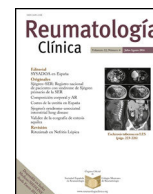




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Relación de calprotectina fecal y anticuerpos anti *Saccharomyces* con otros marcadores de actividad en pacientes con espondiloartritis



María José Moreno Martínez^{a,*}, Manuel José Moreno Ramos^b y Luis Francisco Linares Ferrando^{a,b}

^a Reumatología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^b Reumatología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de julio de 2017

Aceptado el 26 de noviembre de 2017

On-line el 15 de febrero de 2018

Palabras clave:

Espondiloartritis
Antiinflamatorios
Calprotectina
Inflamación

R E S U M E N

Objetivo: Valorar la relación entre la calprotectina fecal, ASCA y marcadores de enfermedad en espondiloartritis (Spa).

Métodos: Se evaluaron pacientes ≥ 18 años que cumplieran criterios ASAS o criterios modificados de Nueva York. Se analizan criterios de actividad, función física, analíticos y datos demográficos.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes. Todos excepto uno tenían valores normales de ASCA. Encontramos correlación significativa entre calprotectina y PCR pero no con otros parámetros, ni entre los niveles de calprotectina y la toma de AINE ($p = 0,001$). Tampoco entre los niveles de PCR y el uso de AINE. Después de retirar los AINE no encontramos diferencias en los niveles de calprotectina ($p = 0,9$).

Conclusión: La calprotectina fecal está elevada en pacientes con Spa y se correlaciona positivamente con la PCR. La elevación de la calprotectina fecal no se ve alterada por el uso de AINE. La cantidad de ASCA no cambia y no se correlaciona con ningún parámetro clínico en el estudio poblacional.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Relationship between fecal calprotectin, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and other markers of disease activity in patients with spondyloarthritis

A B S T R A C T

Objective: To assess the relationship between the increase of fecal calprotectin, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and disease markers in a group of patients with spondyloarthritis.

Methods: We evaluated patients who were at least 18-years-old and met the Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria for spondyloarthritis or the New York modified criteria. We analyzed activity criteria, physical function, analytical criteria (human leukocyte antigen [HLA] B27, fecal calprotectin, presence of ASCA, among others) and demographic data.

Results: We included 33 patients. All but one patient had normal ASCA values. We found statistical significance in the correlation of calprotectin with C-reactive protein (CRP) but not with other parameters. We also found a relationship between calprotectin levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) intake ($P = .001$). We found no relationship between CRP levels and NSAID use. After discontinuation of NSAIDs for one month, we found no significant differences in calprotectin levels ($P = .9$).

Conclusion: Fecal calprotectin is elevated in patients with spondyloarthritis and correlates positively with CRP. Level of fecal calprotectin is not altered by NSAID use. The amount of ASCA present does not change and does not correlate with any clinical parameters in the study population.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Spondyloarthritis
Anti-inflammatory drugs
Calprotectin
Inflammation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjmorenomartinez@gmail.com (M.J. Moreno Martínez).

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede tener relación con manifestaciones extraesqueléticas como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), entre otras. Hay una alta prevalencia de EII en pacientes con EA. Existe incluso la teoría de una etiopatogenia compartida entre EA y Crohn¹. El 25-50% de los pacientes con EA sin clínica de EII tienen una histología intestinal con inflamación, según algunos trabajos¹.

Tanto en EII como en EA se ha evidenciado un aumento de la permeabilidad intestinal vehiculizada por la presencia de algunos marcadores, como los anticuerpos anti saccharomyces (ASCA) y la calprotectina, entre otros^{1,2}.

La calprotectina fecal y sérica se utiliza para diferenciar entre EII y enfermedad intestinal funcional³⁻⁴. Se ha observado una elevación de calprotectina sérica en pacientes con espondiloartritis (Spa), con una buena correlación con otros marcadores (PCR, VSG, entre otros), progresión de la enfermedad² y con respuesta al tratamiento^{3,5}.

Existen dudas sobre si la concentración de calprotectina fecal en pacientes con EA está en relación con la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Hay series donde pacientes con EA que no toman AINE tienen concentraciones similares de calprotectina que enfermos con EII⁴.

En otras enfermedades, como la artritis reumatoide y la artropatía psoriásica, la calprotectina fecal puede actuar como predictor independiente de daño articular^{4,6}, y se relaciona con alteraciones vasculares⁷.

Objetivos

Valorar si la elevación de calprotectina fecal y ASCA se relaciona con marcadores de actividad y función física en pacientes con Spa.

También analizaremos la asociación de calprotectina y ASCA con la toma de AINE y con otros parámetros de interés (positividad del HLA-B27, tratamientos, entre otros).

Material y métodos

Los pacientes, mayores de 18 años, se obtienen de la consulta monográfica de espondiloartritis del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia de forma secuencial según las visitas. Se incluyen pacientes con diagnóstico de espondiloartritis axial no radiográfica, según los criterios ASAS, y con diagnóstico de EA según los criterios modificados de Nueva York.

Como variables de actividad de enfermedad se incluye el BASDAI y ASDAS-PCR, así como otras de función física (BASFI) y valoración de la enfermedad. Se incluyen variables analíticas como velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, presencia de HLA-B27, niveles de ASCA en sangre y niveles de calprotectina fecal (microgramo/gramo). La técnica utilizada para la detección de calprotectina fecal es mediante ELISA, y se considera 50 $\mu\text{g/g}$ heces como el límite superior de la normalidad.

Se excluyen menores de 18 años, con dificultad para cumplimentar los cuestionarios y aquellos sin diagnóstico definitivo y/o con otro tipo de espondiloartritis, incluyendo artropatía psoriásica.

Se realizó un análisis descriptivo, un estudio de correlación y de comparación de medias, para variables no paramétricas (SPSS 15.0). Realizamos un estudio de regresión lineal para valorar la capacidad predictiva de las variables sobre los niveles de calprotectina fecal.

Resultados

Se incluyeron 33 pacientes (22 hombres). El 54,8% fueron EA y el resto espondiloartritis axial no radiográfica.

Tabla 1

Media y desviación típica de los marcadores de actividad y función física

	Media (\pm desviación típica)
Calprotectina fecal ($\mu\text{g/g}$ heces)	136,75 (\pm 146,4)
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,47 (\pm 0,7)
Velocidad de sedimentación	12,43 (\pm 10,7)
BASDAI	2,78 (\pm 2, 4)
BASFI	2, 60 (\pm 2, 8)

Tabla 2

Correlación entre calprotectina y BASDAI, BASFI, edad y PCR

Correlación	r_s^a (significación)
Calprotectina / VSG	0,29 (p=0,11)
Calprotectina / BASDAI	0,16 (p=0,94)
Calprotectina / BASFI	0,15 (p=0,50)
Calprotectina / EDAD	0,02 (p=0,91)
Calprotectina / PCR	0,55 (p=0,001)

^a Coeficiente de correlación de Spearman.

La edad media fue de 46,5 (\pm 13,6) años y el 80% era HLA B27 positivo.

El 51,5% de los pacientes tomaban AINE diariamente. El 39,4% estaban con AINE únicamente, el 6% con fármacos inmunosupresores no biológicos, el 30,3% con fármacos biológicos anti-TNF alfa y el 21,2% sin tratamiento.

En la **tabla 1** podemos encontrar el resto de características de los pacientes.

Todos los pacientes menos uno tenía los valores de ASCA normales.

El 84,4% de los pacientes tenían valores $\geq 50 \mu\text{g/g}$ de calprotectina fecal y el 47% niveles $\geq 100 \mu\text{g/g}$.

No encontramos diferencias según el diagnóstico en los niveles de calprotectina fecal (p=0,43). Tampoco en el resto de parámetros de actividad, incluyendo los reactantes de fase aguda (PCR y VSG).

El valor de calprotectina fecal solo se correlacionó de forma estadística con la PCR (p=0,001; r_s 0,55) (**tabla 2**).

No se encontró relación entre los niveles de calprotectina y el diagnóstico o la positividad al HLA B27.

No encontramos relación entre los niveles de PCR y la toma de AINE (p > 0,05).

En el estudio de regresión lineal en el cual se incluyó como variable dependiente el nivel de calprotectina y como variables predictivas el BASDAI, PCR, VSG, el sexo, la edad y el diagnóstico, obtuvimos un coeficiente de determinación R^2 corregido = 0,04, y sin significación en ninguna de las variables.

Quisimos ver si el aumento de la calprotectina podría ser secundario a la toma de AINE. Por ello, en un subgrupo de 13 pacientes (8 hombres) tomadores de AINE que mantenían elevación de calprotectina > 50 $\mu\text{g/g}$ se hizo una segunda determinación de calprotectina, así como el resto de variables, tras un mes sin AINE:

- Tenían una edad media de 47 años (\pm 10,25).
- Los niveles de reactantes de fase aguda, BASDAI, BASFI y valoración global del paciente (EVA), antes y después de la retirada de los AINE, no experimentaron diferencias significativas.
- Tras la retirada del AINE no encontramos diferencias significativas en los niveles de calprotectina media (92 vs 110, p = 0,9) ni en el resto de parámetros.
- No encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes con calprotectina > 50 $\mu\text{g/g}$ antes y después.
- Nueve pacientes fueron valorados por digestivo mediante colonoscopia, diagnosticando a un paciente de síndrome de intestino irritable y probable enteropatía por AINE,

Discusión

En reumatología, son varios los trabajos que relacionan la actividad de la enfermedad en pacientes con Spa con patología digestiva inflamatoria microscópica.

En este trabajo objetivamos la correlación positiva de calprotectina fecal con la PCR en nuestra serie de espondiloartritis. No se confirma la relación con otros marcadores de inflamación ni marcadores de actividad.

Prácticamente el 100% de los pacientes tenían valores normales de ASCA, por lo que se deduce que dicho marcador no serviría como indicador de actividad.

En algunas cohortes de pacientes con espondiloartritis se ha relacionado la elevación de calprotectina con la toma de AINE. En este trabajo hemos analizados los niveles de calprotectina tras la retirada de AINE en un subgrupo de pacientes, y hemos visto que no hay un cambio significativo en dichos niveles. Tampoco se vieron alteraciones en la colonoscopia de esos pacientes. Una justificación para la relación entre calprotectina y la toma de AINE puede ser la actividad de la enfermedad: los pacientes con dolor inflamatorio toman AINE para su control. La falta de relación entre el tratamiento con AINE y la PCR puede ser debido a la baja frecuencia de elevación de este marcador en este tipo de enfermedad.

Un sesgo de este trabajo a tener en cuenta es el número reducido de pacientes. Esta podría ser la causa de la falta de correlación entre calprotectina y otros parámetros de actividad, como el BASDAI.

Otro sesgo que podemos analizar es el tiempo sin AINE en el subgrupo de 13 pacientes. Según se recoge en algunos trabajos¹, algunos test de análisis de calprotectina recomiendan no tomar AINE los dos días previos a la recolección de la muestra. Un trabajo reciente⁸, que analiza la posible influencia de los AINE sobre los niveles de calprotectina fecal, sugiere que son suficientes dos semanas sin AINE para que los niveles de calprotectina fecal no se vean alterados por estos fármacos.

Conclusiones

- La calprotectina fecal se encuentra elevada en pacientes con espondiloartritis, correlacionándose positivamente con la PCR.
- La elevación de calprotectina fecal no se ve modificada por la toma o no de AINE.
- Los niveles de ASCA en sangre no varían y no presentan relación con parámetros clínicos en la población estudiada.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses para esta publicación.

Bibliografía

1. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern D, et al. Marker of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R261.
2. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1746–8.
3. Turina M, Yeremenko N, Paramarta J, Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:413.
4. Montalto M, Gallo A, Santoro L, d'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1569–82.
5. García-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Ueberschlager ME, Jermann TM, Martín-Mola E, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis: Association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:49–56.
6. Madiand TM, Larsen A, Brun JG. S100 proteins calprotectin and S100A12 are related to radiographic changes rather than disease activity in psoriatic arthritis with low disease activity. *J Rheumatol*. 2007;34:2089–92.
7. Angel K, Provan S, Fagerhol M, Mowinckel P, Kvien T, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: A controlled study. *Am J Hypertens*. 2012;25:644–50.
8. Rendek Z, Falk M, Grodzinsky E, Wahlin K, Kechagias S, Svernlöv R, et al. Effect of oral diclofenac intake on faecal calprotectin. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:28–32.