

## CALPROGOLD™

### Referencias para pedidos

#### Reactivos

REF		CONT
CACOL-B00	Kit universal	1 x 18 ml R1 + 1 x 7,5 ml R2
CACOL-H00	Kit universal	3 x 18 ml R1 + 3 x 7,5 ml R2
CACOL-L00	Kit universal	7 x 18 ml R1 + 7 x 7,5 ml R2

#### Otros productos necesarios

REF		CONT
CAREK-000	Kit de calibradores para calprotectina (6 niveles)	6 x 1 ml
CACOS-002	Control de baja concentración de calprotectina	1 x 2 ml
CACON-002	Control de concentración intermedia de calprotectina	1 x 2 ml
CACOX-002	Control de alta concentración de calprotectina	1 x 2 ml
SDBUF-B00	Tampón de dilución de muestras	2 x 70 ml
SDBUF-H00	Tampón de dilución de muestras	8 x 70 ml
SDBUF-L00	Tampón de dilución de muestras	16 x 70 ml
CAL0510	Calpro Easy Extract	50 dispositivos

## Uso previsto

El reactivo para diagnóstico *in vitro* CALPROGOLD se utiliza para medir, en heces humanas, la concentración de calprotectina fecal, una proteína neutrofílica que es un marcador de inflamación de la mucosa. CALPROGOLD puede utilizarse como ayuda para el diagnóstico *in vitro* de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII): enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, para diferenciar entre la EII y el síndrome del intestino irritable (SII), para determinar la actividad de la enfermedad y controlar la respuesta al tratamiento en pacientes con EII.

## Utilidad médica - validez científica

El daño en el epitelio intestinal (mucosa) puede estar causado por distintos tipos de enfermedades orgánicas del tubo digestivo. Este daño puede variar desde el aumento de la permeabilidad de la mucosa a la inflamación y la formación de úlceras. El contenido intestinal es rico en bacterias y otros microorganismos que liberan sustancias que pueden ser tóxicas o quimiotácticas, es decir, estimulan a los leucocitos, en particular los granulocitos neutrófilos polimorfonucleares (PMN) para que migren hacia la luz intestinal, donde liberan su contenido, que incluye sustancias antimicrobianas como la calprotectina. Esta proteína constituye alrededor del 60 % de la proteína total en el citoplasma de los PMN<sup>2</sup> y puede estimarse de forma fiable en muestras fecales almacenadas hasta siete días a temperatura ambiente<sup>3</sup>.

La calprotectina es una proteína de 36 kilodaltons que se une al calcio y al zinc<sup>4</sup>, producida por los PMN, los monocitos y las células epiteliales escamosas (excepto las de la piel sana)<sup>5,6</sup>. Tras la unión del calcio puede resistir la degradación por las enzimas leucocitarias y microbianas<sup>3,7</sup>. Al competir con distintas enzimas por las cantidades limitadas a nivel local de zinc, la calprotectina puede inhibir muchas enzimas dependientes del zinc<sup>8</sup> y, de este modo, eliminar microorganismos o células animales y humanas en cultivo<sup>9,10</sup>. Distintos tipos de enfermedad, como las infecciones bacterianas, la artritis reumatoide y el cáncer dan lugar a la activación de los PMN y provocan un aumento de los niveles de calprotectina en el plasma, el líquido cefalorraquídeo, el líquido sinovial, el fluido crevicular, la orina y otros materiales de origen humano<sup>1</sup>.

Resulta de especial importancia que la concentración de calprotectina en las heces se correlacione con el número de PMN que migran a la luz intestinal<sup>11</sup>, y que esta pueda detectarse de forma fiable incluso en pequeñas muestras (menos de un gramo) aleatorias de heces<sup>3,12</sup>. Asimismo, las enfermedades orgánicas que afectan al intestino producen una fuerte señal de calprotectina, es decir, los incrementos suelen ser del orden de cinco a varios miles de veces la referencia superior en individuos sanos<sup>3,13,14,15</sup>, lo que indica una inflamación intestinal.

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, pueden aparecer desde la infancia temprana hasta la edad avanzada, y el diagnóstico suele retrasarse debido a la vaguedad de los síntomas o a la reticencia a realizarse una endoscopia y una biopsia. La determinación de la calprotectina con CALPROGOLD puede contribuir a un diagnóstico más temprano de la EII, ya que esta prueba suele ser positiva en la EII activa.

Los trastornos funcionales, como el síndrome del intestino irritable (SII), no provocan un aumento de los niveles de calprotectina fecal, mientras que los trastornos orgánicos abdominales como la EII sí lo hacen. Los pacientes con trastornos abdominales orgánicos y funcionales pueden presentar síntomas similares, y la exploración física puede no ser suficiente para obtener un diagnóstico específico. Los procedimientos diagnósticos adicionales son complejos, caros y pueden exponer al paciente a dolor y otros riesgos. Una prueba para detectar la calprotectina fecal es un método sencillo, no invasivo, económico y objetivo que puede ayudar a seleccionar a los pacientes que requieran una exploración adicional, como puede ser una endoscopia. Los síntomas abdominales son muy frecuentes tanto en niños como en adultos, y un resultado negativo en la determinación realizada con el kit para calprotectina CALPROGOLD puede descartar con alta probabilidad los trastornos inflamatorios del intestino<sup>13</sup>.

La curación de la mucosa es el objetivo óptimo del tratamiento de la EII, y una prueba de determinación de la calprotectina fecal puede indicar cuándo se ha conseguido. Muchos pacientes con EII en remisión clínica y con niveles normales de proteína C-reactiva (PCR) siguen presentando inflamación<sup>16</sup>, que se refleja en un aumento de los niveles de calprotectina fecal. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de recaída en los meses siguientes<sup>17</sup>. En caso de conseguirse la curación de la mucosa, el riesgo de recaída y la necesidad de cirugía abdominal mayor se reducirán<sup>18,19</sup>. La normalización de los niveles de calprotectina indica que se ha conseguido la curación de la mucosa<sup>20</sup>. El riesgo y la intensidad de los efectos secundarios del tratamiento deben sopesarse con el riesgo de inflamación continuada, recaída clínica grave y complicaciones.

La importancia de conseguir la curación de la mucosa ha sido el foco de muchas revisiones científicas<sup>21-29</sup> y artículos<sup>30-35</sup>.

## Principio del método – Instrucciones de uso

La prueba de la calprotectina se realiza utilizando el kit de reactivos indicado en la sección "Referencias para pedidos" y el kit de calibración asociado en los analizadores bioquímicos. El principio de esta prueba inmunocolorimétrica (PECIA) incluye los siguientes pasos de reacción:

El punto cero de la curva de calibración se determina con el nivel 1 del kit de calibración. El volumen de muestra se añade al volumen de tampón R1 en una cubeta de reacción. Es necesaria una incubación de 5 minutos a 37°C entre el tampón y la muestra para eliminar cualquier reacción inespecífica. Tras la incubación, se añade el antisuero R2 a la mezcla tampón R1/muestra y se realiza una primera medición de la densidad óptica (DO1) a 600 nm (longitud de onda primaria) / 546 nm (longitud de onda secundaria). A continuación, se realiza una incubación a 37°C y se realiza consecutivamente una segunda medición de la densidad óptica a las mismas longitudes de onda (DO2).

La calprotectina presente en la muestra de ensayo reacciona específicamente con un anticuerpo anticalprotectina humana recubierto de nanopartículas de oro y el cambio de color inducido por la formación del complejo antígeno-anticuerpo se mide en proporción a la concentración de Calprotectina en la muestra.

La curva de calibración realizada en el modo no lineal debe validarse utilizando controles asociados (véanse las referencias en la sección "Referencias para pedidos").

Para evitar posibles contaminaciones cruzadas, se pueden programar lavados en el analizador. Consulte la ficha detallada proporcionada por Diagam y el manual de usuario del analizador.

Para más información, consulte la información sobre la aplicación proporcionada por Diagam. No se garantiza el funcionamiento de las aplicaciones no validadas por Diagam.

Tipo de prueba	Dilución de la muestra	Volumen de muestra diluida en la reacción	Volumen de reactivo 1 con tampón	Tiempo de incubación	Volumen de reactivo 2 con oro	DO de lectura 1 (principal/secundaria)	Tiempo de incubación	DO de lectura 2 (principal/secundaria)
PUNTO FINAL	10x*	20 µl	180 µl	5 minutos	75 µl	600 nm / 546 nm	5 minutos	600 nm / 546 nm

\*10x dilución de controles y muestras. Los calibradores no deben ser diluidos.

### Nota:

- Antes de cargar el analizador, no es necesario centrifugar el extracto fecal realizado con el dispositivo Easy Extract™, pero este paso puede realizarse sin que afecte a la determinación de la concentración de Calprotectina.
- Dependiendo del analizador, los tubos Easy Extract™ pueden colocarse directamente en la gradilla de muestras. En caso contrario, es necesario transferir su contenido a tubos de muestra adaptados al sistema utilizado.

## Advertencias y precauciones

- Solo para uso diagnóstico in vitro.
- Debe ser manipulado por personal cualificado bajo la responsabilidad de un biólogo.
- Los productos de origen humano han dado negativo en las pruebas de detección de anticuerpos contra el VIH 1 y 2, anticuerpos contra el VHC y HBsAg, pero deben manipularse y eliminarse como productos potencialmente infecciosos.
- Peligros para el medio ambiente: Siga todas las regulaciones locales aplicables para una eliminación segura.
- Estos productos contienen azida de sodio. Los productos que contienen azida de sodio deben manipularse con cuidado: se debe evitar la ingestión y el contacto con la piel o las mucosas.
- La azida de sodio se vuelve explosiva en contacto con metales pesados como el cobre o el plomo.
- Las fichas de datos de seguridad están a disposición de los profesionales que las soliciten.

## Muestras

### Condiciones de recogida

Obtener las muestras utilizando las técnicas habituales del laboratorio; utilizar procedimientos, tubos o recipientes de recogida adecuados.

Teniendo en cuenta que la calprotectina es muy estable en heces, los pacientes pueden obtener pequeñas muestras fecales en su domicilio.

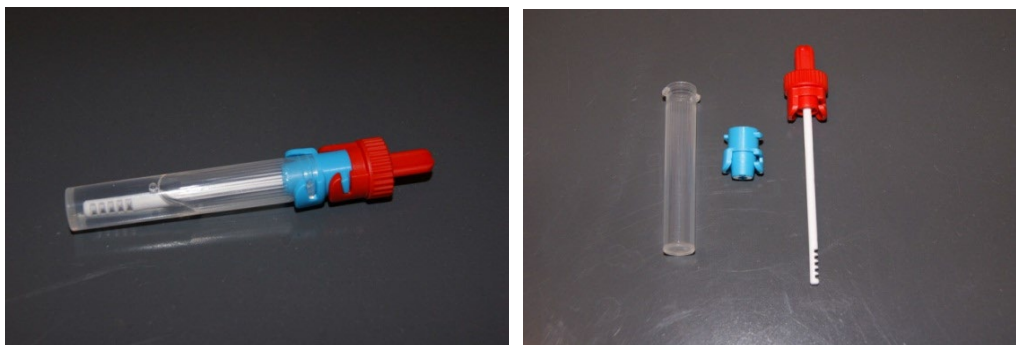
Obtener entre 1 y 5 g (aproximadamente una cucharadita), colocar en un recipiente adecuado y limpio y enviar al laboratorio lo antes posible, en un plazo máximo de cuatro días. Cuando se coloca en un recipiente autorizado para el transporte, puede enviarse por correo ordinario, es decir, no requiere refrigeración. Debe evitarse la exposición a temperaturas superiores a 25 °C. Las muestras también pueden conservarse congeladas, a -20 °C o menos, hasta su entrega o envío por correo. Las muestras congeladas deben descongelarse y atemperarse antes de realizar la extracción y el análisis. Se debe tener en cuenta que, en algunos casos, la congelación de las muestras fecales puede hacer aumentar los niveles de calprotectina, probablemente debido a su liberación por parte de los granulocitos.

*Nota:* Antes de comenzar la extracción de una pequeña cantidad para el análisis, la muestra de heces debe homogeneizarse bien, por ejemplo con una espátula.

Para la extracción, recomendamos utilizar Calpro EasyExtract™ tal y como se indica en las instrucciones de uso. Pueden utilizarse otros métodos y dispositivos validados por el cliente.

### - Extracción con Calpro EasyExtract™

Instrucciones de uso: lea las instrucciones de uso para el producto n.º CAL0510



(Calpro AS, n.º de producto CAL0510)

### Tipo de muestra

Muestras fecales

## Conservación y estabilidad de las muestras

### - Antes de la extracción:

Temperatura	Estabilidad
De 2 a 25 °C	5 días
-20 °C	2 años

Esta información proviene de datos obtenidos a partir de mediciones internas.

### - Tras la extracción con Calpro EasyExtract™:

Temperatura	Estabilidad
De 2 a 8 °C	7 días
De 8 a 25 °C	5 días

Esta información proviene de datos obtenidos del fabricante del dispositivo (véanse las instrucciones de uso de Calpro EasyExtract™). Es responsabilidad del laboratorio utilizar todas las referencias disponibles y/o sus propios estudios para determinar los criterios de estabilidad específicos de su laboratorio.

## Reactivos

### Composición y concentraciones/Conservación

Componentes activos:

Reactivo R1: ninguno

Reactivo R2: suspensión de partículas de oro coloidal recubiertas con anticuerpos monoclonales anticalprotectina humana (murinos).

Otros componentes:

Reactivo R1: tampón, estabilizador, sal inorgánica y conservante.

Reactivo R2: tampón, sal inorgánica y conservante.

Temperatura de conservación:

Reactivo R1: de 2 a 8 °C.

Reactivo R2: de 2 a 8 °C.

### Preparación

Listos para su uso.

### Almacenamiento y estabilidad

Los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en el envase (meses transcurridos), en las siguientes condiciones de almacenamiento y manipulación recomendadas:

- Vial sin abrir almacenado a la temperatura indicada en el envase.
- Vial abierto: cerrar inmediatamente tras su uso o colocar en un analizador cerrado previsto para ello, sin contaminar por la manipulación y almacenado a la temperatura indicada en el envase.

Los reactivos se envían a 2-8 °C.

Nota:

- No debe congelarse los reactivos.
- Los antisueros o los reactivos basados en nanopartículas pueden sedimentarse con el tiempo. Es aconsejable homogeneizarlos suavemente girándolos antes de introducirlos en el analizador.

### Otros materiales necesarios

Equipo habitual de laboratorio, que incluye un sistema analítico equipado con un detector fotométrico.

## Calibración

### Calibración

La curva de calibración se realiza y valida utilizando el kit de calibración y los controles asociados enumerados en la sección "Referencias para pedidos". El punto cero de la curva de calibración se realiza con el nivel 1 del kit de calibración.

### Trazabilidad

El método se ha estandarizado con un método de referencia calibrado con CALPROLAB™ Calprotectin ELISA (ALP), tal y como se describe en la ficha de datos de los calibradores asociados (véase el apartado «Referencias para pedidos»).

Calibrar el método cuando el número de lote del reactivo cambie o en caso de cambio en el rendimiento (contactar con el fabricante si los cambios persisten), o bien si el control de calidad lo requiere.

## Control de calidad

La frecuencia de los controles y los límites de confianza deben adaptarse a los requisitos del laboratorio. Los resultados deben encontrarse entre los límites de confianza definidos. Cada laboratorio debe establecer medidas correctivas que se deben adoptar en caso de que los resultados no se encuentren dentro de los límites definidos. Se deben cumplir la legislación vigente en el país y las directrices locales relativas al control de calidad.

La curva de calibración y su estabilidad deben validarse utilizando los materiales de control indicados en el apartado «Referencias para pedidos».

## Valores de referencia

	Valores de referencia
Valor normal	5-50 mg/kg
Valor positivo	>50 mg/kg
Valor intermedio en pacientes con cánceres colorrectales sintomáticos	350 mg/kg
Enfermedad inflamatoria intestinal activa sintomática	200-40.000 mg/kg

Unidades internacionales: mg/kg

Unidades convencionales: µg/g

Esta información se basa en datos de la literatura científica. Cada laboratorio debe comprobar la validez de sus valores y, en caso necesario, establecer sus propios valores de referencia, en función de la población analizada.

## Rendimiento analítico

Los rendimientos analíticos que se indican a continuación se evaluaron en un analizador de bioquímica clínica. Los resultados obtenidos son representativos de los esperados de un sistema fotométrico. Sin embargo, los resultados obtenidos en el laboratorio pueden diferir de éstos.

Las hojas de datos correspondientes a un sistema específico de bioquímica clínica están disponibles previa solicitud.

### Linealidad

La baja linealidad se evaluó según el protocolo EP06-A del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), con dilución del extracto fecal de alta concentración en tampón de dilución de muestras. El método ha mostrado linealidad a partir de 10,9 mg/kg, con un criterio de aceptación del 20 % de no linealidad aceptable.

La alta linealidad se evaluó según el protocolo EP06-A del CLSI, con dilución del extracto fecal de alta concentración en tampón de dilución de muestras. El método ha mostrado linealidad hasta los 1297,4 mg/kg, con un criterio de aceptación del 20 % de no linealidad aceptable.

## Intervalo de medición

De 10,9 mg/kg a 1297,4 mg/kg.

El intervalo de medición está delimitado por los límites de linealidad superior e inferior. Las muestras con una concentración por debajo del límite inferior deben concentrarse. Las muestras con una concentración por encima del límite superior deben diluirse.

## Límites inferiores de medición

Límite del blanco = 9,7 mg/kg

Límite de detección = 16,9 mg/kg

Límite de cuantificación = 21,4 mg/kg

El límite del blanco se determinó de acuerdo con los requisitos EP17-A2 del CLSI, basados en 60 determinaciones de muestras blanco.. El límite del blanco es el percentil 95 de la distribución estándar normal de la determinación de las de muestras blanco. El límite de detección se determinó de acuerdo con los requisitos EP17-A2 del CLSI, con una proporción de falsos positivos ( $\alpha$ ) inferior al 5 % y de falsos negativos ( $\beta$ ) inferior al 5 %, basados en 120 determinaciones realizadas con 60 muestras blanco y 60 réplicas de baja concentración.

El límite de cuantificación se determinó de acuerdo con los requisitos EP17-A2 del CLSI para la determinación de la sensibilidad funcional, basados en 80 determinaciones de 7 muestras de baja concentración durante 20 días, con un objetivo de % CV del 20 %.

## Interferencias (especificidad analítica)

No se observaron interferencias con:

- Prednisolona (0,05 mg/100 mg)
- Imurel (0,25 mg/100 mg)
- Salazopyrina (1,95 mg/100 mg)
- Trimetoprima (0,3 mg/100 mg)
- Ciprofloxacino (1,17 mg/100 mg)
- Pentasa (3,1 mg/100 mg)
- Asacol (1,8 mg/100 mg)
- Ibux (2,5 mg/100 mg)
- Multivitaminas (0,5 mg/100 mg)
- Hemoglobina humana en sangre (3 mg/100 mg)
- Cultivos bacterianos a una concentración de  $10^8/100$  mg (*Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*)

Todos los estudios de interferencia se realizan a 4 concentraciones de calprotectina (~50 mg/kg; ~90 mg/kg; ~275 mg/kg; ~1100 mg/kg).

## Precisión

La precisión se evaluó con 3 controles de calidad y 4 muestras de extractos fecales siguiendo el protocolo EP05-A3 del CLSI. La precisión intraensayo se determinó utilizando 2 análisis por día, con 2 réplicas por análisis. La precisión intralaboratorio se determinó utilizando un único lote de reactivo y al menos 4 calibraciones. Estos resultados representan una pauta. Hay variables (p. ej., mantenimiento del equipo, entorno, manipulación de las muestras) que pueden afectar la reproducibilidad de los resultados de las pruebas.

	Número de días	Número de mediciones	Concentración media	CV intraensayo	CV intralaboratorio
Control 1	22	88	95,8 mg/kg	4,8 %	8,2 %
Control 2	22	88	475,8 mg/kg	3,5 %	7,3 %
Control 3	22	88	1320,3 mg/kg	6,4 %	7,3 %
Muestra 1	22	88	66,9 mg/kg	3,1 %	11,5 %
Muestra 2	22	88	221,4 mg/kg	2,4 %	9,9 %
Muestra 3	22	88	553,6 mg/kg	3,0 %	6,5 %
Muestra 4	22	88	1003,5 mg/kg	2,5 %	4,1 %

## Limitaciones del método

Los resultados de esta prueba deben interpretarse siempre en relación con los antecedentes médicos del paciente, los signos y otros hallazgos.

### Prozona

Al limitar la linealidad al valor del límite superior del intervalo de medición, no se observó un efecto debido al exceso de antígeno en las muestras con una concentración de hasta 10 000 mg/kg.

### Efecto matriz

Los resultados no muestran un efecto matriz. Las muestras de control interlaboratorio y los controles pueden dar lugar a resultados distintos de los obtenidos mediante otros métodos de análisis, ya que no se dispone de un método estandarizado internacional. Cada fabricante utilizará un método interno para la asignación del valor del calibrador. En este caso, puede ser necesario realizar un análisis de los resultados conforme a los valores objetivo específicos del método utilizado. En caso de duda, contactar con el fabricante.

## Referencias bibliográficas

1. Johne B et al.: Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1997; 50:113-123.
2. Fagerhol MK et al.: Calprotectin (The L1 leukocyte protein) in: Smith VL and Dedman JR (eds): Stimulus response coupling: The role of intracellular calcium-binding proteins. CRC Press, Boca Raton 1990, p. 187-210
3. Røseth AG et al.: Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in faeces. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798.
4. Dale I et al.: Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem* 1983;134: 1-6.
5. Dale I et al.: Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. *American J of Clin Pathology* 1985; 84: 24-34
6. Brandtzaeg P et al.: Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *American J of Clin Pathology* 1987; 87: 700-707.
7. Fagerhol MK: Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1996; 49: M74-M79.
8. Isaksen B and Fagerhol MK: Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001; 54: 289-292.
9. Steinbakk M et al.: Antimicrobial actions of calcium binding leukocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 1990; 336: 763-765.
10. Yui S et al.: Induction of apoptotic cell death in mouse lymphoma and human leukaemia cell lines by a calcium-binding protein complex, calprotectin, derived from inflammatory peritoneal exudates cells. *Journal of Leukocyte Biology* 1995; 58: 650-658.
11. Røseth AG et al.: Correlation between faecal excretion of Indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50-54
12. Tøn H et al.: Improved assay for fecal calprotectin. *Clinica Chimica Acta* 2000; 292: 41-54.
13. Tibble J et al.: A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-513.
14. Bunn SK et al.: Fecal calprotectin: Validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33: 14-22.
15. Bjarnason I and Sherwood R: Fecal calprotectin: A significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation. *J Paediatric Gastroenterology Nut* 2001; 33: 11-13
16. Siegmund B et al.: [What has been confirmed in the treatment of inflammatory bowel disease?]. *Internist* 2010;51:1492-1498
17. Tibble JA et al.: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. [Journal Article] *Gastroenterology* 2000; 119(1):15-22.
18. Schnitzler F et al.: Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301
19. Bjørkestén CG et al.: Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010, Sep 21



20. Røseth AG et al.: Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58:176-80
21. Devlin SM and Panaccione R: Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin North Am.* 2010;94:1-18
22. Pineton de Chambrun G et al.: Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(1):15-29
23. Lichtenstein GR and Rutgeerts P: Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:338-346
24. Smith MA et al.: Pharmacogenomics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Pharmacogenetics,* 2010;11(3):421-437
25. Lin MV et al.: What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(2):167-180
26. Strauch U and Schölmerich J.: Emerging drugs to treat Crohn's disease. *Expert Opin Emerg Drugs,* 2010;15(2):309-322
27. Isaacs KL: How rapidly should remission be achieved? *Dig Dis* 2010;28(3):548-555
28. Schwartz M and Regueiro M: Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011 Feb;13(1):95-100
29. Ha C and Kornbluth A: Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):471-478.
30. Fagerberg UL et al.: Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):414-420
31. Rutgeerts P et al.: Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology,* 2009;136(5):1182-1197
32. Jalocho L et al.: Mucosal healing in Crohn disease. *Pol Merkur Lekarski.* 2009;26(155):554-555;
33. Baert F et al.: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology,* 2010;138(2):463-468
34. Allez M and Lémann M: Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2626-2632
35. Lassen A: Calprotectin in feces a well-documented marker of gastrointestinal inflammation. Indicates disease intensity--normalization of values predict mucosal healing. *Läkartidningen,* 2010;107(143):2645-2649
36. Sander J et al.: Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest.* 1984 Jun;44(4): 357-62
37. Golden BE et al.: Calprotectin as a marker of inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996 Feb;74(2):136-9
38. Berntzen HB et al.: The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1991; 20(2): 74-82
39. Haga HJ et al.: Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus* 1993; 2(1): 47-50
40. Madland TM et al.: Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(6):351-354
41. Frosch M et al.: Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2622-2626
42. Hammer HB et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1093-97
43. Arvesen K et al.: *Eur Heart J.* 1996 Aug;17 Abstr Suppl:1-646.
44. Katashima et al.: Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients. *Circ Journal* 2010;74(4):741-8
45. Altwegg LA et al.: Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28(8):941-8
46. Johne B et al.: A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia, *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 291-296



## Leyenda de símbolos

Los símbolos siguientes pueden aparecer en el envase y la etiqueta:

	Código de lote		Tampón
	Fecha de caducidad		Calibrador
	Fabricante		Alta concentración
	Producto sanitario para diagnóstico in vitro		Concentración moderada
	Temperatura (conservar a)		Baja concentración
	Número de catálogo		4 niveles
	Consúltense las instrucciones de uso		5 niveles
	Reactivo		6 niveles
	Kit		Control
	Contenido		Este producto cumple los requisitos de la Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro.
	Anticuerpo o antisuero		Versión con control de cambios

 Sede central de DiAgam	DiAgam Bélgica: Rue du Parc Industriel 40, 7822 Ghislenghien, Bélgica Avenue Louis Lepoutre 70, 1050 Bruselas, Bélgica
----------------------------	---

Distribuido por:	Calpro AS, Amstein Arnebergs vei 30, 1366 Lysaker, Noruega, y sus representantes autorizados. <a href="http://www.calprogold.com">www.calprogold.com</a> 
------------------	--

Todos los nombres de producto, marcas registradas y nombres de empresas incluidos en este documento son propiedad de sus respectivos dueños.