

Papel de los biomarcadores fecales en la enfermedad inflamatoria intestinal: ¿qué tan útiles son?

Albis C. Hani* y Ana M. Leguízamo

Unidad de Gastroenterología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una alteración gastrointestinal crónica, cuyas formas más comunes son la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), ambas con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. El aumento en la prevalencia de esta condición en los últimos años ha creado la necesidad de implementar herramientas diagnósticas y de seguimiento menos invasivas y fácilmente disponibles. Por este motivo, ha sido de gran interés la introducción de los biomarcadores fecales, los cuales han facilitado la toma de decisiones en esta entidad. El objetivo de la siguiente revisión es determinar la evidencia disponible sobre la utilidad de los biomarcadores fecales y su aplicación en la práctica clínica.

Palabras clave: Biomarcadores. Calprotectina. Lactoferrina. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic gastrointestinal disorder, the main presentation forms of which are ulcerative colitis and Crohn's disease, both with a major impact on patients' quality of life. The increase in the prevalence of this condition in recent years has created the need to implement less invasive and readily available diagnostic and monitoring tools. For this reason the introduction of fecal biomarkers has been of great interest, and has facilitated the clinical decisions in this entity. The objective of this review is to determine the available evidence on the usefulness of fecal biomarkers and their application in clinical practice. (IBD Rev. 2017;3:18-24)

Corresponding author: Albis C. Hani, albishani@gmail.com

Key words: Biomarkers. Calprotectin. Lactoferrin. Inflammatory bowel disease.

Corresponding author:

*Albis C. Hani

E-mail: albishani@gmail.com

Introducción

En el 2001 el *National Health Institute* definió un biomarcador como «una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica»¹.

Son sustancias endógenas o exógenas que pueden ser medidas en sangre, plasma, orina o materia fecal y cuyos niveles se correlacionan con la presencia de una enfermedad o su severidad. Se han utilizado para diferenciar una condición patológica de un estado fisiológico y también para monitorizar el tratamiento y la progresión de una enfermedad².

En la EII se ha establecido como objetivo una monitorización estrecha de la carga inflamatoria de la enfermedad con el fin de evitar la discapacidad y un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes. Esto incluye tener en cuenta parámetros tales como síntomas, marcadores biológicos, imágenes endoscópicas y niveles séricos de medicamentos³.

Los síntomas no han demostrado ser la mejor herramienta para monitorizar la actividad de la enfermedad; a pesar de contar con escalas de severidad, se ha visto que no hay correlación con los parámetros endoscópicos y paraclínicos³.

Por este motivo, se ha intentado objetivar el seguimiento de la enfermedad con biomarcadores, de los que se dispone de dos tipos: séricos y, más recientemente, fecales^{2,3}. Dada su naturaleza no invasiva, estos últimos se han incluido como herramientas diagnósticas (para diferenciar la EII de los trastornos funcionales), de seguimiento y de evaluación de la respuesta al tratamiento.

En la presente revisión se describen los biomarcadores fecales disponibles y su utilidad en el contexto de la EII.

¿Qué biomarcadores fecales hay disponibles?

Por su contacto directo con la mucosa intestinal, los biomarcadores fecales pueden ser

más precisos para determinar la inflamación gastrointestinal³. El biomarcador ideal debe tener una sensibilidad alta, con el fin de detectar la inflamación presente en el tracto gastrointestinal, y, además, una especificidad alta, de tal manera que sea capaz de excluir otras causas de compromiso gastrointestinal, como los trastornos funcionales⁴.

La mucosa de un colon con inflamación activa contiene gran cantidad de neutrófilos; por esto, las proteínas fecales derivadas de los neutrófilos serían los marcadores ideales para medir la inflamación gastrointestinal. Hasta el momento se han estudiado principalmente dos proteínas fecales en este contexto: la calprotectina y la lactoferrina^{3,4}.

Calprotectina, una proteína derivada de la familia S100

La calprotectina fecal es miembro de la familia de proteínas S100, que está compuesta por al menos 21 proteínas de unión al calcio. La mayoría de los genes que codifican estas proteínas se localizan en el cromosoma 1q21³.

Hay tres subfamilias relevantes de esta familia de proteínas: las subfamilias de la calgranulina A, B y C; la calprotectina está formada por el complejo de calgranulina A y B.

En la EII, la infiltración de la mucosa por neutrófilos y macrófagos produce la secreción de proteínas citosólicas, que pueden ser detectadas en las heces. La calprotectina fecal es una proteína que se une al calcio y el zinc, y constituye el 60% de las proteínas citosólicas del neutrófilo⁵. Tiene la propiedad de ser resistente a la degradación bacteriana y mantenerse estable por días, hasta una semana a temperatura ambiente⁶.

Tiene funciones intracelulares y extracelulares. Dentro de las funciones intracelulares están la regulación de la fosforilación de proteínas, la regulación de la oxidación de nicotinamida adenina dinucleotido deshidrogenasa (NADH), la inhibición de la actividad de las cinasas y la protección del estrés oxidativo. Las funciones extracelulares incluyen: actividad antimicrobiana,

Tabla 1. Algunas causas de elevación de los biomarcadores fecales diferentes de la EII

Infecciones	Gastroenteritis viral Enteritis bacteriana Diverticulitis Giardiasis
Neoplasias	Cáncer colorrectal Linfoma intestinal Carcinoma gástrico
Medicamentos	IBP AINE
Otras causas	Edad menor de 5 años Obesidad Poliposis Enfermedad celiaca no tratada Enfermedad diverticular

propiedades antifúngicas, inhibición de la producción de inmunoglobulinas, inducción de apoptosis y regulación del proceso inflamatorio. Así, se ha visto involucrada en la formación de granulomas en la EC³⁻⁵.

Aunque es una buena herramienta, también se ha visto una elevación de sus niveles en otras condiciones, como neoplasias colónicas, infecciones bacterianas, consumo de medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], inhibidores de la bomba de protones [IBP]), edad avanzada y diverticulitis, entre otras^{4,6}.

Por la variabilidad en los niveles durante el día, se sugiere que la muestra se recolecte en la primera deposición del día, y, en caso de consumo de AINE o IBP, éstos deben suspenderse 1-2 semanas antes de la recolección, con el fin de evitar falsos positivos^{5,6}.

En la tabla 1 se mencionan algunas condiciones en las que puede encontrarse una elevación de los valores de biomarcadores fecales.

La técnica de análisis aceptada hasta el momento es el *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), lo cual se critica por la necesidad de contar con equipos especializados, porque en algunos sitios no está disponible y por la demora en los resultados (5-7 días), lo

que conlleva un retardo en la toma de decisiones en los pacientes. Por esta razón, se han realizado pruebas para desarrollar el análisis mediante una técnica diferente, la inmunocromatografía, que permite obtener resultados en cuestión de minutos. Sin embargo, a pesar de que hay estudios que correlacionan la precisión de esta prueba con la de la calprotectina por ELISA ($r = 0.92$; $p = 0.001$), la *Food and Drug Administration* (FDA) aún no ha aprobado su aplicación⁴⁻⁶.

Lactoferrina

Es una proteína de unión al hierro secretada por membranas mucosas, y es un componente mayor de los gránulos secundarios de los neutrófilos, resistente a la proteólisis en heces^{4,7}. Tiene características similares a la calprotectina, como que deriva de los neutrófilos, que no es degradada por las bacterias, que se mantiene estable en la materia fecal por días y que su análisis se realiza con la técnica de ELISA⁷.

¿Que evidencia hay sobre el uso de biomarcadores fecales en la enfermedad inflamatoria intestinal?

El papel que desempeñan los biomarcadores fecales se ha estudiado en varios aspectos, que se mencionan a continuación:

- Diagnóstico de EII: la utilidad de los biomarcadores en este contexto se ha evaluado en diferentes estudios y se ha encontrado una buena correlación con los estudios endoscópicos (colonoscopia), el patrón de oro. Los biomarcadores fecales se han comparado con biomarcadores serológicos como la proteína C reactiva (PCR) y se ha encontrado que tienen mejor precisión diagnóstica. En un metaanálisis realizado por Mosli, et al. en 2015⁸ se documentó que, para el diagnóstico de EII, la calprotectina fecal tenía una sensibilidad estimada del 88% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.84-0.90) y una especificidad del 73% (IC 95%: 0.66-0.79),

en comparación con la sensibilidad y especificidad de la PCR, del 49 y el 92%, respectivamente. La razón de probabilidad (*likelihood ratio*) positiva y negativa para esta prueba fue de 3.2 (IC 95%: 2.6-4.1) y 0.17 (IC 95%: 0.14-0.21), respectivamente. Al evaluar la precisión de las pruebas de acuerdo al subtipo de enfermedad, se encontró que la especificidad fue mayor en el caso de la CU (0.79; IC 95%: 0.68-0.87) que en el de la EC (0.67; IC 95%: 0.58-0.75). Los valores de sensibilidad y especificidad documentados en este estudio para lactoferrina fecal fueron del 82 (IC 95%: 0.73-0.88) y el 79% (IC 95%: 0.62-0.89), respectivamente^{8,9}.

- Diferenciación entre síndrome de intestino irritable (SII) y EII: cuando un paciente se presenta con dolor abdominal y diarrea, puede ser difícil distinguir una enfermedad orgánica de una funcional. La EII y el SII comparten algunos síntomas, y se utiliza la evaluación endoscópica para distinguir entre una y otro. Por ello, los biomarcadores fecales, al ser una herramienta menos invasiva que los procedimientos endoscópicos, constituyen una alternativa atractiva como primer paso en la diferenciación entre EII y SII. En una revisión sistemática¹⁰ se observó que la calprotectina fecal tenía un alto valor predictivo negativo para diferenciar entre SII y EII en pacientes sintomáticos sin diagnóstico previo, pero un bajo valor predictivo positivo. También se ha visto que las características operativas de la prueba varían según los puntos de corte. En varios estudios se han comparado los puntos de corte 50 y 100 µg/g y se ha encontrado que la mejor sensibilidad y especificidad demostradas (98 y 91%) se presentan cuando el valor es superior (100 µg/g)^{6,10}.

En el caso de la lactoferrina, se han encontrado concentraciones elevadas durante los periodos de actividad de la CU y la EC, con un 93% de correlación de los niveles con la actividad de la enfermedad.

En general, la sensibilidad de la lactoferrina fecal para la EII es del 78% (IC 95%: 69-83%) y la especificidad, del 90% (IC 95%: 83-96%), encontrando una adecuada correlación con la clasificación endoscópica e histológica de la actividad de la enfermedad^{11,12}.

Tanto la calprotectina fecal como la lactoferrina han demostrado buena precisión en el diagnóstico de la EII y en discriminar el SII, en algunos estudios con una precisión del 89 y el 91%, respectivamente¹³.

Al evaluar por el tipo de enfermedad, también tienen una buena precisión para discriminar el SII de la EC inactiva (índice de actividad CDAI menor de 150), de un 90% para ambas pruebas.

Como se ha visto, hay muchos estudios que apoyan el uso de biomarcadores fecales para excluir un trastorno funcional. También se ha encontrado que son superiores a los biomarcadores séricos en este contexto. En el estudio de Tibble, et al.¹⁴ se evidenció que un valor de calprotectina anormal tenía una *odds ratio* (OR) para enfermedad orgánica confirmada por imágenes y estudios endoscópicos del 27.8 (IC 95%: 17.6-43.7; p = 0.0001) en comparación con una OR de 4.2 (IC 95%: 2.9-6.1; p = 0.0001) y 3.2 (IC 95%: 2.2-4.6; p = 0.0001) para una PCR y una velocidad de sedimentación globular elevadas, respectivamente¹⁴.

- Seguimiento y predicción de recaídas en la EII: en cuanto a este aspecto, se han evaluado diferentes escenarios. En primer lugar, vamos a mencionar que hay estudios que han buscado el grado de correlación entre los biomarcadores fecales y las escalas de severidad de la EII, el *Mayo Score* en el caso de la CU y CDAI en el caso de la EC, para detectar actividad versus enfermedad en fase quiescente. Los resultados difieren entre los estudios, pero se ha encontrado una correlación entre los niveles elevados de biomarcadores y las escalas de severidad con mayor puntuación.

Tabla 2. Puntos de corte aceptados para calprotectina fecal en la toma de decisiones

Valor de calprotectina	Interpretación	Conducta
≤ 50-100 µg/g	Enfermedad quiescente	Vigilancia
100-250 µg/g	Probabilidad de actividad (leve-moderada)	Confirmar con otros estudios, criterios de actividad
≥ 250 µg/g	Actividad posible	Optimizar terapia

Tabla 3. Puntos de corte aceptados para lactoferrina fecal en la toma de decisiones

Valor de lactoferrina	Interpretación	Conducta
≤ 7.5 µg/g	Enfermedad quiescente	Vigilancia
7.5-10 µg/g	Probable actividad	Confirmar con otros estudios, criterios de actividad
≥ 10 µg/g	Actividad posible	Optimizar terapia

Esta correlación es aún mejor cuando además hay evidencia de actividad endoscópica e histológica^{6,15,16}. En este aspecto, la sensibilidad de la calprotectina se ha documentado en el 91% y la sensibilidad, en el 80%. En cuanto a la predicción de respuesta al tratamiento médico, se ha revisado la evidencia disponible sobre los respondedores a terapia biológica y se ha encontrado que los estudios están realizados en su mayoría con infliximab^{17,18}. Se realizaron biomarcadores pretratamiento y de seguimiento a dos, cuatro y ocho semanas, y se evidenció que hubo un descenso significativo en sus niveles. Asimismo, al evaluar la cicatrización de la mucosa, se encontró que valores de calprotectina fecal mayores de 200 µg/g y de lactoferrina mayores de 10 µg/g se asociaban con menor cicatrización que valores por debajo de estos puntos de corte, con una sensibilidad del 87 y el 77%, respectivamente, y una especificidad del 100% para ambas^{17,18}. Hasta el momento no hay un punto de corte definitivo en los estudios acerca de cuál es el valor aceptado a partir del cual se define que posiblemente haya actividad clínica y endoscópica de la enfermedad.

No obstante, las investigaciones realizadas apoyan valores de 200 µg/g o más para calprotectina fecal como de mayor correlación endoscópica e histológica en la actividad de la enfermedad y un punto de 68 µg/g para hallazgos endoscópicos e histológicos compatibles con remisión¹⁹. Hay hallazgos similares en el caso de la lactoferrina fecal, con cortes de 7.5 hasta 10 µg/g; se determina que por encima de este último valor hay correlación con las escalas de severidad y correlación endoscópica para la actividad de la enfermedad.

En el año 2015, Panaccione, et al. revisaron un metaanálisis de 13 estudios y determinaron puntos de corte de calprotectina fecal a partir de los cuales podían determinarse ciertas conductas en los pacientes con EII²⁰. En la tabla 2 se referencian los valores propuestos para la calprotectina y en la tabla 3, los propuestos para la lactoferrina.

- Otras utilidades descritas: ya se han descrito las principales indicaciones para utilizar biomarcadores fecales en el contexto de la EII, pero, al ser una alternativa disponible no invasiva, se han evaluado otros aspectos, como los siguientes:

Tabla 4. Indicaciones estudiadas para el uso de biomarcadores fecales

Indicación	Calprotectina	Lactoferrina
Diferenciar la EII del SII	+	+
Diferenciar la CU de la EC	-	-
Determinar la actividad de la enfermedad	+	+
Correlación con la cicatrización de la mucosa	+	+
Predicción de recaídas	+	+
Predicción de la respuesta al tratamiento	+	+
Seguimiento en pouchitis	+	No hay estudios
Colitis microscópica	-	-
Predictor de colectomía	Posible	Posible

- Predictores de colectomía: se han evaluado los valores de biomarcadores fecales en el seguimiento de pacientes con pobre respuesta al tratamiento y se ha encontrado que hay valores superiores a 1,000 µg/g para la calprotectina y que eventualmente estos pacientes son sometidos a un tratamiento quirúrgico. No obstante, se han descrito estos mismos valores para determinar corticodependencia y falla a terapia biológica, razón por la cual no puede concluirse que un nivel determinado predice qué pacientes serán llevados a manejo quirúrgico^{21,22}.
- Seguimiento posquirúrgico: de forma posterior al tratamiento quirúrgico, se ha interrogado sobre la utilidad de los biomarcadores fecales en el seguimiento y para predecir las recaídas. La evidencia no apoya del todo la medición de biomarcadores para el seguimiento^{2,4,23}, debido a que en algunos estudios se ha visto que sus niveles permanecen elevados aun en ausencia de sospecha clínica de remisión, por ausencia de síntomas. Los autores lo explican porque la cirugía, al ser segmentaria en algunas ocasiones, no remueve todos los sitios comprometidos por la enfermedad y también por la

posibilidad de recurrencias posquirúrgicas. Otros autores^{24,25} han documentado que con el tiempo los niveles de biomarcadores tienen a descender, encontrando que hay una correlación con la ausencia de actividad endoscópica, encontrando que este descenso se evidencia al ser medidos hasta tres meses después de la intervención quirúrgica^{24,25}.

- Pouchitis: se ha estudiado la correlación endoscópica e histológica de los biomarcadores en este contexto, y se ha visto que un punto de corte de 92 µg/g de calprotectina fecal se correlaciona de manera adecuada con el *Pouch Disease Activity Index*, herramienta que se ha utilizado en el seguimiento de pacientes con sospecha de pouchitis, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 76%^{26,27}.
- Colitis microscópica: no se ha demostrado la utilidad de los biomarcadores en esta indicación, debido a que los estudios se han realizado con un bajo número de pacientes, lo cual no permite sacar conclusiones o características operativas en este contexto, razón por la cual no se recomienda.

En la tabla 4 se mencionan las utilidades descritas hasta el momento para los biomarcadores fecales.

Conclusiones

Teniendo en cuenta que se trata de una herramienta no invasiva y en la mayoría de sitios fácilmente disponible, los biomarcadores fecales constituyen una alternativa atractiva para los pacientes con EII. Su utilidad se ha demostrado principalmente para diferenciar la EII de trastornos funcionales como el SII y en el seguimiento de pacientes con EII, en cuanto a la respuesta a la terapia y la predicción de recaídas, pero aún hay indicaciones en las que hace falta evidencia para poder determinar del todo su utilidad, como en la predicción de colectomía y en el seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. No obstante, en los casos en donde se ha demostrado su utilidad, los biomarcadores fecales son de gran ayuda para la toma de decisiones.

Bibliografía

1. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
2. Siddiqui I, Majid H, Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):39-46.
3. Ministro P, Martins D. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(4):317-328.
4. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(2):483-95.
5. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(7):369-72.
6. Iskandar H, Ciorba M. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res.* 2012;159(4):313-25.
7. Wang Y, Pei F, Wang X. Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):12319-32.
8. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):802-19.
9. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):253-62.e2.
10. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):803-13.
11. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1309-14.
12. Walker TR, Land ML, Cook TM, et al. Serial fecal lactoferrin measurements are useful in the interval assessment of patients with active and inactive inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004;126:A215.
13. Schoepfer AM, Trummer M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):32-9.
14. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from non-organic intestinal disease. *Gastroenterology.* 2002;123(2):450-60.
15. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(11):1218-24.
16. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes.* 2009;29:2:221.
17. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(10):1392-8.
18. Emily K. Wright Calprotectin or Lactoferrin: Do They Help Department of Gastroenterology, St. Vincent's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Australia. *Dig Dis.* 2016;34:98-104.
19. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, et al. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11):1865-70.
20. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1407-15.
21. Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):673-8.
22. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1817-26.
23. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic postsurgical recurrence in asymptomatic Crohn's Disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(1):17-22.
24. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg.* 2009;96(6):663-74.
25. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1817-26.
26. Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM, et al. Faecal calprotectin: a noninvasive diagnostic tool and marker of severity in pouchitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(3):174-9.
27. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(11):1218-24.