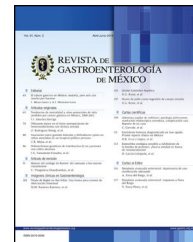




REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



ARTÍCULO ORIGINAL

## El nivel de calprotectina fecal como marcador de vórices esofágicas en pacientes egipcios cirróticos por VHC

D.A. Header<sup>a,\*</sup>, W.I. Ellakany<sup>b</sup> y A.I. Ellakany<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Alejandría, Alejandría, Egipto

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad de Alejandría, Alejandría, Egipto

Recibido el 28 de julio de 2021; aceptado el 3 de noviembre de 2021

### PALABRAS CLAVE

Calprotectina fecal;  
Vórices esofágicas;  
Cirrosis hepática.

### Resumen

**Introducción y objetivo:** Las vórices esofágicas son una de las complicaciones de la hipertensión portal en pacientes cirróticos, lo cual lleva a una alta morbimortalidad. Nuestro objetivo fue evaluar el nivel de calprotectina fecal (CF) en pacientes cirróticos egipcios como marcador no invasivo de la presencia de vórices esofágicas.

**Materiales y métodos:** El presente estudio incluyó a 250 participantes en el período de junio de 2019 a noviembre de 2020, divididos en 3 grupos: grupo 1: 100 pacientes cirróticos por VHC con vórices esofágicas, posteriormente subdivididos según la clasificación de Paquet; grupo 2: 100 pacientes cirróticos por VHC sin vórices esofágicas; grupo 3: 50 sujetos sanos emparejados por edad y sexo como grupo de control. Se excluyó a pacientes con otras causas de calprotectina anormal.

**Resultados:** La comparación entre los 3 grupos estudiados en cuanto a CF reveló una diferencia estadísticamente significativa. Los niveles de CF fueron mayores en los grupos 1 y 2, con medias de  $66.4 \pm 10.41$  y  $48.4 \pm 10.92$ , respectivamente. Existió una diferencia significativa en los niveles de CF entre los subgrupos, subdivididos según la clasificación de Paquet ( $p = 0.001$ ). Los niveles de CF fueron más altos en los subgrupos de grado III y IV. La CF en el diagnóstico de pacientes cirróticos por VHC con vórices esofágicas mostró el mejor desempeño cuando el punto de corte fue  $> 55$ ; el área bajo la curva fue 0.918, con 92% de sensibilidad, 95% de especificidad y 93% de precisión.

\* Autor para correspondencia. 200 Abd El Salam Aref Tharwat, Alejandría, Egipto. Código postal: 21532. Teléfono: +201224818140.  
Correo electrónico: [doaa.header@alexmed.edu.eg](mailto:doaa.header@alexmed.edu.eg) (D.A. Header).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2021.11.009>

0375-0906/© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: D.A. Header, W.I. Ellakany and A.I. Ellakany, El nivel de calprotectina fecal como marcador de vórices esofágicas en pacientes egipcios cirróticos por VHC, Revista de Gastroenterología de México, <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2021.11.009>

**Conclusión:** Los niveles de FC sirven como herramienta de tamizaje para várices esofágicas. La FC fue mayor en pacientes cirróticos con várices esofágicas, especialmente en los subgrupos de grado III y IV, según la clasificación de Paquet.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Fecal calprotectin;  
Esophageal varices;  
Liver cirrhosis

## Fecal calprotectin level as a marker of esophageal varices in Egyptian HCV cirrhotic patients

### Abstract

**Introduction and aim:** Esophageal varices are one of the complications of portal hypertension in cirrhotic patients that lead to high morbidity and mortality. Our aim was to assess the fecal calprotectin (FC) level in Egyptian cirrhotic patients as a non-invasive marker for the presence of esophageal varices.

**Materials and methods:** The current study included 250 participants in the period from June 2019 to November 2020, divided into 3 groups: group 1: 100 HCV cirrhotic patients with esophageal varices that would then be subdivided, according to the Paquet classification; group 2: 100 HCV cirrhotic patients without esophageal varices; group 3: 50 normal age and sex-matched healthy subjects as the control group. Patients with other causes of abnormal calprotectin results were excluded.

**Results:** The comparison of FC in the 3 study groups revealed a statistically significant difference, with FC levels higher in groups 1 and 2 (mean  $66.4 \pm 10.41$  and  $48.4 \pm 10.92$ , respectively). There was a significant difference in FC levels between the subgroups, subdivided according to the Paquet classification ( $P = .001$ ). FC levels were higher in the grade III and IV subgroups. FC in the diagnosis of HCV cirrhotic patients with esophageal varices showed the best performance when the cut-off value was  $> 55$ ; AUC was 0.918, with 92% sensitivity, 95% specificity, and 93% accuracy.

**Conclusion:** FC levels serve as a screening tool for esophageal varices. FC was higher in cirrhotic patients with esophageal varices, especially in the grade III and IV subgroups, according to the Paquet classification.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción y objetivos

La cirrosis es considerada el resultado final de un proceso fibrótico e inflamatorio activo, que incluye la degeneración difusa y necrosis de hepatocitos, el reemplazo de parénquima hepático por tejidos fibróticos y nódulos regenerativos, y la pérdida de arquitectura hepática. La cirrosis es la décima segunda causa de muerte a nivel mundial<sup>1,2</sup>.

La prevalencia de infección por virus de hepatitis C (VHC) varía considerablemente por región geográfica; los países africanos y asiáticos reportaron tasas de prevalencia más altas que las de Norteamérica, Europa y Australia. Egipto presentó la mayor prevalencia de VHC en el mundo (predominantemente de genotipo 4), con un 15-22% de la población infectada. Esto se ha atribuido a la campaña de tratamiento de cobertura para toda la comunidad realizada por el Ministerio de Salud de Egipto, entre las décadas de 1950 y 1980, cuando utilizaron tártaro emético parenteral para controlar una infestación por *Schistosomiasis*. Lo cual, desafortunadamente resultó en una gran reserva de infección por VHC en el país por la reutilización de agujas en el momento del tratamiento<sup>3,4</sup>.

Actualmente no existen estadísticas precisas, pero todas las estimaciones declaran que la prevalencia en 2018 había disminuido de un 6 a 8%. Egipto probablemente progresará de manera importante hacia la eliminación del VHC para 2030<sup>5</sup>.

La hipertensión portal se define como un gradiente de presión venosa hepática  $> 5$  mm, con complicaciones presentes una vez que se exceden los 10 mmHg. La hipertensión portal es uno de los desenlaces más relevantes de la cirrosis, llevando a várices, ascitis, síndrome hepatorenal y esplenomegalia<sup>6</sup>.

Las várices esofágicas son colaterales portosistémicas que se encuentran en la submucosa del esófago inferior. El sangrado varicoso representa el 10-30% de todos los casos de sangrado gastrointestinal superior. Puede ser dividido en 4 grados, según la clasificación de Paquet, respecto al tamaño y el progreso circunferencial<sup>7</sup>.

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio abundante, que se deriva predominantemente de neutrófilos, y en menor grado, de monocitos y macrófagos reactivos. La calprotectina constituye aproximadamente el 5% de

la proteína total y el 60% de la proteína citosólica en los neutrófilos humanos<sup>8</sup>.

Nuestro objetivo fue evaluar los niveles de calprotectina fecal (CF) en diferentes pacientes cirróticos por VHC como un marcador no invasivo para la presencia de várices esofágicas.

## Materiales y métodos

### Participantes

Se realizó un estudio transversal con 250 pacientes de ambos sexos con VHC y cirrosis que se sometieron a endoscopia gastrointestinal superior, en el período de junio 2019 a noviembre 2020. Los pacientes fueron subdivididos en los 3 siguientes grupos, según los criterios de Baveno III:

Grupo 1: 100 pacientes cirróticos por VHC con várices esofágicas que posteriormente fueron subdivididos, según la clasificación de Paquet.

Grupo 2: 100 pacientes cirróticos por VHC sin várices esofágicas.

Grupo 3: 50 sujetos sanos como control.

Criterios de exclusión: Enfermedad inflamatoria intestinal, proctitis por radiación, enfermedad hematológica, intervención quirúrgica reciente (últimos 6 meses) de intestino delgado o intestino grueso, diarrea infecciosa (bacteriana, viral y por parásito), antecedentes de uso prolongado de antibióticos, abuso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos dentro de los últimos 6 meses, diabetes mellitus, pacientes con enfermedad renal o cardíaca, pacientes con encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea y pacientes con cirrosis por otras causas (p. ej., virus de hepatitis B, hemocromatosis, cirrosis alcohólica).

Todos los pacientes y los controles dieron el consentimiento informado una vez que se les explicó la naturaleza, procedimientos y objetivos del estudio.

El estudio fue llevado a cabo una vez que el comité de ética médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alejandría, en Egipto, lo aprobó. Todos los pacientes del estudio se sometieron a una evaluación clínica completa, registro detallado de antecedentes médicos, examen físico y los siguientes exámenes de laboratorio: conteo sanguíneo completo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, relación aspartato transaminasa/alanina transaminasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, albúmina sérica, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, tiempo de protrombina, relación normalizada internacional, proteína C-reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) y CF detectada por inmunoanálisis enzimático (ELISA) (el punto de corte fue 50  $\mu\text{g/g}$  para correlacionar nuestros resultados con los de pruebas ya existentes). Los diferentes grados de várices esofágicas fueron evaluados por medio de endoscopia gastrointestinal superior, utilizando la clasificación de Paquet.

### Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados en el ordenador utilizando el paquete de software IBM SPSS versión 24.0. Los datos cualitativos fueron descritos utilizando números y porcentajes. La comparación entre diferentes grupos respecto de

las variables categóricas fue realizada utilizando la prueba de  $\chi^2$  cuadrado. Los datos cuantitativos fueron descritos utilizando media y desviación estándar para los datos con distribución normal. La comparación entre 2 poblaciones independientes con datos de distribución normal fue realizada con la prueba T para muestras independientes, mientras que para analizar a más de 2 poblaciones se utilizó la prueba F (ANOVA). Los resultados de pruebas de significación fueron expresados como probabilidades de 2 colas. La significación de los resultados fue determinada al 5%.

### Consideraciones éticas

Consentimiento informado: Se obtuvo la firma de un consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes. Para pacientes menores de edad, el consentimiento informado se obtuvo de sus tutores. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes.

Todos los procedimientos que involucraron a participantes humanos fueron realizados de acuerdo con los estándares éticos del comité institucional de investigación (Comité de Ética de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de Alejandría, Egipto) y de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores, o estándares éticos comparables.

### Resultados

El presente estudio incluyó 3 grupos; grupo 1: 100 pacientes cirróticos por VHC con várices esofágicas, grupo 2: 100 pacientes cirróticos por VHC sin várices esofágicas, y grupo 3: 50 sujetos sanos como control (participantes sanos emparejados por edad y sexo).

En la [tabla 1](#) se muestran los parámetros demográficos y de laboratorio de los grupos de estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1, el grupo 2 y el grupo 3 (grupo control), respecto a la edad, sexo y parámetros de laboratorio, con la excepción de leucocitos, niveles de plaquetas, bilirrubina total y directa, albúmina sérica, tiempo de protrombina y CRP. La diferencia estadísticamente significativa entre grupos para dichos parámetros fue  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.001$  y  $p=0.008$ , respectivamente.

Los pacientes cirróticos con várices esofágicas (grupo 1) fueron clasificados en 4 grados, según la clasificación de Paquet. Un total de 71% de los pacientes presentaron grados I y II ([tabla 2](#)).

En la [tabla 3](#) se muestran los diferentes niveles de CF en los 3 grupos de estudio. Existió diferencia significativa en CF entre los grupos 1, 2 y 3 ( $p=0.0001$ ). Los niveles de CF fueron más altos en el grupo 1 y en el grupo 2, con una media de  $66.4 \pm 10.41$  y  $48.4 \pm 10.92$ , respectivamente.

En la [tabla 4](#) se muestran los niveles de CF en los subgrupos de los diferentes grados de várices esofágicas, según la clasificación de Paquet. Existió una diferencia significativa en términos de los niveles de CF entre los subgrupos ( $p=0.001$ ). Los niveles de CF fueron más altos en los subgrupos de grado III y IV.

El análisis de la curva de la característica operativa de receptor (ROC por sus siglas en inglés) fue utilizado para

**Tabla 1** Comparaciones entre los 3 grupos de estudio, respecto a los datos demográficos y los hallazgos de laboratorio

	Grupo			Prueba	
	1	2	3	$\chi^2$	p
<b>Sexo</b>				0.578	0.749
Hombre, n (%)	44 (44.0)	48 (48.0)	25 (50.0)		
Mujer, n (%)	56 (56.0)	52 (52.0)	25 (50.0)		
<b>Edad</b>				0.239	0.788
Rango	45.00-63.00	47.00-62.00	42.00-65.00		
Media	54.01	53.77	54.4		
DE	5.67	5.45	5.71		
<b>Leucocitos</b>				87.7	0.001 <sup>a</sup>
Rango	4.1-4.6	6.5-8.2	4.5-11.0		
Media $\pm$ DE	4.4 $\pm$ 0.2	6.8 $\pm$ 0.2	7.9 $\pm$ 2.1		
<b>Plaquetas</b>				88.98	0.001 <sup>a</sup>
Rango	80.0-150.0	121-309	158.0-443.0		
Media $\pm$ DE	112.0 $\pm$ 20.0	220.13 $\pm$ 54.081	302.6 $\pm$ 91.3		
<b>ALT</b>				4.62	0.107
Rango	12-42	15-41	7-35		
Media $\pm$ DE	26.46 $\pm$ 8.88	26.93 $\pm$ 7.397	21.12 $\pm$ 7.00		
<b>AST</b>				3.88	0.211
Rango	15-40	16-39	11-33		
Media $\pm$ DE	27.15 $\pm$ 7.96	26.45 $\pm$ 7.230	22.84 $\pm$ 6.87		
<b>Bilirrubina total</b>				25.5	0.001 <sup>a</sup>
Rango	2.0-3.0	0.6-1.7	0.1-1.2		
Media $\pm$ DE	2.5 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.4		
<b>Bilirrubina directa</b>				10.5	0.006 <sup>a</sup>
Rango	2.8-4.5	0.2-4.5	0.1-4.0		
Media $\pm$ DE	3.7 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.7	2.0 $\pm$ 1.1		
<b>Albúmina sérica</b>				14.8	0.003 <sup>a</sup>
Rango	1.6-3.3	2.8-3.7	3.4-5.4		
Media $\pm$ DE	2.45 $\pm$ 0.51	3.243 $\pm$ 0.301	4.4 $\pm$ 0.6		
<b>Urea en sangre</b>				2.98	0.241
Rango	19.0-28.0	15.0-27.0	10.0-22.0		
Media $\pm$ DE	21.5 $\pm$ 2.1	21.8 $\pm$ 5.4	18.1 $\pm$ 4.1		
<b>Creatinina sérica</b>				3.07	0.233
Rango	0.5-1	0.4-1	0.5-1.2		
Media $\pm$ DE	0.741 $\pm$ 0.17	0.723 $\pm$ 0.205	0.9 $\pm$ 0.2		
<b>Tiempo de protrombina</b>				76.5	0.001 <sup>a</sup>
Rango	1.2-2.5	1.2-2.2	1.1-1.4		
Media $\pm$ DE	12.0-25.0	10.0-17.0	11.0-14.0		
Media $\pm$ DE	17.9 $\pm$ 3.8	13.6 $\pm$ 2.5	12.6 $\pm$ 1.2		
<b>CRP</b>				12.8	0.008 <sup>a</sup>
Rango	1.2-5.6	1.5-6	0.6-3		
Media $\pm$ DE	3.548 $\pm$ 1.43	3.955 $\pm$ 1.404	1.856 $\pm$ 0.72		

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CRP: proteína C-reactiva; DE: desviación estándar.

Grupo 1: pacientes cirróticos por VHC con várices esofágicas.

Grupo 2: pacientes cirróticos por VHC sin várices esofágicas.

Grupo 3: 50 sujetos normales como control.

$\chi^2$  prueba chi cuadrado; p: valor de p para las comparaciones de los grupos del estudio.

<sup>a</sup> Estadísticamente significativo a  $p \leq 0.05$ .

evaluar el desempeño de la CF para diagnosticar a pacientes cirróticos por VHC con várices esofágicas. El punto de corte > 55 mostró el mejor desempeño, con un área bajo la curva ROC (AUC por sus siglas en inglés) de 0.918, 92% de sensibilidad y 95% de especificidad (tabla 5) (fig. 1).

El punto de corte de 65 para la CF mostró el mejor desempeño, con un AUC de 0.782, 80% de sensibilidad, 75% de especificidad y 78% de precisión ( $p < 0.001$ ), para

predecir pacientes con un grado alto de la clasificación de Paquet (tabla 6 y fig. 2).

## Discusión

Las várices esofágicas debidas a hipertensión portal inducida por cirrosis son una de las complicaciones de riesgo

**Tabla 2** Distribución de los pacientes del grupo 1 (pacientes cirróticos por VHC con várices esofágicas), según la clasificación de Paquet

Clasificación de Paquet	Frecuencia	Porcentaje
I	35	35.0
II	36	36.0
III	16	16.0
IV	13	13.0
Total	100	100.0

**Tabla 3** Comparación entre los 3 grupos de estudio, respecto al nivel de calprotectina fecal

	Grupo			Valor de p
	1	2	3	
CF				
Rango	50.0-95.0	28.0-65.0	20.0-45.0	194.79
Media $\pm$ DE	66.4 $\pm$ 10.41	48.4 $\pm$ 10.92	32.82 $\pm$ 7.95	0.0001 <sup>a</sup>

CF: calprotectina fecal; DE: desviación estándar.

p: valor de p para la prueba de chi cuadrada para comparar los 3 grupos;

<sup>a</sup> Estadísticamente significativo a  $p \leq 0.05$ .

**Tabla 4** Relación entre la calprotectina fecal y la clasificación de Paquet

Subgrupos CF	Clasificación de Paquet				Valor de p
	I	II	III	IV	
Rango	51.00-75.00	50.00-75.00	60.00-95.00	61.00-94.00	22.06
Media $\pm$ DE	63.91 $\pm$ 7.09	60.72 $\pm$ 6.47	76.38 $\pm$ 10.03	76.85 $\pm$ 11.83	0.001 <sup>a</sup>

CF: calprotectina fecal; DE: desviación estándar.

<sup>a</sup> Estadísticamente significativo a  $p \leq 0.05$ .

**Tabla 5** Sensibilidad, especificidad y precisión de la calprotectina fecal para diagnosticar a pacientes cirróticos por VHC con várices esofágicas

AUC	Valor de p	Punto de corte	Intervalo de confianza de 95% asintomático	
			Límite inferior	Límite superior
0.918	0.0001 <sup>a</sup>	> 55	0.887	0.949
Sensibilidad	92.0			
Especificidad	95.0			
Precisión	93.0			

AUC: área bajo la curva.

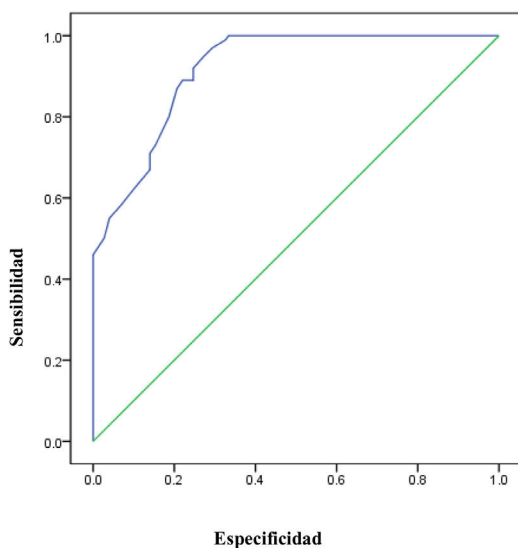
de muerte de la insuficiencia hepática, con morbilidad incrementada<sup>9-11</sup>. La esofagogastroduodenoscopia es una modalidad opcional de diagnóstico para hacer tamizaje para sangrado gastrointestinal superior, ya que es altamente sensible y específica. Sin embargo, es un procedimiento invasivo, costoso y consume demasiado tiempo<sup>12,13</sup>.

En el presente estudio encontramos que los niveles de CF en pacientes cirróticos estaban significativamente incrementados, en comparación con los sujetos sanos. De manera similar a nuestro estudio, Homann et al. investigaron el valor de pronóstico de la calprotectina en pacientes

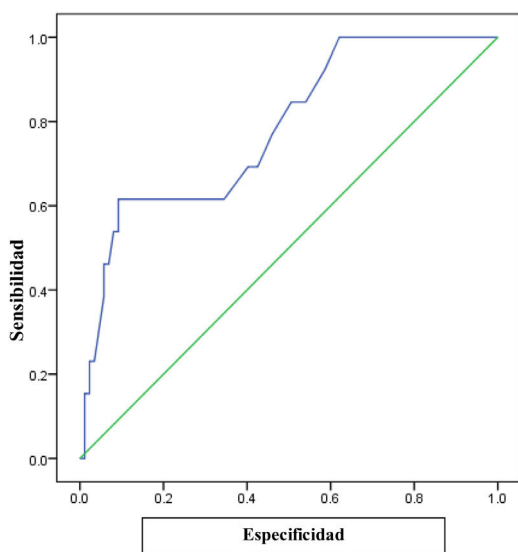
cirróticos, mostrando que los altos niveles de calprotectina en plasma estaban relacionados con una mala supervivencia en cirrosis relacionada con alcoholismo<sup>14</sup>. Tokmak et al. encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes cirróticos y el grupo control ( $p=0.039$ ), en la cual la mediana de los niveles de CF fue de 168.8 mg/kg (RIC: 73.1-315.6 mg/kg) en los pacientes cirróticos versus 9.8 mg/kg (RIC 6.8-13.8 mg/kg) en el grupo control<sup>15</sup>. Yagmur et al.<sup>8</sup> también reportaron que los niveles de CF en pacientes cirróticos fueron significativamente más altos en pacientes cirróticos que en los controles sanos.

**Tabla 6** Sensibilidad, especificidad y precisión de la calprotectina fecal para predecir un grado alto en la clasificación de Paquet

AUC	Valor de p	Punto de corte	Intervalo de confianza de 95% asintomático	
			Límite inferior	Límite superior
0.782	0.001	65.0	0.650	0.915
Sensibilidad	80.0			
Especificidad	75.0			
Precisión	78.0			



**Figura 1** Curva ROC para predecir la sensibilidad, especificidad y la precisión de la calprotectina fecal para diagnosticar a pacientes cirróticos por VHC con vórices esofágicas.



**Figura 2** Curva ROC para predecir la sensibilidad, especificidad y precisión de la calprotectina fecal para predecir un grado alto en la clasificación de Paquet.

Estos hallazgos confirman que los pacientes cirróticos son más susceptibles a infecciones bacterianas debido a disfunción de sistema hepático y reticuloendotelial, lo cual lleva a un incremento de la migración de bacterias o de productos bacterianos de la luz intestinal<sup>16</sup>.

En cirrosis descompensada, la dismotilidad del intestino delgado y la composición biliar alterada contribuyen al sobrecrecimiento bacteriano y al desarrollo de endotoxemia y complicaciones infecciosas<sup>17</sup>.

Las infecciones bacterianas ocurren con mayor frecuencia en pacientes cirróticos hospitalizados por sangrado gastrointestinal que por otras causas<sup>18</sup>. En el sangrado esofágico varicoso, las infecciones bacterianas se agravan por una mayor presión sinusoidal (lo cual altera la homeostasis) y endotoxemia, las cuales son detonadores para sangrado esofágico varicoso en pacientes cirróticos<sup>19</sup>. Esto a su vez lleva a una mayor migración de granulocitos y monocitos hacia sustancias quimiotáxicas en el intestino<sup>20</sup>. Además, los componentes bacterianos derivados de la luz intestinal actúan como estímulos para la liberación de mediadores, como la calprotectina, de granulocitos y monocitos, lo cual incrementa la cantidad de la calprotectina en heces. Por lo tanto, la presencia de calprotectina en heces es una consecuencia de la migración de neutrófilos al tejido gastrointestinal debido a una infección o a un proceso inflamatorio<sup>21</sup>.

No existen estudios en la literatura sobre la relación entre la CF y pacientes cirróticos con vórices esofágicas en comparación con pacientes cirróticos sin vórices esofágicas y sujetos sanos. En nuestro estudio, encontramos que los niveles de CF en pacientes cirróticos con vórices esofágicas fueron significativamente mayores, en comparación con los de los pacientes cirróticos sin vórices esofágicas y sujetos sanos. La CF en el diagnóstico de pacientes cirróticos por VHC con vórices esofágicas mostró el mejor desempeño cuando el punto de corte fue > 55, con un AUC de 0.918, 92% de sensibilidad, 95% de especificidad y 93% de precisión.

En los diferentes subgrupos de vórices esofágicas, según la clasificación de Paquet, los niveles de CF fueron más altos en los subgrupos de grados III y IV, y la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ). Para pacientes con un grado alto en la clasificación de Paquet, el punto de corte de 65.0 para CF mostró el mejor desempeño con un AUC de 0.782, 80% de sensibilidad, 75% de especificidad y 78% de precisión ( $p < 0.001$ ).

Muchos estudios han mostrado que la CF se incrementa con la gravedad de las complicaciones de los pacientes cirróticos. Tokmak et al.<sup>15</sup> encontraron que los niveles de CF fueron significativamente más altos en el grupo de

peritonitis bacteriana espontánea (363.8 mg/kg) y el nivel más alto de CF (2108 mg/kg) fue determinado en dicho grupo. Yagmur et al.<sup>8</sup> concluyeron que los niveles más altos de CF fueron determinados en el grupo de peritonitis bacteriana espontánea. Alempijević et al.<sup>22</sup> confirmaron un nivel de CF significativamente más alto en pacientes con cirrosis ( $p < 0.001$ ), pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas en valores de CF entre pacientes con distintas etapas de cirrosis hepática, según la clasificación Child-Pugh y el índice MELD ( $p > 0.05$ ). También reportaron una diferencia estadísticamente significativa al comparar la CF utilizando los criterios de West Haven para clasificar la encefalopatía hepática ( $p < 0.001$ ), mientras que no existió correlación entre la prueba de conexión numérica y la concentración sérica de amonio ( $p > 0.05$ )<sup>22</sup>.

Además, Tokmak et al.<sup>15</sup>, Yagmur et al.<sup>8</sup> y Gundling et al.<sup>23</sup> investigaron la relación entre la CF y los marcadores de inflamación sistémica, como leucocitos, CRP, interleuquina-6, interleuquina-8 e interleuquina-10, y no encontraron influencia significativa de dichos parámetros sobre los niveles de CF. El aumento de los niveles de CF, previo a la elevación de los marcadores de inflamación sistémica, refuerza el papel de la CF para diagnosticar el inicio y la gravedad de las complicaciones en pacientes cirróticos.

La mayor fortaleza de nuestro estudio es que es el primero en abordar la relación entre la CF y las várices esofágicas en pacientes cirróticos por VHC egipcios, y en comparar los diferentes grados de várices esofágicas y su relación con el nivel de CF.

En conclusión, el presente estudio mostró que la CF fue significativamente más alta en pacientes cirróticos con várices esofágicas, en comparación con pacientes cirróticos sin várices esofágicas y sujetos sanos. Los niveles de CF fueron más altos en los subgrupos de grado III y IV, mostrando una diferencia estadísticamente significativa, según la clasificación de Paquet. Evaluar la CF puede ayudar a identificar a los pacientes cirróticos con várices esofágicas, dado que se observó una correlación significativa entre una CF elevada y complicaciones de hipertensión portal. Sin embargo, el tamaño pequeño de nuestra muestra puede haber llevado a una pérdida de significación estadística en ciertos puntos.

## Financiación

Esta investigación no recibió apoyo alguno de parte de organizaciones públicas, privadas o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Todos los autores desean agradecer al Dr. Ahmed EL Lakany el concepto, el análisis de datos y la obtención de datos para el estudio.

## Referencias

1. Kevin KM. Platonic concepts of hepatology. *Arch Intern Med.* 1963;111:819–22, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1963.03620300139022>.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;39:1301–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
3. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017;3:1683–91, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>.
4. Rashed WM, Kandeil MAM, Mahmoud MO, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in Egypt: A comprehensive overview. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2020;32:5, <http://dx.doi.org/10.1186/s43046-020-0016-x>.
5. Gomaa A, Allam N, Elsharkway A, et al. Hepatitis C infection in Egypt: Prevalence, impact and management strategies. *Hepat Med.* 2017;9:17–25, <http://dx.doi.org/10.2147/HMER.S113681>.
6. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, et al. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology.* 2008;134:1715–28, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.007>.
7. Ellakany WI, Mahmoud-Moheyeldin K, Invernizzi P, et al. Study of the influence of heme oxygenase 1 gene single nucleotide polymorphism (rs2071746) on esophageal varices among patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:888–92, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001161>.
8. Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, et al. Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131:1930–4, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-949189>.
9. Mohd-Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57:1333–42, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26141>.
10. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:553–62, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>.
11. El-Zayadi A-R, Badran HM, Barakat EMF, et al. Hepatocellular carcinoma in Egypt: A single center study over a decade. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5193–8, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i33.5193>.
12. Abd-Elrazek MA, Mahfouz H, Affi M, et al. Detection of risky esophageal varices by two-dimensional ultrasound: When to perform endoscopy. *Am J Med Sci.* 2014;347:28–33, <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182750e8>.
13. Abd-Elrazek AE, Eid KA, El-Sherif AE, et al. Screening esophagus during routine ultrasound; medical and cost benefits. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:8–12, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.000000000000196>.
14. Homann C, Christensen E, Schlichting P, et al. Ascites fluid and plasma calprotectin concentrations in liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:415–20, <http://dx.doi.org/10.1080/00365520310000870>.
15. Tokmak S, Özakyl AH. Elevated levels of fecal calprotectin in cirrhotic patients and spontaneous bacterial peritonitis. *Duzce Med J.* 2019;21:214–7, <http://dx.doi.org/10.18678/dtfd.653549>.
16. Rimola A, Soto R, Bory F, et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology.* 1984;4:53–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840040109>.
17. Van-Bossuyt H, Desmaretz C, Gaeta GB, et al. The role of bile acids in the development of endotoxemia during obstructive jaundice in the rat. *J Hepatol.* 1990;10:274–9, [http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90132-b](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(90)90132-b).

18. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: A multi-centre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33:41–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80134-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80134-1).
19. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54:718–25, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.038679>.
20. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol.* 1997;50:113–23, <http://dx.doi.org/10.1136/mp.50.3.113>.
21. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, et al. Faecal calprotectin: A marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:841–5, <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200208000-00005>.
22. Alempijević T, Štulić M, Popovic D, et al. The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2014;77:302–5.
23. Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, et al. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver Int.* 2011;31:1406–15, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02577.x>.