada y otros, (2021) la positividad o negatividad de todos los biomarcadores fecales (detectados > del 30 % de los pacientes) arrojaron una alta precisión diagnóstica y los resultados intermedios proporcionaron NPV y PPV aceptables.

En el estudio de Mallada y otros, (2021) menciona que en los pacientes con un resultado positivo en uno o más biomarcadores fecales se dará prioridad para proceder con una evaluación endoscópica o acelerar o intensificar la terapia programada. Maldonado, (2021) atribuye a lo citado anteriormente y detalla que utilizar la CF como una prueba de detección para determinar personas candidatas a una colonoscopia, podría reducir del uso de marcadores invasivos a un 67 % en un adulto, ya que su especificidad y sensibilidad alcanza un 93 % y 96 % en adultos, respectivamente. Por lo tanto, los resultados de los marcadores fecales pueden apoyar la decisión de programar una endoscópica y el uso de terapias.

La presente revisión bibliográfica con enfoque en los biomarcadores fecales no se ha realizado con anterioridad en Ecuador, únicamente Gallegos (2019) y López (2021) centraron su investigación en la utilidad de la CF, la PCR y la farnesiltransferasa (FNTsa), como marcadores serológicos en la EII. Por lo tanto, este trabajo proporciona evidencia actualizada sobre diferentes biomarcadores fecales útiles para la detección diagnóstica en EC y CU. A través de la información obtenida de este trabajo será un apoyo para las consultas de estudiantes universitarios y profesionales en futuras investigaciones sobre biomarcadores fecales en la EII.

1.3 Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los biomarcadores fecales que aportan para el diagnóstico y diferenciación de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa descritos en la literatura científica?

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Correlacionar los diferentes biomarcadores fecales en el diagnóstico de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa en revistas indexadas de impacto mundial desde 2017 hasta 2022.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Determinar los biomarcadores de origen fecal empleados para el diagnóstico de Enfermedad de Crohn de acuerdo con la revisión bibliográfica.
- Determinar los biomarcadores de origen fecal empleados para el diagnóstico de Colitis Ulcerosa de acuerdo con la revisión bibliográfica.
- Analizar los biomarcadores de origen fecal con mejor sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, de acuerdo con la revisión bibliográfica.

1.5 Delimitación del Estudio

El trabajo de titulación recopila únicamente los marcadores de origen fecal descritos a nivel mundial asociados al diagnóstico de EII, publicados en los últimos cinco años, en revistas científicas seleccionadas con cuartil Q1 - Q4 de ranking Scimago de acceso libre; no se abordaron marcadores sanguíneos, moleculares o hallazgos patológicos asociados a la EII.

MARCO METODOLÓGICO

2.1 Tipo de Estudio

El presente estudio constituye una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptivo que abordó los principales biomarcadores fecales empleados para el diagnóstico de EII. La información por analizar fue de artículos de nivel mundial en el periodo de 2017 a 2022.

2.2 Identificación del campo de estudio

La presente revisión bibliográfica narrativa tiene como centro al área de Bioquímica Clínica, ya que se abordó la aplicación de marcadores fecales para el diagnóstico y prevención de la EII. El campo complementario es la Inmunología Clínica, porque los biomarcadores fecales utilizados en las dos patologías, CU y EC son bioproductos resultantes de respuestas inflamatorias en la mucosa intestinal.

2.3 Proceso de Revisión Bibliográfica

La presente revisión bibliográfica tomó en cuenta las recomendaciones de Medina y López y otros, (2010) y el diagrama de cuatro fases propuesto por Moher y otros (2009). Además, se aplicaron las especificaciones de la lista de verificación STROBE (Anexo 3).

2.3.1 Selección de las Fuentes de Información

La respuesta a la pregunta de investigación sobre biomarcadores fecales se originó a partir de las fuentes de información de publicaciones en revistas indexadas y bases de datos que brinda la hemeroteca de la biblioteca general de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE); las fuentes secundarias incluidas en la investigación fueron de revistas científicas indexadas y publicaciones de artículos originales, así como las bases de datos bibliográficas generales y específicas (Tabla 1).

Tabla 1: Búsqueda de fuentes de información por tipo de plataforma

Fuente	Enlace
BVS	https://bvs-ecuador.bvsalud.org/
Dialnet	https://dialnet.puce.elogim.com/
Google academic	https://scholar.google.es/schhp?hl=es
HINARI	https://portal.research4life.org/
MDPI	https://www.mdpi.com/
OID COLLECTION	https://accessovid.puce.elogim.com/custom/puce/
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Scopus	https://scopus.puce.elogim.com/search/form.uri?display=basic#basic
Science Direct	https://sciencedirect.puce.elogim.com/

2.3.2 Realización de Búsqueda Bibliográfica

Para realizar la búsqueda bibliográfica se tomó en cuenta artículos publicados que incluyeron los biomarcadores fecales empleados para el diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, limitando los artículos de interés en los últimos cinco años que se encuentran en las bases de datos indicadas anteriormente y que cumplían con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Estudios de nivel mundial que incluyan el uso de biomarcadores fecales en la EII.
- Estudios cuantitativos, observacionales, descriptivos, evaluación-analítica de pruebas diagnósticas, validación y verificación, estudios de concordancia, comparación de métodos enfocados en los biomarcadores fecales.
- Artículos en revistas con cuartil Q1 al Q4, en idioma inglés o español, de acceso gratuito.
- Temporalidad de cinco años. Publicados entre febrero del 2017 a enero del 2022.
- Población adulta de 20 a 60 años.
- Tipo de texto: completo.

Criterios de exclusión:

- Estudios invasivos (colonoscopia, endoscopia, radiología).
- Estudios que usen marcadores moleculares.

2.3.3 Estrategias de Búsqueda y su Registro

Para el análisis de la búsqueda de información en las diferentes bases de datos se formularon estrategias de búsqueda con palabras claves que respondieron a los objetivos de la revisión bibliográfica.

La búsqueda de artículos cumplió con los criterios de inclusión descritos en el apartado anterior; en los gestores de información se utilizaron descriptores basados en los términos MeSH (del inglés *Medical Subject Headings*) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) (Tabla 2).

Para facilitar la búsqueda se utilizó operadores booleanos como “AND”, “OR”, “NOT” y de truncamiento (*) en los diferentes buscadores de las bases de datos, registrándolos en matriz de estrategia de búsqueda en el Anexo 1.

En Scopus se realizó la búsqueda utilizando operadores booleanos como “AND”, “OR”, “LIMIT-TO”, mientras que en Pubmed se usó operadores booleanos “NOT”, “AND”. Toda la información recolectada se clasificó utilizando el diagrama de flujo por Moher y otros (2009).

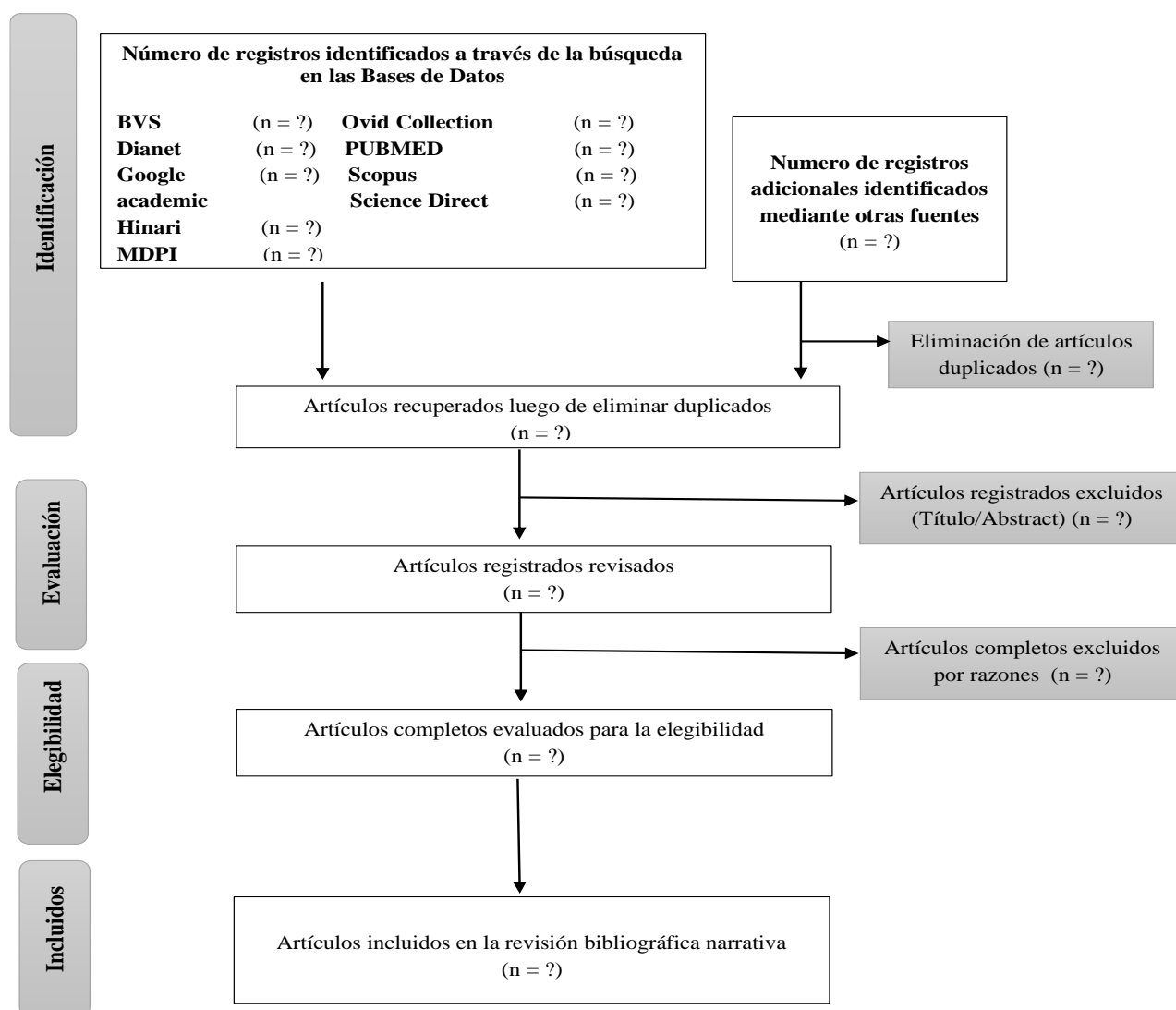
Tabla 2: Descriptores utilizados en MeSH y DeCS

	MeSH	DeCS
Estrategia de búsqueda	<i>Inflammatory bowel disease (IBD)</i>	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
	<i>Fecal Biomarkers</i>	Biomarcadores Fecales
	<i>Lactoferrin (FL)</i>	Lactoferrina
	<i>Ulcerative Colitis</i>	Colitis Ulcerosa
	<i>Crohn's disease</i>	Enfermedad de Crohn
	<i>Fecal calprotectin (FC)</i>	Calprotectina Fecal
	<i>S100A12 o calgranulin C</i>	S100A12 o calgranulina C
	<i>M2-PK</i>	M2-PK
	<i>Myeloperoxidase</i>	Mieloperoxidasa
	<i>Polymorphonuclear elastase</i>	Elastasa polimorfonuclear
	<i>Neopterin</i>	Neopterinina
	<i>Fecal eosinophil cationic protein</i>	Proteína catiónica de eosinófilos fecales
<i>Fecal immunochemical blood (FIT)</i>	Sangre inmunoquímica fecal (FIT)	
<i>Oncostatin M</i>	Oncostatina M	

2.3.4 Revisión de la Información

Se utilizó el diagrama de flujo propuesto por Moher (2009) (Figura 1).

Figura 1: Fases del proceso de revisión bibliográfica.



Nota. Adaptado de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement” (p. 3), de D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff y D. Altman, 2009, PLoS Med 6(7): e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. © 2009 Moher et al.

La información obtenida de las diferentes bases de datos se registró en la matriz de estrategia de búsqueda en el Anexo 1. La búsqueda se complementó con la recolección de información de otras bases de datos, así como se descartó los artículos duplicados y aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión, registrándolos en el Anexo 2. Se utilizó como aporte a la fase de revisión en el estudio observacional la lista de verificación de STROBE en el Anexo 3. La información con interés fue organizada y almacenada en el gestor bibliográfico Zotero.

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1 Criterios de búsqueda

Para la búsqueda, identificación y selección de los artículos que permitieron responder a la pregunta de investigación planteada, los términos MeSH y DeCs descritos en la tabla 2 fueron combinados con los operadores booleanos para crear la estrategia de búsqueda y aplicarla en cada una de las bases de datos como se registra en el Anexo 1.

3.2 Pasos de depuración y selección de la información

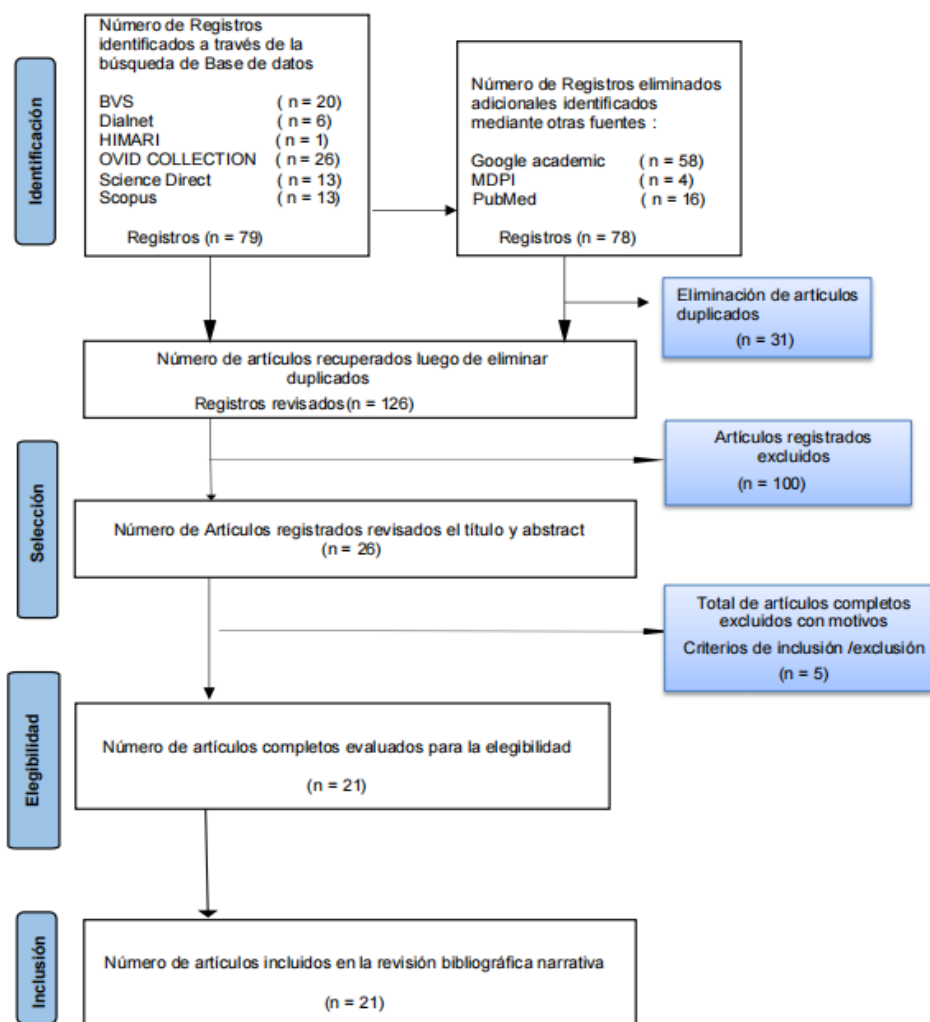
La revisión bibliográfica narrativa siguió el diagrama de flujo de Moher, et al. (2009) y la declaración de STROBE, para la selección y evaluación de los artículos, que cumplieron con los criterios y objetivos de dicha revisión. La información que se obtuvo se presenta en la figura 2.

La fase de selección de la información obtuvo un total de 79 artículos recuperados de las bases de datos de la hemeroteca de la biblioteca general de la PUCE y 78 artículos identificados en otras fuentes las cuales fueron: Google académico, MDPI y Pubmed, usando así mismo estrategias de búsqueda y términos MeSH y DeCS. La información se guardó en carpetas que tenía el nombre de cada fuente como se menciona en la Tabla 1 en la herramienta Bibliográfica de Zotero, permitiendo así un mejor manejo de la información.

La fase de cribado se llevó a cabo eliminando 31 artículos que correspondían a duplicados en las diferentes bases de datos (ver Anexo 2). La selección de los artículos se llevó a cabo mediante la evaluación del título y su resumen (Abstract) y el análisis de la declaración STROBE, lista con los puntos esenciales descritos en la publicación de los estudios observacionales del Anexo 3, lo que permitió en la elegibilidad obtener 21 artículos (ver anexo 4), los cuales fueron incluidos en la revisión bibliográfica narrativa.

Aquellos artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión/ exclusión se registraron en el Anexo 5, por no presentar un texto completo, su investigación era en enfoque en animales, tratamientos, biomarcadores moleculares y los que presentaron estudios en población en niño.

Figura 2. Diagrama de Flujo del proceso para la sección de la información.



De: Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimized digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. <https://doi.org/10.1002/c12.1230>

3.3 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

Los 21 artículos finales en la revisión bibliográfica narrativa cumplieron con todos los criterios de inclusión, son artículos de nivel mundial, en revistas con cuartil Q1 al Q4, en idioma inglés y en español, de acceso gratuito con una temporalidad de cinco años, publicados entre febrero del 2017 a enero del 2022, en población adulta y con un tipo de texto completo.

Los artículos se analizaron de manera crítica y analítica con el fin de correlacionar y analizar conjunto a los objetivos planteado en la investigación.

La lectura analítica de los artículos incluidos permitió obtener una relevante información sobre los biomarcadores fecales en EII, de esta manera se determinaron los biomarcadores de origen fecal empleados para el diagnóstico de CU y EC de acuerdo con la revisión bibliográfica, que se presenta en la Tabla 3.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica narrativa determinó 16 biomarcadores fecales de las bases de datos seleccionados el 4.76 % de Dialnet y Pubmed, 9.52 % de Science Direct y Google académico, 19.4 % de BVS, 23.81 % de Ovid Collection y 28.57 % de Scopus, La fuente documental de los artículos fue 28.57 % de fuentes primarias, mientras que el 71.43 % de fuentes secundarias. El 9.52 % fueron artículos en español (n= 2) y 90.48 % artículos en inglés (n=19), obteniendo 21 artículos científicos, de los cuales tres fueron del 2017, cinco del 2018, tres del 2019, tres del 2020, cuatro del 2021 y tres del 2022.

4.1 Biomarcadores de origen fecal empleados para el diagnóstico de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.

Se determinó que el 42.86 % de biomarcadores fecales se usaron para el diagnóstico de CU y el 57.14 % para EC y CU descritos en la Tabla 3.

Tabla 3. Biomarcadores de origen fecal empleados para el diagnóstico en CU y EC.

<i>Cita Bibliográfica</i>	<i>Biomarcador fecal</i>	<i>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</i>		<i>Utilidad</i>
Battat y Sandborn, 2022	Calprotectina Fecal	EC	CU	Biomarcador predictivo.
Taylor et al., 2020	Calprotectina Fecal			
Guardiola et al., 2018	Calprotectina Fecal	EC	CU	Diferenciar entre procesos inflamatorios y funcionales.
Pérez de Arce et al., 2020	S100A12 o calgranulina C		CU	Diferenciar EII de SII.
	Lactoferrina	EC	CU	Diferencia la EII de enfermedad funcional.
	FIT		CU	Predictor de curación de la mucosa.
Zollner et al., 2021	Calprotectina Fecal	EC	CU	Marcador de seguimiento, capaz de predecir recaídas y guiar decisiones de tratamiento.
	FLCN-2	EC	CU	Detección de Inflamación intestinal de bajo grado.
Vázquez Morón, 2017	M2-PK	EC	CU	Detecta actividad inflamatoria en la EII activa.
	Calprotectina Fecal	EC	CU	Predictivo en recidiva de la enfermedad y la respuesta a fármacos.

Continuación Tabla 3...

<i>Cita Bibliográfica</i>	<i>Biomarcador fecal</i>	<i>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</i>		<i>Utilidad</i>
Abedin et al., 2019	fECP		CU	Marcador diagnóstico para pacientes jóvenes con EII y recaída inflamatoria.
	Calprotectina Fecal	EC	CU	Monitorea actividad de la enfermedad, recurrencia postoperatoria y respuesta terapéutica.
Cao et al., 2021	OSM	EC	CU	Se expresa en gran medida en la mucosa intestinal inflamada.
	Calprotectina Fecal	EC	CU	Predecir la respuesta terapéutica.
Di Ruscio et al., 2017	S100A12 o calgranulina C		CU	Precisión ligeramente mayor en lesiones del intestino delgado.
	Neopterina Fecal	EC	CU	Identificar lesiones de la mucosa y la enfermedad inactiva en pacientes con EII.
	PMN- e Fecal	EC	CU	Diferencia la EII activa de la inactiva y la curación de la mucosa de la remisión clínica.
	Hb Fecal		CU	Predicción de recaída en pacientes con CU.
	MMP- 9 Fecal		CU	Implicada en la patogénesis de la EII.
	M2-PK Fecal	EC	CU	Actividad clínica de la EII.
	MPO Fecal		CU	Marcador de eficacia del tratamiento en EII.
Hijos-Mallada et al., 2021	FOB + Transferrina + Calprotectina + Lactoferrina	EC	CU	Monitorear la actividad inflamatoria de los pacientes con EII en la práctica clínica.
Xie et al., 2019	BAFF		CU	Diferencia la EII del SII y evalúa la inflamación intestinal en la EII.
Trasolini et al., 2022	FLE	EC	CU	Predecir la inflamación endoscópica y distinguir entre pacientes con EII activa e inactiva.
Dai et al., 2018	Metaloproteinasas		CU	Se liberan los neutrófilos activados de la mucosa intestinal en pacientes con EII.
	PMN elastasa	EC	CU	Predice inflamación en la EII activa.

<i>Cita Bibliográfica</i>	<i>Biomarcador fecal</i>	<i>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</i>	<i>Utilidad</i>
Dai et al., 2018	Neopterin Fecal	CU	Predice inflamación en la EII activa.
	Lipocalina - 2	EC	Se expresa fuertemente en la capa de células epiteliales intestinales durante la inflamación en EII.
Falloon et al., 2022	Antitripsina alfa-1 fecal	CU	Evalúa la enteropatía perdedora de proteínas y de la EII.

FIT (Faecal Immunochemical Test), OSM (oncostatina M), BAFF (Factor activador de células B), FLE (esterasa de leucocitos fecales) MMP -9 (metaloproteasa – 9) fECP (proteína catiónica de eosinófilos fecales) M2-PK (Lisozima, M2-piruvato quinasa), PMN-e (Elastasa de neutrófilos polimorfonucleares) MPO (Mieloperoxidasa fecal).

En la investigación bibliográfica se brinda una descripción detallada de las pruebas de origen fecal empleadas para el diagnóstico de EC observando que como tal no hay un único biomarcador para la enfermedad. La CF ha demostrado ser confiable y presenta una buena correlación para EC en el compromiso colónico o ileocolónico (Pérez de Arce et al., 2020) además actúa como un biomarcador predictivo y no invasivo de la inflamación intestinal (Battat y Sandborn, 2022). El biomarcador CF es considerado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como una prueba diagnóstica in vitro como ayuda en el diagnóstico de EII, pero que presenta una baja especificidad para discriminar la CU de la EC (Dulai et al., 2019). Así mismo se determinó que existen varios puntos de corte de la CF en rendimiento diagnóstico, son mejor en la CU que en al EC. Guardiola et al., (2018) atribuye a que este biomarcador es altamente fiable para detectar actividad endoscópica en la CU, ya que brinda la capacidad para detectar inflamación intestinal precozmente, incluso antes de que se hayan producido cambios endoscópicos.

Guardiola et al., (2018) menciona que la CF como biomarcador sirve para diferenciar EII de SII, al igual que lactoferrina fecal y BAFF diferenciando EII de enfermedad funcional (Xie et al., 2019). Dai et al., (2018) nos menciona que M2.PK es útil como un biomarcador para distinguir EII de enfermedades no orgánicas como el SII, con una sensibilidad 73 % y especificidad 74 % (Vázquez Morón, 2017).

Zollner et al., (2021) menciona que la lipocalina-2 es descrita como una proteína de neutrófilos, producida por varios tipos de células entre ellas células epiteliales intestinales y mieloides. Y así lo corrobora Dai et al., (2018). Estas proteínas se expresan principalmente en granulocitos y neutrófilos que se desprenden a la luz intestinal durante la inflamación activa, provocando valores elevados en las heces que se expresan en las capas de las células epiteliales intestinales del proceso inflamatorio que a la infiltración de neutrófilos proporciona información diagnóstica adicional, la cual se correlaciona con la actividad endoscópica tanto en la EC como en la CU, lo que permite evaluar la actividad con la CF como biomarcadores que muestran una eficacia comparable para diferenciar entre EII activa y no activa.

La OSM fecal en la EII activa muestra una correlación significativa con la CF, lo que indica que este biomarcador puede tener una utilidad potencial similar a la de la CF, al pertenecer a una familia de citosinas esta liberada por neutrófilos y macrófagos se expresa en gran medida en pacientes con EC y CU de forma moderada a grave (Cao et al., 2021).

Lactoferrina fecal se encuentra en las heces cuando hay inflamación activa en el tracto gastrointestinal. Falloon et al., (2022) menciona que la activación de los gránulos secundarios de los neutrófilos de la mucosa intestinal se libera al grado de la inflamación de la mucosa, siendo un marcador sensible y específico. Los niveles de calprotectina fecal y lactoferrina fecal se correlacionan con la cicatrización de la mucosa o la remisión endoscópica y son predictores de recaída de la CU (Yamamoto-Furusho et al., 2018).

El papel de M2-PK como biomarcador de EII mostró un aumento en EII activa (Di Ruscio et al., 2017). Al igual que es útil para detectar actividad endoscópica en pacientes con EC, mientras que Vázquez Morón, (2017) menciona que una de las pruebas para identificar actividad inflamatoria para CU es el biomarcador M2 -PK. Por lo que este biomarcador aporta un diagnóstico a las dos patologías de la EII al igual que PMN-e fecal. Adeyemi et al, (2019) encontraron que los niveles del mismo biomarcador se correlacionaron significativamente con la actividad en CU activa y EC colónica activa.

Los pacientes con EII activa tienen concentraciones significativamente más altas de elastasa PMN fecal que aquellos con EII inactiva o SII. Otro biomarcador que cumple esta función es la neopterina al liberar los macrófagos activador se refleja de manera más activa la EII, que la inactiva (Dai et al., 2018), por lo que lo hace un biomarcador fecal de activación en el brote de la enfermedad, que se correlaciona con los hallazgos endoscópicos en pacientes con EC y CU activa (Di Ruscio et al., 2017). El biomarcador FLE demuestra una correlación adecuada y una precisión comparable con CF para predecir la inflamación endoscópica y distinguir entre pacientes con EII activa e inactiva, demostrando ser un biomarcador alternativo para EII siendo desde 1943 considerado una herramienta para el control de dicha enfermedad (Trasolini et al., 2022).

Mak et al., (2020) mencionan que combinar dos biomarcadores fecales (CP y FIT) refleja una mejor especificidad más no una mejor sensibilidad para la EII. Hijos-Mallada et al., (2021) en su estudio proponen que la precisión diagnóstica al combinar diferentes biomarcadores fecales “FOB + Transferrina + Calprotectina + Lactoferrina” proporcionan una alta precisión para el diagnóstico de actividad inflamatoria intestinal, siendo una estrategia útil para monitorear la actividad inflamatoria de los pacientes con EII en la práctica clínica.

Pérez de Arce et al., (2020) y Di Ruscio et al., (2017) mencionan que S100A12 sirve como biomarcador pronóstico de CU y como identificador potencial de recaída en la EII. Di Ruscio et al., (2017) en una parte de su estudio aporta en que la localización del íleon terminal con relación a la porción distal del intestino delgado al verse afecta en la EC puede ser evaluada al sugerir una precisión ligeramente mayor del biomarcador S100A12, pero para ello se necesita más estudios en corroborar una utilidad diagnóstica como biomarcador en EC.

Con respecto a la hemoglobina fecal esta se desempeña mejor para la enfermedad activa en la CU que en la EC, lo que fue un hallazgo consistente con otros informes en la literatura, esta observación probablemente se debió al hecho de en la EC activa no se desarrollaría hemorragia intestinal a diferencia de la CU activa porque la EC es un proceso transmural y algunas pueden manifestarse como enfermedad estenosante o fistulosa en lugar de hemorragia (Mak et al., 2020).

Falloon et al., (2022) menciona que uno de los biomarcadores exploratorios en heces son las metaloproteasas de matriz (MMP) la cuales han surgido como biomarcadores potenciales. Dai et al., (2018) menciona que las metaloproteinas como la matriz metaloproteasa-9 (MMP-9) se liberan de los neutrófilos activados de la mucosa intestinal en pacientes con EII, donde recluta y transporta neutrófilos y otras células inflamatorias implicadas en la patogénesis de la EII y éstas se detectan en concentraciones significativamente más altas en pacientes con CU y no en EC (Di Ruscio et al., 2017).

La Antitripsina α 1 fecal como nuevo biomarcador Falloon et al., (2022) menciona que es producida por las células epiteliales intestinales, al ser un reactivo de fase aguda, ha sido utilizado como un marcador sensible para la evaluación de la enteropatía con pérdida de proteínas y también para la evaluación de la EII, entre sus patologías la CU, ya que ayuda a mitigar la lesión tisular inducida por la inflamación activa.

Di Ruscio et al., (2017) menciona a la MPO fecal como proteína lisosomal liberada por los neutrófilos durante los procesos inflamatorios, la cual está presente en el daño tisular de la EII activa. Peterson et al, (2019) también identificaron que las concentraciones fecales de MPO crecieron significativamente en pacientes con CU, que en EC y en controles sanos, porque se sugirieron que la MPO era el mejor marcador de neutrófilos para estudiar la inflamación intestinal.

El biomarcador fECP identificado en Abedin et al., (2019). permite diferenciar entre controles y pacientes con EII menores de 45 años independientemente de la actividad clínica, pero presenta una precisión baja para diferenciar entre pacientes clínicamente activos e inactivos con EII. Con relación a la significancia con la CF, fECP se correlaciona significativamente, por lo tanto, aporta como un buen biomarcador en la EII.

Xie et al., (2019) presenta a BAFF como un nuevo biomarcador fecal prometedor para diagnosticar e identificar la EII permitiendo evaluar la inflamación de la mucosa. La prueba fecal BAFF para diagnosticar la EII es similar a la de la CF, por lo que recomienda el autor como una herramienta de detección útil para identificar a los pacientes con sospecha de EII que tienen más probabilidades de someterse a endoscopia.

Este estudio demostró que los biomarcadores fecales mostraron buenas características de desempeño en la identificación de la EII. Dai et al., (2018) menciona otros biomarcadores fecales, incluidos α 1-AT, TNF- α , lisozima, proteína X eosinofílica o β -defensina-2 humana, los cuales pueden ser considerados como biomarcadores potenciales de inflamación intestinal. La mayoría de ellos tienen un rendimiento diagnóstico bajo o no han sido suficientemente examinados y su valor clínico sigue sin estar claro.

4.2 Biomarcadores de origen fecal con mejor sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

El 95.24 % de los artículos tenían la información de sensibilidad y especificidad, mientras que únicamente 33.33 % de los biomarcadores fecales presentaban valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (NPV), para lo cual se emplea una estimación matemática utilizando la tabla de doble entrada, con los datos de sensibilidad y especificidad, con una prevalencia del 5.2 % para EII en Ecuador, que se obtuvo de Mayorga y otros (2020) como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados sobre sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

<i>Autor</i>	<i>Biomarcador fecal</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>
Battat y Sandborn, 2022	Calprotectina Fecal	50 µg/g 225 µg/g 250 µg/g	80,0 al 98,0 61,0 al 69,0 46,0 a 52,0	27,0 a 55,0 78,8 al 80,0 53,0 a 91,0	8,0* 15,0* 9,0*	98,55* 97,64* 96,26*
Guardiola et al., 2018	Calprotectina Fecal	100 µg/g	96,0	94,0	46,0*	99,0
Taylor et al., 2020	Calprotectina Fecal	>250 µg/g	> 80,0	-	-	-
Zollner et al., 2021	Calprotectina fecal FLCN-2	22,4 µg/g 0,45 µg/g	84,65 79,85	93,75 90,65	43,0* 32,0*	99,11* 98,80*
Pérez de Arce et al., 2020	Calprotectina Fecal	100 µg/g	95,0	91,0	37,0*	99,7*
	Lactoferrina	-	86,0	96,0	54,0*	99,21*
	FIT	< 100 µg/g	92,0	71,0	15,0*	99,39*
	FIT + CF	< 100 µg/g	92,0	> 90,0	34,0*	99,51
Vázquez Morón, 2017	Calprotectina Fecal	170 µg/g	77,5	97,4	97,4	65,6
	M2 – Piruvato quinasa	4,5 U/ml	87,8	81,8	91,5	75,0
Abedin et al., 2019	ECPf	373 µg/kg	72,0	90,0	28,0*	98,32*
	Calprotectina Fecal	118 mg/kg	98,0	76,0	18,0*	99,86*
Cao et al., 2021	Oncostatina M	132, 4 µg/ml	66,7	92,5	33,0*	98,06*
	Calprotectina Fecal	497 µg/g	77,8	85,9	23,0*	98,6*
	S100A12	0,06 µg/g 0,8 mg/ Kg 10 mg/Kg	59,0 91,0 96,0	66,0 100 92,0	9,0* 100* 40,0*	96,7* 99,51* 99,76*

Continuación Tabla 4...

Di Ruscio et al., 2017	Neopterina	150 pmol/g	56,0	63,0	8,0*	96,31*
	Fecal	200 pmol/g	74,0	73,0	13,0*	98,08*
	PMN- e	0,02 µg/g	39,1	86,5	14,0*	96,28*
	Fecal	0,062 µg/mL	81,8	70,0	13,0*	98,59*
	Hb Fecal	140 mg/kg	74,0	84,0	72,0	84,0
		< 100 ng/mL	94,0	76,0	18,0*	99,57*
	MMP-9 Fecal	0,24 ng/ mL	87,0	87,0	27,0*	99,19*
	M2 -PK Fecal	3,7 UI/mL	73,0	74,0	13,0*	98,04*
		4 UI/mL	80,0	70,6	13,0*	98,47*
		50 UI/mL	88,0	80,0	19,0*	99,18*
	FOB	5,1 µg/g	59,5	87,5	75,8	76,7
	Transferrina	0,4 µg/g	45,2	87,5	70,4	70,9
	Calprotectina	50 µ/g	97,6	49,4	49,4	95,7
	Lactoferrina	10 µg/g	54,8	92,2	82,1	75,6
Hijos-Mallada et al., 2021	FOB + Transferrina + Calprotectina + Lactoferrina	0,845 µg/g	30,9	100	100	68,8
	Calprotectina Fecal	299 µg/g	84,6	87,5	81,4	89,7
	FIT	26 µg/g	69,2	87,5	78,2	81,4
Mak et al., 2020	Lactoferrina Fecal	>37 µg/ml	96,7	100	100	90,9
Makhlouf et al., 2021	BAFF	219,5 µg/g	85,0	91,0	84,0	92,0
Xie et al., 2019	Calprotectina fecal	200 mcg/g	84,0	96,0	95,0	99,09*
Yamamoto-Furusho et al., 2018	FLE	≥ 500 µg/g	95,0	76,0	18,0*	99,64*
Trasolini et al., 2022	Calprotectina fecal	< 50 µg/g	93,0	94,0	46,0*	99,59*

Continuación Tabla 4...

Autor	Biomarcador fecal	Punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %	PPV	NPV
Caviglia et al., 2018	Calprotectina fecal	56 µg/g	100	84,0	26,0*	100*
	Antitripsina alfa-1 fecal	20,5 mg	80,0	97,0	59,0*	98,88*
Falloon et al., 2022	Fecal MMP-9	3,86 ng/mL	89,0	91,0	35,0*	99,34*
	Lactoferrina fecal	≥ 7,25	100	92,0	41,0*	100*

*FIT (Faecal Immunochemical Test), OSM (oncostatina M), BAFF (Factor activador de células B), FLE (esterasa de leucocitos fecales) MMP -9 (metaloproteasa – 9) fECP (proteína catiónica de eosinófilos fecales) M2-PK (Lisozima, M2-piruvato quinasa), PMN-e (Elastasa de neutrófilos polimorfonucleares) MPO (Mieloperoxidasa fecal). * Valor estimado calculado por la tabla de doble entrada para valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (NPV).*

Dai et al., (2018) menciona que la CF en 2000 desarrolló un ensayo mejorado y las unidades se cambiaron de mg/L a µg/g. En la actualidad, es una prueba confiable y precisa en el punto de atención. Dulai et al., (2019) sugiere que la primera muestra de heces del día en combinación con un valor de corte de CF de 250 µg/g dará como resultado la medición más consistente de la actividad de la enfermedad. La variabilidad clínica la CF con una primera muestra de heces del día en combinación con un valor de corte de 250 µg/g dará como resultados la medición más real de la actividad de la enfermedad (Dulai et al., 2019), por lo que el uso de CF como método diagnóstico forma parte cuando el punto de corte es >250 µg/g, lo cual se considera apropiado para el cribado de individuos asintomáticos (Taylor et al., 2020).

Se realizó el cálculo porcentual para evaluar el PPV y NPV de los diferentes biomarcadores fecales que no presentaban los artículos, estos resultados son de análisis clínico que permiten identificar a las personas que tienen la enfermedad y a los que no la tienen, este punto es importante si se realizan pruebas de cribado en diferentes poblaciones Gordis. L, (2015).

El PPV calculado de los biomarcadores fecales en base a la prevalencia 5.2 % de EII en Ecuador presentada con Mayorga y otros (2020) son: calprotectina fecal 27.1 %, lactoferrina 47.5 %, S100A12 49.67 %, FIT 16.5 %, M2-PK 15.0 %, PMN-e fecal 13.5 %, MMP-9 31.0 %, Neopterinina 10.5 %, FLE 18.0 %, Antitripsina α-1 fecal 59.0 %, ECPf 28.0 % y OSM 33.0 %.

Para el NPV calprotectina fecal 98.94 %, lactoferrina 99.61 %, S100A12 98.66 %, FIT 99.48 %, M2-PK 98.56 %, PMN-e fecal 97.18 %, MMP-9 99.27 %, Neopterinina 97.20 %, FLE 99.64 %, Antitripsina α-1 fecal 98.88 %, ECPf 98.32 % y OSM 98.06 %.

En base a los valores presentados anteriormente podemos ver que el porcentaje del NPV es mayor a PPV y esto se debe a que la especificidad tiene mayor influencia sobre el valor predictivo que la sensibilidad Gordis. L, (2015). Lo que nos indica que con una prevalencia del 5.2 % para la EII en el Ecuador la especificidad de las pruebas fecales tiene la capacidad de identificar correctamente al paciente que no tiene la enfermedad con un buen NPV de probabilidad de que la persona no padece de la enfermedad con un resultado negativo, pero con un bajo PPV de probabilidad de que si el paciente tiene un resultado positivo en la prueba nos indique correctamente si tiene la enfermedad.

Xie et al., (2019) menciona a BAFF como un nuevo biomarcador prometedor relacionándose estrechamente con la clínica de la EII al presentar un valor de corte óptimo de 219.5 pg/g obteniendo valores de sensibilidad, especificidad, predictivo positivo y predictivo negativo del 85, 91, 84 y 92 %, respectivamente para EII y a la vez, así como una herramienta útil para seleccionar pacientes con molestias abdominales para exámenes endoscópicos adicionales.

Los diferentes biomarcadores fecales presentados en los diferentes artículos fueron evaluados juntamente con varios valores de corte de CF y los hallazgos de endoscopia y patología como estándar de oro, para relacionar la utilidad con la actividad clínica. Se utiliza la CF ya que evalúa la actividad de la enfermedad y predice los resultados de la misma (Yamamoto-Furusho et al., 2018). Entre los biomarcadores evaluados es OSM, M2-PK, por lo que existen varios artículos que correlacionan la parte clínica con la actividad diagnóstica de las pruebas con CF. Zollner et al., (2021) compara la CF y FLCN2 dándonos como resultados una excelente correlación entre ambos biomarcadores para EII.

4.3 Biomarcadores fecales empleados para el diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La prueba diagnóstica más empleado fue la CF con 71.4 %, seguida de Lactoferrina con 19.04 %. En relación con los nuevos biomarcadores fecales empleados BAFF, FLE, Metaloproteinasa, Antitripsina alfa-1 fecal, MPO fecal, fECP y OM representan el 4.76 %. Los biomarcadores más usados para el diagnóstico de CU son S100A12 y FIT, ambos con 14.28 %, para EC es la CF y lactoferrina compartiendo con CU, ya que para EC no existe un biomarcador específico. La Lipocalina -2, M2-PK, PMN-e fecal y Neopterina, representaron el 9.52 % y FLE junto a OSM con 4.76 % utilizadas para uso pronóstico de ambas enfermedades CU y EC, de acuerdo con la revisión bibliográfica en los últimos cinco años, descritos en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de los artículos científicos sobre la validez de las pruebas para EII

Prueba Diagnóstica	Biomarcador Fecal	Porcentaje
CU y EC	Calprotectina fecal	71.4 %
CU/EC	Lactoferrina	19.04 %
CU	S100A12 o Calgranulina	14.28 %
CU	FIT	14.28 %
CU y EC	Lipocalina-2	9.52 %
CU y EC	M2-PK	9.52 %
CU y EC	PMN-e fecal	9.52 %
CU	MMP-9	9.52 %
EII/CU	Neopterina	9.52 %
CU	BAFF	4.76 %
CU y EC	FLE	4.76 %
CU	Metaloproteinas	4.76 %
CU	Antitripsina α -1 fecal	4.76 %
CU	MPO fecal	4.76 %
CU	fECP	4.76 %
CU y EC	OSM	4.76 %

FIT (Faecal Immunochemical Test), OSM (oncostatina M), BAFF (Factor activador de células B), FLE (esterasa de leucocitos fecales) MMP -9 (metaloproteasa – 9) fECP (proteína catiónica de eosinófilos fecales) M2-PK (Lisozima, M2-piruvato quinasa), PMN-e (Elastasa de neutrófilos polimorfonucleares) MPO (Mieloperoxidasa fecal).

La estabilidad de la muestra fecal conjuntamente con la existencia de un ensayo de detección sensible y fiable son las principales características de un buen biomarcador fecal para ser empleado en la EII (Xie et al., 2019).

Desde el punto de vista de varios autores como Xie et al., (2019), son de gran aporte realizar las pruebas fecales antes de la investigación endoscópica, ya que esta estrategia guiada por biomarcadores podría ayudar a los médicos a establecer mejor el diagnóstico y tomar decisiones más apropiadas sobre el uso de la endoscopia como un método invasivo

5. CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica narrativa permitió determinar que no existe un biomarcador fecal único para Enfermedad de Crohn, pero hay diferentes pruebas que tiene una buena correlación con respecto a la actividad inflamatoria de dicha enfermedad, determinando así a la calprotectina fecal, lactoferrina, lipocalina- 2, M2-PK, PMN-e fecal, neopterina, FLE y OSM.

Se determinó que S100A12 y FIT con 14.28 %, MMP-9 con 9.52 %, BAFF, Metaloproteinasas, Antitripsina α -1 fecal, MPO fecal, y fECP con 4.76 % son biomarcadores de origen fecal empleados para el diagnóstico de Colitis Ulcerosa de acuerdo con la revisión bibliográfica, a través de los mejores puntos de corte para S100A12 (0.8 mg/Kg), FIT (<100 ng/mL), MMP-9 (3.86 ng/mL) BAFF (219.5 μ g/g), Antitripsina alfa-1 fecal (20.5 mg), determinan la presencia de la enfermedad.

Se analizaron 16 biomarcadores de origen fecal con mejor sensibilidad y especificidad del 95.24 % total de las pruebas Lactoferrina, Calprotectina fecal, S100A12 y FIT + CF presentaron una mayor sensibilidad y especificidad del 90 %, mientras que al analizar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, solo un 33.33 % del total de los artículos presentaron dichos valores, siendo calprotectina fecal, M2 Piruvato quinasa, FIT, Lactoferrina y BAFF los biomarcadores que presentaron esos datos.

El uso de nuevos biomarcadores como el factor activador de células B (BAFF) en heces permitirá el seguimiento de pacientes con EII, siendo una herramienta útil como marcador no invasivo con capacidad en distinguir con precisión a los pacientes con EII de otras patologías gastrointestinales.

La conclusión que se establece en esta revisión bibliográfica no permite identificar a la CF como la prueba diagnóstica más empleada hasta la actualidad con un 71.4 %, siendo a su vez un biomarcador utilizado para validar nuevos biomarcadores fecales para EII, seguida de Lactoferrina con 19.04 %. La Lipocalina-2, M2-PK, PMN-e fecal, Neopterina como nuevos biomarcadores fecales con 9.52 % y FLE junto a OSM con 4.76 % utilizadas para uso pronóstico de CU y EC.

6. RECOMENDACIONES

Para generar mayor conocimiento científico, se requieren desarrollar proyectos de investigación que aborden con mayor profundidad la aplicación y uso de los biomarcadores fecales para el diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Se deben fomentar estudios de carácter experimental en Ecuador, lo cuales se deben llevar a cabo antes de la implementación de los nuevos biomarcadores fecales determinados en la presente revisión, para tener una mayor validación acerca de los resultados presentados en este estudio.

Debido a la falta de biomarcadores fecal de pronóstico específico para Enfermedad de Crohn se recomienda realizar estudios experimentales que permita tener una gama amplia de pruebas útiles como métodos no invasivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abedin, N., Seemann, T., Kleinfeld, S., Ruehrup, J., Röseler, S., Trautwein, C., Streetz, K., & Sellge, G. (2019). Fecal Eosinophil Cationic Protein Is a Diagnostic and Predictive Biomarker in Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2025. <https://doi.org/10.3390/jcm8122025>
- Battat, R., & Sandborn, W. J. (2022). Advances in the Comprehensive Management of Postoperative Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 1436-1449. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.048>
- Bernstein, C., Fried, M., Hamid, S., Khalif, I., Ng, S. C., Rey, J., y Watermeyer, G. (2015). Enfermedad inflamatoria intestinal. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-spanish-2015.pdf>
- Cao, Y., Dai, Y., Zhang, L., Wang, D., Hu, W., Yu, Q., Wang, X., Yu, P., Liu, W., Ping, Y., Sun, T., Sang, Y., Liu, Z., Chen, Y., & Tao, Z. (2021). Combined Use of Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases: Oncostatin M and Calprotectin. *Journal of Inflammation Research*, 14, 6409-6419. <https://doi.org/10.2147/JIR.S342846>
- Caviglia, G. P., Ribaldone, D. G., Rosso, C., Saracco, G. M., Astegiano, M., & Pellicano, R. (2018). Fecal calprotectin: Beyond intestinal organic diseases. *Panminerva Medica*, 60(1). <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03405-5>
- Carpi, J., Treviño, S., Pujol, G., Masot, R., y Navas, V. (20 de abril de 2020). Tiempo hasta el diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: claves para un diagnóstico precoz. Obtenido de <https://www.analesdepediatria.org/es-tiempo-hasta-el-diagnostico-enfermedad-articulo-S1695403319303819>
- Cong, Min, y Ming-Jun. (23 de abril de 2018). Marcadores fecales en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicina de posgrado*, 130:7, 597-606, DOI: 10.1080/00325481.2018.1503919
- Dai, C., Jiang, M., & Sun, M.-J. (2018). Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. *Postgraduate Medicine*, 130(7), 597-606. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1503919>
- Di Ruscio, M., Vernia, F., Ciccone, A., Frieri, G., & Latella, G. (2017). Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(1), 78-92. <https://doi.org/10.1093/ibd/izx011>

- Egea, J., Anton, G., y Sánchez, A. (2019). Marcadores de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicina Clínica*, 310-316.
- Falloon, K., Cohen, B. L., Ottichilo, R., Grove, D., Rieder, F., & Qazi, T. (2022). Biomarkers for the Evaluation of Pouch Inflammation: A Systematic Review. *Crohn's & Colitis* 360, 4(4), otac043. <https://doi.org/10.1093/crocol/otac043>
- Franco, J. V. A., Arancibia, M., Simancas-Racines, D., y Madrid, E. (2018). Syntheses of biomedical information: narrative reviews, systematic reviews, and emerging formats. *Medwave*, 18(7), e7354. <https://doi.org/10.5867/medwave.2018.07.7354>
- Guardiola, J., Lobatón, T., Cerrillo, E., Ferreiro-Iglesias, R., Gisbert, J. P., Domènech, E., Chaparro, M., Esteve, M., & Rodríguez-Moranta, F. (2018). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(8), 514-529. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.029>
- Heida, Van de Vijver, Ravenzwaaij, Biervliet, Hummel, y Yuksel. (2018). Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. *Arch Dis Child*, 71.
- Hijos-Mallada, G., Velamazán, R., Marti, R., Chueca, E., Arechavaleta, S., Lué, A., Gomollón, F., Lanás, A., & Sostres, C. (2021). A Patient Self-Made Point-of-Care Fecal Test Improves Diagnostic Accuracy Compared with Fecal Calprotectin Alone in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(12), 2323. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122323>
- Jasinki, D., Tanzi, M., Lagomarsino, G., López, C., y Iglesias, C. (20 de enero de 2017). Enfermedad inflamatoria intestinal. Obtenido de <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v75n1/v75n1a11.pdf>
- Kaplan, G. G. (2015). The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews. Gastroenterology y Hepatology*, 12(12), 720–727. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.150>
- Laserna, E., Timón, J., Carretero, J., y Valle, J. (12 de julio de 2018). Biomarcadores de enfermedad inflamatoria intestinal: estado actual y perspectivas futuras. Obtenido de <https://www.researchgate.net/profile/Emilio-Laserna>
- Mak, L.-Y., Tong, T. S. M., Cheung, K.-S., Chen, L.-J., Lui, K.-L., Lau, K.-S., & Leung, W. K. (2020). Combined Use of Common Fecal and Blood Markers for Detection of Endoscopically Active Inflammatory Bowel Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(3), e00138. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000138>

- Makhlouf, M. M., Yousry, W. A., Saleh, S. A. B., Naguib, A. M., & Anwar, C. A. (2021). Fecal Lactoferrin as A Diagnostic and Prognostic Marker in Egyptian IBD Patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 85(2), 3783-3789. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2021.204576>
- Mack, Langton, Markowitz, LeLeiko, Griffiths, y Bousvaros. (2017). Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 13.
- Maldonado-Arriaga, B. (2021). Importancia de la prueba de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas*, 1(1). <https://doi.org/10.24875/imids.m21000001>
- Mallada, G., Velamazán, R., Marti, R., Chueca, E., Arechavaleta, S., Lué, A., Gomollón, F., Lanás, A., y Sostres, C. (2021). A patient self-made point-of-care fecal test improves diagnostic accuracy compared with fecal calprotectin alone in inflammatory bowel disease patients. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(12), 2323. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122323>
- Mayorga, Rodríguez, Dávila, Andrade, Carillo, y Ordoñez. (23 de marzo de 2020). Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana. Obtenido de <http://www.actagastro.org/numeros-antteriores/2020/Vol-50-N1/Vol50N1-PDF08.pdf>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., y Group, T. P. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Mumolo, Bertani, Ceccarelli, Laino, Di Fluri, Albano, y Costa. (12 de enero de 2018). From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. Obtenido de <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3681>
- Pérez de Arce, E., Sedano, R., y Quera, R. (2020). Biomarcadores en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿sabe cómo utilizarlos? *Revista Médica de Chile*, 148(3), 362-370. <https://doi.org/10.4067/s0034-9887202000030036>
- Sambuelli, A., Negreira, S., Gil, A., Goncalves, S., Chavero, P., Tirado, P., Bellicoso, M., y Huernos, S. (2019). Manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Revista ACTA*. <https://actagastro.org/manejo-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-revision-y-algoritmos-de-tratamientos/>
- Sands, B., y Siegel, C. (2017). Enfermedad de Crohn. *Enfermedades Digestivas y Hepáticas*. Barcelona: Feldman, Friedman y Brandt.

- Siew, C., Wu, J., Chan, F., Sung, J., y Kaplan, G. (22 de diciembre de 2017). Incidencia y prevalencia mundial de la enfermedad inflamatoria intestinal en el siglo XXI: una revisión sistemática de estudios basados en la población. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Simian, D., Estay, C., Lubascher, J., Acuña, R., Kronberg, U., Kronberg, C., y Quera, R. (2014). Enfermedad inflamatoria intestinal a partir de una experiencia local. *Revista médica de Chile*, 1006-1013.
- Taylor, K. M., Hanscombe, K. B., Prescott, N. J., Iniesta, R., Traylor, M., Taylor, N. S., Fong, S., Powell, N., Irving, P. M., Anderson, S. H., Mathew, C. G., Lewis, C. M., & Sanderson, J. D. (2020). Genetic and Inflammatory Biomarkers Classify Small Intestine Inflammation in Asymptomatic First-degree Relatives of Patients with Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(4), 908-916.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.061>
- Trasolini, R., Zhu, K., Klemm, N., Park, S., & Salh, B. (2022). Fecal Leukocyte Esterase, an Alternative Biomarker to Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Series. *Gastro Hep Advances*, 1(1), 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2021.10.006>
- Vandenbroucke, J. P., Von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., Poole, C., Schlesselman, J. J., Egger, M., Iniciativa STROBE. (2009). Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gaceta sanitaria*, 23(2), 158. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2008.12.001>.
- Walfish, A., y Ching, A. (12 de junio de 2020). Generalidades sobre la enfermedad inflamatoria intestinal. Obtenido de <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/generalidades-sobre-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal>
- Xie, C., Quan, R., Wang, L., Chen, C., Yan, W., & Fu, Y. (2019). Diagnostic value of fecal B cell activating factor in patients with abdominal discomfort. *Clinical and Experimental Immunology*, 198(2), 131-140. <https://doi.org/10.1111/cei.13350>
- Yamamoto-Furusho, J. K., Gutiérrez-Grobe, Y., López-Gómez, J. G., Bosques-Padilla, F., & Rocha-Ramírez, J. L. (2018). The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 83(2), 144-167. <https://doi.org/10.1016/j.rgmexen.2018.04.001>
- Zollner, A., Schmiderer, A., Reider, S. J., Oberhuber, G., Pfister, A., Texler, B., Watschinger, C., Koch, R., Effenberger, M., Raine, T., Tilg, H., & Moschen, A. R. (2021). Faecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases: Calprotectin Versus Lipocalin-2—a Comparative Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(1), 43-54. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa124>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de estrategia de búsqueda.

<i>Fuente</i>	<i>Estrategia de búsqueda</i>	<i>Fecha de búsqueda</i>	<i># de artículos</i>
BVS	tw:(biomarcadores fecales AND enfermedad inflamatoria") AND la:("en" OR " intestinal) AND (fulltext:("1") AND mj:("Enfermedad de Crohn" OR "Enfermedades Inflamatorias del Intestino" OR "Colitis Ulcerosa") AND limit:("humans")) OR "adues"	4-12-2022	20
Dialnet	Biomarcadores fecales AND enfermedad inflamatoria NOT microbiota NOT serica NOT Terapia NOT minfulness	4-12-2022	6
Google academic	"Enfermedad Inflamatoria intestinal" AND (Biomarcadores fecales) AND (Colitis Ulcerosa AND Enfermedad de Crohn)	9- 12- 2022	58
HINARI	(Enfermedad inflamatoria intestinal) AND (biomarcadores fecales)	9 -12 -2022	1
MDPI	Marcadores fecales y Enfermedad inflamatoria intestinal	6-06-2022	4
OID COLLECTI ON	Enfermedad inflamatoria intestinal AND fecal biomarkers", "limit 1 to (english language and "review articles" and year="2017 - 2022"	11-12-2022	26
PubMed	"Fecal Biomarkers" AND Crohn's disease AND Ulcerative Colitis	11-12-2022	16
Science Direct	Fecal Biomarkers" AND Crohn's disease AND Ulcerative Colitis NOT serology	11-12-2022	13
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Fecal Biomarkers" AND crohn's AND disease AND ulcerative AND colitis)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (OA , "all"))	11-12-2022	13

Anexo 2: Matriz de recolección de información primaria.

<i>Base de datos</i>	<i>Número de artículos en fase de identificación</i>	<i>Número de artículos luego de eliminación de duplicados</i>
BVS	20	18
Dialnet	6	4
Google academic	58	45
HINARI	1	1
MDPI	4	4
OVID COLLECTION	26	18
PubMed	16	10
Science Direct	13	13
Scopus	13	13
Total	157	126

Anexo 3. Declaración STROBE, lista de puntos esenciales en la publicación de estudios observacionales.

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Nota: Un artículo de Explicación y Elaboración analiza cada elemento de la lista de verificación y brinda antecedentes metodológicos y ejemplos publicados de informes transparentes. La lista de verificación STROBE se utiliza mejor junto con este artículo (libremente disponible en los sitios web de PloS Medicine en <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine en <http://www.annals.org/> y Epidemiología en <http://www.epidem.com/>). La información sobre la Iniciativa STROBE está disponible en www.strobe-statement.org

Anexo 4. Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados

<i>N.- artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Año</i>	<i>Base de Datos</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>
1	Primaria	2022	BVS	(Battat y Sandborn, 2022)	Advances in the Comprehensive Management of Postoperative Crohn's Disease.	https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.048
2	Secundaria	2018	Google académico	(Guardiola et al., 2018)	Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570518301602
3	Secundaria	2020	BVS	(Pérez de Arce et al., 2020a)	Biomarcadores en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿sabe cómo utilizarlos?	http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000300362
4	Secundaria	2020	BVS	(Taylor et al., 2020)	Genetic and Inflammatory Biomarkers Classify Small Intestine Inflammation in Asymptomatic First-degree Relatives of Patients with Crohn's Disease.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356519306433
5	Secundaria	2021	BVS	(Zollner et al., 2021)	Faecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases: Calprotectin Versus Lipocalin-2—a Comparative Study.	https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/1/43/5859286
6	Secundaria	2017	Dialnet	(Vázquez Morón, 2017)	Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal y la M2-piruvato quinasa en la detección de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn.	https://dialnet.puce.elogim.com/servlet/tesis?codigo=230857

<i>N.- artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Año</i>	<i>Base de Datos</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>
7	Secundaria	2019	Scopus	(Abedin et al., 2019)	Fecal Eosinophil Cationic Protein Is a Diagnostic and Predictive Biomarker in Young Adults with Inflammatory Bowel Disease.	https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2025
8	Secundaria	2021	Scopus	(Cao et al., 2021)	Combined Use of Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases. Oncostatin M and Calprotectin	https://doi.org/10.2147/JIR.S342846
9	Secundaria	2017	Scopus	(Di Ruscio et al., 2017)	Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin?	https://doi.org/10.1093/ibd/izx011
10	Secundaria	2021	PubMed	(Hijos-Mallada et al., 2021)	A Patient Self-Made Point-of-Care Fecal Test Improves Diagnostic Accuracy Compared with Fecal Calprotectin Alone in Inflammatory Bowel Disease Patients.	https://doi.org/10.3390/diagnostics11122323
11	Secundaria	2020	Scopus	(Mak et al., 2020)	Combined Use of Common Fecal and Blood Markers for Detection of Endoscopically Active Inflammatory Bowel Disease.	https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2020/03000/Combined_Use_of_Common_Fecal_and_Blood_Markers_for.1.aspx
12	Primaria	2021	Scopus	(Makhlouf et al., 2021)	Fecal Lactoferrin as A Diagnostic and Prognostic Marker in Egyptian IBD Patients.	https://ejhm.journals.ekb.eg/article_204576_58c2c922a3f34a8660d840a3dfb81ac8.pdf

Continuación Anexo 4...

N.- artículo	Fuente documental	Año	Base de Datos	Cita	Título del artículo	Revista URL o DOI
13	Primaria	2019	Scopus	(Xie et al., 2019)	Diagnostic value of fecal B cell activating factor in patients with abdominal discomfort.	https://doi.org/10.1111/cei.13350
14	Secundaria	2018	Science Direct	(Yamamoto-Furusho et al., 2018)	The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255534X18300367
15	Secundaria	2022	Science Direct	(Trasolini et al., 2022)	Fecal Leukocyte Esterase, an Alternative Biomarker to Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Series.	https://sciencedirect.puce.elogim.com/science/article/pii/S2772572321000224
16	Primaria	2018	Ovid Collection	(Caviglia et al., 2018)	Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases.	DOI. 10.23736/S0031-0808.18.03405-5
17	Primaria	2018	Ovid Collection	(Dai et al., 2018)	Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease.	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2018.1503919
18	Primaria	2018	Ovid collection	(Lopez et al., 2017)	Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.13611
19	Primaria	2018	Ovid collection	(Mumolo et al., 2018)	From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127662/
20	Secundaria	2019	Ovid collection	(Dulai et al., 2019)	Approaches to Integrating Biomarkers into Clinical Trials and Care Pathways as Targets for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases.	https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.018

Continuación Anexo 4...

<i>N.- artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Año</i>	<i>Base de Datos</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>
21	Secundaria	2022	Google académico	(Falloon et al., 2022)	Biomarkers for the Evaluation of Pouch Inflammation: A Systematic Review	https://academic.oup.com/crohnscolitis360/article/doi/10.1093/crocol/otac043/6845482

Anexo 5. Matriz de información de artículos excluidos.

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
1	Primaria	BVS	2013	(Däbritz et al., 2013)	Improving Relapse Prediction in Inflammatory Bowel Disease by Neutrophil-Derived S100A12	https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b1cd	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos.
2	Primaria	BVS	2013	(Estay H. et al., 2013)	Utilidad de la calprotectina fecal en la patología intestinal. Experiencia inicial.	http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2013n100003.pdf	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos.
3	Primaria	BVS	2008	(Foell et al., 2008)	Phagocyte-specific S100 proteins are released from affected mucosa and promote immune responses during inflammatory bowel disease.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.2394	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos.
4	Secundaria	BVS	2013	(García-López, 2013)	Seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570513700517	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
5	Secundaria	BVS	2022	(Ge et al., 2022)	Monitoring of intestinal inflammation and prediction of recurrence in ulcerative colitis.	https://dx.doi.org/10.1080/00365521.2021.2022193	El artículo no tiene texto completo
6	Secundaria	BVS	2012	(Koulaouzidis et al., 2012)	Lewis Score Correlates More Closely with Fecal Calprotectin Than Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index.	http://link.springer.com/10.1007/s10620-011-1956-8	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos.
7	Secundaria	BVS	2021	(Magro et al., 2022)	Subclinical Persistent Inflammation as Risk Factor for Crohn's Disease Progression: Findings from a Prospective Real-World Study of 2 Year	https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.004	El artículo no tiene texto completo
8	Secundaria	BVS	2012	(Masoodi et al., 2012)	Evaluation of Fecal Myeloperoxidase as a Biomarker of Disease Activity and Severity in Ulcerative Colitis.	http://link.springer.com/10.1007/s10620-012-2027-5	El artículo no tiene texto completo, ni se encuentra dentro de los años establecidos
9	Secundaria	BVS	2013	(Nogueira et al., 2013)	Assessment of the response of patients with crohn's disease to biological therapy using new non-invasive markers.	http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032013000200130&lng=en&tlng=en	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos.
10	Secundaria	BVS	2015	(Sands, 2015)	Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease	DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.003	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos

Continuación Anexo 5...

<i>N. - Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
11	Secundaria	BVS	2022	(Wong et al., 2022)	Sampling endoscopically normal large bowel mucosa from patients presenting with elevated faecal calprotectin levels is not clinically justified.	http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207343	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos
12	Secundaria	BVS	2016	(Wright et al., 2016)	Comparison of Fecal Inflammatory Markers in Crohn's Disease:	https://academic.oup.com/ibdjournal/article/22/5/1086-1094/4561749	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos
13	Secundaria	Dialnet	2013	(Moranta et al., 2013)	Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias.	https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4263128	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos
14	Secundaria	Dialnet	2013	(Morón et al., 2013)	M2-Piruvato Quinasa fecal (M2-PK) es un nuevo biomarcador útil para diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal.	https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4153953	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos
15	Secundaria	Hinari	2021	(Gómez-Escudero y Remes-Troche, 2021)	Abordaje de la diarrea crónica en el adulto: Revisión de la literatura.	https://doaj.org/article/ec062cb566cc4d81addc8eff1679db17	El artículo menciona sobre diarrea crónica no se relaciona con el tema
16	Secundaria	MPDI	2013	(Nancey et al., 2013)	La neopterina nuevo marcador fecal confiable tan preciso como la calprotectina para predecir la actividad endoscópica de la enfermedad en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales	https://academic.oup.com/ibdjournal/article/19/5/1043-1052/4603169	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
17	Primaria	Scopus	2019	(Papada et al., 2019)	Regulation of faecal biomarkers in inflammatory bowel disease patients treated with oral mastiha (Pistacia lentiscus) supplement: A double-blind and placebo-controlled randomised trial.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6229	Presenta biomarcadores fecales pero asociados a suplementos, al igual que no tiene texto completo.
18	Secundaria	Scopus	2008	(Sutherland et al., 2008)	Review of Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease.	DOI: 10.1007/s10350-008-9310-8	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos
19	Primaria	Scopus	2016	(Thorsvik et al., 2016)	Fecal neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for inflammatory bowel disease	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13598	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos
20	Secundaria	Scopus	2020	(Van Malderen et al., 2020)	Volatomics in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396420301006	No presenta biomarcadores fecales
21	Secundaria	Science direct	2020	(Adedokun et al., 2020)	Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients with Ulcerative Colitis.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154235651931403X	No presenta biomarcadores fecales

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
22	Secundaria	Science direct	2017	(Furusho et al., 2017)	Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation.	https://doi.org/10.1016/j.rgm.2016.07.003	No presenta biomarcadores fecales
23	Secundaria	Science direct	2017	(Ng et al., 2017)	Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21 st century: a systematic review of population-based studies.	https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0	El artículo no tiene texto completo
24	Secundaria	Pubmed	2018	(Almoussa et al., 2018)	Elevation of serum pyruvate kinase M2 (PKM2) in IBD and its relationship to IBD indices.	https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.12.007	El artículo trata de un biomarcador séricos (PKM2) en la EII
25	Secundaria	Pubmed	2017	(Argollo et al., 2017)	Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease.	https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.004	El artículo trata de biomarcadores inmunológicos
26	Secundario	Pubmed	2018	(Buisson et al., 2018)	Fecal Matrix Metalloprotease-9 and Lipocalin-2 as Biomarkers in Detecting Endoscopic Activity in Patients With Inflammatory Bowel Diseases.	DOI: 10.1097/MCG.0000000000000837	Presenta biomarcadores fecales, pero no tiene texto completo.
27	Secundario	Pubmed	2020	(Kraemer et al., 2020)	Automated Fecal Biomarker Profiling – a Convenient Procedure to Support Diagnosis for Patients with Inflammatory Bowel Diseases.	DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.191029	Presenta información sobre biomarcadores fecales, pero no tiene texto completo.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
28	Secundario	Pubmed	2022	(Le Berre et al., 2022)	Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last.	https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.076	El artículo no cuenta con texto completo.
29	Secundario	Pubmed	2017	(Mantzaris, 2017)	Thiopurines and Methotrexate Use in IBD Patients in a Biologic Era.	DOI: 10.1007/s11938-017-0128-0	El artículo no cuenta con texto completo.
30	Secundario	Pubmed	2017	(Ministro y Martins, 2017)	Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when, and why?	https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1292128	El artículo no cuenta con texto completo.
31	Secundario	Pubmed	2022	(Vitali et al., 2022)	Proteomic Analysis Identifies Three Reliable Biomarkers of Intestinal Inflammation in the Stools of Patients with Inflammatory Bowel Disease.	https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac110	El artículo no cuenta con texto completo.
32	Secundario	Pubmed	2021	(Nejati et al., 2021)	Small intestinal sampling capsule for inflammatory bowel disease type detection and management.	DOI. 10.1039/d1lc00451d	El artículo no cuenta con texto completo.
33	Secundario	Science direct	2017	(Yamamoto-Furusho et al., 2017)	Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255534X1730004X	No presenta información específica sobre biomarcadores fecales.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
34	Secundaria	Science direct	2021	(Asad et al., 2021)	Proteomics-Informed Identification of Luminal Targets for In Situ Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease.	https://sciencedirect.puc.e.elogim.com/science/article/pii/S0022354920306857	Presenta marcadores inmunológicos
35	Secundaria	Science direct	2021	(Schreiber et al., 2021)	Therapeutic Interleukin-6 Trans-signaling Inhibition by Olamkicept (sgp130Fc) in Patients with Active Inflammatory Bowel Disease.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508521004674	Presenta tratamientos más no biomarcadores fecales
36	Secundaria	Science direct	2022	(Texler et al., 2022)	Tofacitinib-Induced Modulation of Intestinal Adaptive and Innate Immunity and Factors Driving Cellular and Systemic Pharmacokinetics.	https://sciencedirect.puc.e.elogim.com/science/article/pii/S2352345X21001922	Presenta marcadores inmunológicos
37	Secundaria	Science direct	2022	(Michalopoulos & Karmiris, 2022)	When disease extent is not always a key parameter: Management of refractory ulcerative proctitis.	https://sciencedirect.puc.e.elogim.com/science/article/pii/S2590257121000584	Presenta manejo de proctitis ulcerosa refractaria.
38	Secundaria	Science direct	2022	(Calabrese et al., 2022)	Ultrasonography Tight Control and Monitoring in Crohn's Disease During Different Biological Therapies: A Multicenter Study.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356521003402	Presenta terapias biológicas, no biomarcadores fecales.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
39	Secundaria	Science direct	2022	(Danese et al., 2022)	Early Symptomatic Improvement After Ustekinumab Therapy in Patients with Ulcerative Colitis: 16-Week Data from the UNIFI Trial.	https://sciencedirect.puc.e.elogim.com/science/article/pii/S1542356522002075	Presenta terapias biológicas, no biomarcadores fecales.
40	Secundaria	Ovid Collection	2017	(Camilleri et al., 2017)	Biomarkers as a diagnostic tool for irritable bowel syndrome: where are we?	DOI.10.1080/17474124.2017.1288096	El artículo no cuenta con texto completo.
41	Secundaria	Ovid Collection	2018	(Ducatelle et al., 2018)	Biomarkers for monitoring intestinal health in poultry: present status and future perspectives.	DOI. 10.1186/s13567-018-0538-6	El artículo no cuenta con población humana, sino en aves de corral.
42	Secundaria	Ovid Collection	2022	(Elhag et al., 2022)	Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response.	https://www.mdpi.com/1422-0067/23/13/6966	El artículo se centra en tratamientos para EII.
43	Primaria	Ovid Collection	2017	(Hansberry et al., 2017)	Fecal Myeloperoxidase as a Biomarker for Inflammatory Bowel Disease.	https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/5029/1507143163-20171004-4-1evhygf.pdf	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos
44	Secundaria	Ovid Collection	2017	(Heida et al., 2017)	Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide.	https://academic.oup.com/ibdjournal/article/23/6/894-902/4561080	Faltan datos para evaluar la CF en terapias de la EII

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
45	Secundaria	Ovid Collection	2022	(Nakov et al., 2022)	Biomarkers in Irritable Bowel Syndrome: Biological Rationale and Diagnostic Value.	https://www.karger.com/Article/FullText/516027	El artículo es sobre marcadores del SII.
46	Secundaria	MDPI	2022	(Masi et al., 2022)	MicroRNAs as Innovative Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease and Prediction of Colorectal Cancer.	https://www.mdpi.com/1422-0067/23/14/7991	El artículo presenta marcadores moleculares
47	Primaria	Ovid Collection	2020	(Rashid et al., 2020)	Fecal MicroRNAs as Potential Biomarkers for Screening and Diagnosis of Intestinal Diseases.	DOI.10.3389/fmolb.2020.00181	El artículo presenta marcadores moleculares
48	Primaria	MDPI	2020	(Sarshar et al., 2020)	Fecal microRNAs as Innovative Biomarkers of Intestinal Diseases and Effective Players in Host-Microbiome Interactions.	DOI.10.3390/cancers12082174	El artículo presenta marcadores moleculares
49	Secundaria	Ovid Collection	2020	(Estevinho et al., 2020)	Features of Fecal and Colon Microbiomes Associate with Responses to Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review.	https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)31003-1/fulltext	El artículo presenta características de microbiomas fecales, no con enfoque de Biomarcadores

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
50	Secundaria	Ovid Collection	2021	(Ismail et al., 2021)	The utility of faecal and urine biomarkers for small bowel diseases.	https://journals.lww.com/10.1097/MOG.0000000000000730	El artículo no cuenta con texto completo.
51	Secundaria	Ovid Collection	2017	(Jin et al., 2017)	Mining the fecal proteome: from biomarkers to personalised medicine.	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14789450.2017.1314786	El artículo no cuenta con texto completo.
52	Secundaria	Ovid Collection	2021	(Lytsova et al., 2021)	Functions and potential of lipocalin-2 as fecal biomarker for acute gastrointestinal infections. (Review of literature)	DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-6-371-373	El artículo no cuenta con texto completo.
53	Secundaria	Ovid Collection	2017	(Manceau et al., 2017)	Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives.	https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0522/html	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos en base a los criterios de inclusión
54	Secundaria	Ovid Collection	2017	(Panes et al., 2017)	Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases.	https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)35227-1/fulltext	El artículo se basa en factores endoscópicos y radiológicos.
55	Secundaria	Ovid Collection	2021	(Xiong et al., 2021)	Current status of fecal calprotectin as a diagnostic or monitoring biomarker for cow's milk protein allergy in children: a scoping review. [Review]	https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-020-00364-2	El artículo se enfoca en biomarcadores en proceso alérgicos y en niños, no cumple criterios de inclusión.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
56	Secundaria	Ovid Collection	2017	(Yamamoto y Shimoyama, 2017)	Monitoring and detection of disease recurrence after resection for Crohn's disease: the role of non-invasive fecal biomarkers.	https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1356226	El artículo no cuenta con texto completo.
57	Primaria	Google académico	2018	(Covarrubias R et al., 2018)	Calprotectina fecal: utilidad en el diagnóstico diferencial de enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome intestino irritable en adultos	https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/1436.pdf	No se tiene información relevante.
58	Primaria	Google académico	2022	(Juliao-Baños et al., 2022)	Actualización de la guía de práctica clínica PANCCO para el tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090622000830	El artículo no se enfoca en el tema de la investigación.
59	Secundaria	Google académico	2022	(Hijos-Mallada et al., 2022)	AINE, toxicidad gastrointestinal y enfermedad inflamatoria intestinal	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570521002016	El artículo no se enfoca en el tema de la investigación.
60	Primaria	Google académico	2019	(Sedano Muñoz et al., 2019)	Aminosalicilatos, tiopurínicos y metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal, ¿es posible suspender el tratamiento?	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570519300561	El artículo habla de tratamientos y no de biomarcadores

Continuación Anexo 5...

N.- Artículo	Fuente documental	Base de datos	Año	Cita	Título del artículo	Revista URL o DOI	Motivo de exclusión
61	Secundaria.	Google académico	2022	(Bechiarelli et al., 2020)	Colitis inflamatorias: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópica y colitis isquémica	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541220300950	El artículo no presenta texto completo.
62	Secundaria	Google académico	2019	(Quera et al., 2019)	Desarrollo de investigación y academia a partir de la labor clínica: Experiencia de un Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300033	El artículo no presenta biomarcadores fecales.
63	Secundaria	Google académico	2019	(Guijarro y Miguel, 2019)	Dietas empleadas en la enfermedad inflamatoria intestinal. Una revisión sistemática	http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/94287	No cumple con el tema de investigación.
64	Secundaria	Google académico	2017	(Chimenes-Küstner et al., 2017)	Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317304414	No cumple con el tema de investigación.
65	Secundaria	Google académico	2019	(García-Rossi y Bolaños, 2019)	Diverticulitis: revisión de la literatura en cuanto al manejo actual	https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=87054	No cumple con el tema de investigación.
66	Secundaria	Google académico	2019	(González Arribas, 2019)	Efecto de la hepatectomía parcial sobre el desarrollo de metástasis hepáticas.	http://addi.ehu.es/handle/10810/30821	No cumple con el tema de investigación

Continuación Anexo 5...

N.- Artículo	Fuente documental	Base de datos	Año	Cita	Título del artículo	Revista URL o DOI	Motivo de exclusión
67	Secundaria	Google académico	2022	(González Rosario, 2022)	Eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en insuficiencia pancreática exocrina secundaria a cáncer de páncreas.	https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/29740	No cumple con el tema de investigación
68	Secundaria	Google académico	2018	(Ballester Ferré et al., 2018)	Enfermedad de Crohn	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317308448	El artículo no cuenta con texto completo.
69	Primaria	Google académico	2019	(Grez y Ossa, 2019)	Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría, una revisión	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S071686401930077X	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
70	Secundaria	Google académico	2020	(Morales Manzanera y Osorio Bejarano, 2020)	Enfermedad inflamatoria intestinal y su compromiso a nivel ocular revisión sistemática	https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/1871	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
71	Primaria	Google académico	2022	(Fernández Lázaro et al., 2022)	Evaluación de actividad física como coadyuvante terapéutico para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal	DOI.10.54817/IC.v63n3a08.	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
72	Secundaria	Google académico	2019	(Muñoz y Marín, 2019)	Evaluación del retiro progresivo y/o la suspensión de la terapia anti-TNF- α en la enfermedad inflamatoria intestinal.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210570518303170	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.

Continuación Anexo 5...

N.- Artículo	Fuente documental	Base de datos	Año	Cita	Título del artículo	Revista URL o DOI	Motivo de exclusión
73	Primaria	Google académico	2017	(Pizarro et al., 2017)	Factores pronósticos en colitis ulcerosa de reciente diagnóstico	http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017001001319&lng=en&nrm=iso&tlng=en	Presenta escasos biomarcadores para el análisis del tema.
74	Primaria	Google Académico	2021	(Abreu et al., 2021)	Fibra dietaria y microbiota, revisión narrativa de un grupo de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología	DOI. 10.1016/j.rgm.2021.02.004	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
75	Secundario	Google académico	2017	(Cabriada y Rodríguez-Lago, 2017)	Granulocitoaféresis en 2017. Puesta al día	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1696780116300999	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
76	Primaria	Google Académico	2020	(Hernández Burgos, 2020)	Impacto del ejercicio físico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión sistemática	https://uvadoc.uva.es/handle/10324/51917	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
77	Secundario	Google académico	2017	(Rodríguez de Santiago et al., 2017)	Infecciones en la enfermedad inflamatoria intestinal	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317300659	El artículo no presenta biomarcadores fecales.
78	Secundario	Google académico	2019	(Serra López-Matencio et al., 2019)	Inhibidores de la vía de señalización JAK-STAT en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775318306511	El artículo no presenta biomarcadores fecales.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
79	Primaria	Google Académico	2020	(Bayona González, 2020)	Interacción entre dieta, microbiota y sistema inmunológico, su rol en la Enfermedad inflamatoria intestinal y tratamientos novedosos basados en este enfoque. Revisión bibliográfica	http://addi.ehu.es/handle/10810/43716	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
80	Secundario	Google académico	2022	(Pérez de Arce et al., 2022a)	Irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease. Synergy in alterations of the gut-brain axis?	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S244382421002327	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
81	Secundario	Google académico	2019	(Gompertz y Sedano, 2019)	Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864019300550	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
82	Secundario	Google académico	2019	(Ordóñez García et al., 2019)	Métodos de tamizaje para el cáncer colorrectal	https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/352	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
83	Secundario	Google académico	2019	(Uscanga-Domínguez et al., 2019)	Posición técnica sobre la leche y derivados lácteos en la salud y en la enfermedad del adulto de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Gerontología y Geriatría	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037509061930062X	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
84	Secundario	Google académico	2017	(Domènech et al., 2017)	Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la monitorización, prevención y tratamiento de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570517301267	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
85	Secundario	Google académico	2021	(Álvarez-Lombana y Moreno, 2021)	Relación entre la presencia de Escherichia coli en la mucosa intestinal y la enfermedad de Crohn. Revisión de la literatura.	https://www.researchgate.net/publication/354928081	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
86	Secundario	Google académico	2019	(Brito et al., 2019)	Revisão bibliográfica: biomarcadores na doença inflamatória intestinal	https://acervomais.com.br/index.php/saude/articulate/view/610/345	Presenta escasa información sobre los biomarcadores fecales en EII.
87	Primaria	Google Académico	2022	(Nava y Yazmín, 2022)	Revisión sistemática del efecto de probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento antineoplásico	https://repositorio.ibero Puebla.mx/handle/20.500.11777/5451	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
88	Secundario	Google académico	2021	(Bernal-Alferes et al., 2021)	Role of the gut-skin-joint axis in immune-mediated diseases. Role of new therapies with selective JAKinibs and IL23p19 inhibitors	https://www.researchgate.net/publication/356645642	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.

Continuación Anexo 5...

N.- Artículo	Fuente documental	Base de datos	Año	Cita	Título del artículo	Revista URL o DOI	Motivo de exclusión
89	Primaria	Google Académico	2017	(Tamargo García et al., 2017)	Simulador gastrointestinal dinámico (simgi®): una herramienta potencialmente útil en nutrición clínica	http://revista.nutricionhospitolaria.net/index.php/nh/article/view/1207	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
90	Secundario	Google académico	2022	(Pérez de Arce et al., 2022)	Síndrome de intestino irritable en la enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Sinergia en las alteraciones del eje cerebro-intestino?	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570521001436	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
91	Secundario	Google académico	2021	(Villagra Campos y Moreno Franco, 2021)	Revisión bibliográfica de la asociación entre la modulación de la microbiota gastrointestinal y el desarrollo de enfermedades autoinmunes	https://zaguan.unizar.es/record/111298/files/TAZ-TFG-2021-622.pdf	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
92	Secundario	Google académico	2021	(Gállego.R y Barrantes.P ,2021)	Effects of diet, probiotics, and prebiotics on gut health. A narrative review	https://zaguan.unizar.es/record/107519/files/TAZ-TFG-2021-3531.pdf?version=1	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
93	Primaria	Google Académico	2019	(Fluxa y Abreu, 2019)	Therapeutic targets in inflammatory bowel disease.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864019300616	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
94	Primaria	Google Académico	2017	(Escriche Navas et al., 2017)	Revisión sistemática cualitativa: Efectividad del Trasplante de Microbiota Fecal (TMF) como tratamiento de la obesidad y resistencia a la insulina.	https://zaguan.unizar.es/record/70072?ln=es	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
95	Secundario	Google académico	2018	(Romano, 2018)	Tratamento farmacológico e não farmacológico da doença de Crohn: uma revisão.	http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/ruiufcg/6781	El artículo se enfoca en tratamiento, no cumple con los criterios de inclusión.
96	Secundario	Google académico	2021	(Nuñez F et al., 2021)	Treat-to-target approach in the management of inflammatory Bowel disease.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2444382421000869	El artículo se enfoca en tratamiento, no cumple con los criterios de inclusión.
97	Secundario	Google académico	2017	(Coriat B et al., 2017)	Uso de probióticos en el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura.	http://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/47830	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.
98	Secundario	Google académico	2022	(Magro et al., 2022)	Subclinical Persistent Inflammation as Risk Factor for Crohn's Disease Progression: Findings from a Prospective Real-World Study of 2 Years.	https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.004	El artículo no cumple con los criterios de inclusión.

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
99	Secundaria	Dianet	2017	(Morón et al., 2017)	Utilidad de la calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal.	https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6277355	El artículo no cuenta con texto completo.
100	Secundaria	Pubmed	2020	(Galipeau et al., 2021)	Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis.	https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.004	El artículo presenta marcadores moleculares.
101	Secundaria	Scopus	2021	(Liu et al., 2020)	Global Studies of Using Fecal Biomarkers in Predicting Relapse in Inflammatory Bowel Disease	https://doi.org/10.3389/fmed.2020.580803	Nos habla de Biomarcadores para predecir la recaída de la enfermedad y la recurrencia posoperatoria, no se enfoca en la detección
102	Secundaria	Pubmed	2019	(Rubio MG, et al. 2019)	Fecal lactoferrin accurately reflects mucosal inflammation in inflammatory bowel disease.	https://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v10/i5/54.htm	El artículo no cumple con los criterios Strobe.
103	Secundaria	Science Direct	2020	(Xu et al., 2020)	Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water.	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935119307200	El artículo no cumple con los criterios de inclusión, habla de marcadores fecales a través de agua potable

Continuación Anexo 5...

<i>N.- Artículo</i>	<i>Fuente documental</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año</i>	<i>Cita</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
104	Secundaria	Science Direct	2022	(Dulai et al., 2022)	Prognostic Value of Fecal Calprotectin to Inform Treat-to-Target Monitoring in Ulcerative Colitis.	https://sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356522007182	El artículo habla de marcadores para el tratamiento en CU.
105	Secundaria	Google académico	2019	(Egea Valenzuela et al., 2019)	Marcadores de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal	https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2387020619300919?token=17E397BCAA475504CFE8372FBC6D920E65FABB282628B0C3A544EDE752E1717523D7A2C8497EF1C9C1EA48A330E7BCA9&originRegion=us-east-1&originCreation=20230131224450	El artículo no cuenta con texto completo.