

¿Test de sangre para la Fibromialgia?

El ensayo anticuerpos Antipolimeros o APA Assay, detecta una respuesta anormal del sistema inmune en la mayoría de pacientes con FM.

En un estudio preclínico, los titeres de los anticuerpos detectados correlacionaban con 9 mediciones clínicas de severidad de la FM, incluyendo:

- fatiga
- rigidez
- ansiedad
- depresión

El ensayo APA parece ser el primer test práctico en laboratorio para la FM, y la correlación entre los titeres de los anticuerpos y la sintomatología parece proporcionar la primera evidencia directa que la FM es de hecho una enfermedad única que está basada en una patología fisiológica, y no psicológica.

http://fmcfsme.com/newsletter_12-09.php#intro

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado en dos estudios que fueron publicados anteriormente que el ensayo APA detecta anticuerpos anti-polímeros en la sangre de un gran porcentaje de pacientes con FM y con síntomas estilo-FM. Hay nuevos datos que fueron presentados en Septiembre 2001 en la 5ª Conferencia Mundial de la Sociedad Internacional Myopain sobre dolor Miofascial y FM que revelaron relaciones estadísticamente significativos entre los titeres de estos anticuerpos y 9 diferentes mediciones clínicas de la severidad de la FM.

Los datos presentados en Septiembre 2001 se obtuvieron de un estudio de pacientes con FM bien caracterizada que fue conducido en la Universidad de Texas, Health Science Center en San Antonio (el estudio "San Antonio"). Los investigadores del San Antonio eran Yang-Ming Xiao, M.D., Ph.D., I. Jon Russell, M.D., Ph.D. y Joel E. Michalek, Ph.D.

El Dr. Russell es uno de varios expertos con fama mundial en FM y el Dr. Michalek es el investigador principal del Air Force Ranch Hand Study, que es el estudio epidemiológico más grande y de mayor duración en los EEUU. Se están preparando manuscritos que describen el estudio San Antonio para ser publicados.

Se están utilizando los datos del estudio de San Antonio para preparar protocolos de tests clínicos para proponer a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU ("U.S.

Food and Drug Administration”) como parte del proceso para ganar la aprobación de la FDA para que el ensayo APA sea aceptado como prueba diagnóstica para la FM.

Los resultados publicados sugieren que el ensayo APA puede objetivamente contribuir a la distinción entre pacientes con FM y pacientes con enfermedades del tejido conectivo, como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y polidermatomiosis.

En parte por la ausencia histórica de evidencia en laboratorio de lo contrario, muchos médicos creen actualmente que la FM no es una enfermedad con base física. Estos médicos creen en vez de eso que la FM es, o un desorden psicológico o que los síntomas de la FM son el producto de alguna otra enfermedad que todavía no ha sido diagnosticada correctamente. Al asociar directamente la respuesta inmune con la sintomatología, el ensayo APA demuestra que la FM es de hecho un desorden físico único, o, en terminología laica, "una enfermedad real."

Los datos del estudio de Antonio sugieren que los anticuerpos anti-polímeros podrían jugar un papel directo en el proceso de la FM. Los datos de este y de dos estudios previamente publicados indican que aproximadamente dos tercios de los pacientes con FM primaria tienen test positivos para los anticuerpos anti-polímeros. Muchos investigadores creen que la FM primaria tiene más de una causa, y es completamente posible que los pacientes con FM con test positivo para los anticuerpos anti-polímeros representen un grupo muy grande y anteriormente desconocido de pacientes con FM cuya enfermedad es el resultado de una causa particular.

Frecuentemente los médicos prescriben medicamentos que modulan la respuesta inmune del paciente para ayudar a aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad autoinmune. Los ensayos APA demuestran que hay una respuesta inmune anormal en la mayoría de los pacientes con FM, y los médicos podrían interpretar este hallazgo como indicación que tales medicamentos también podrían ser útiles para tratar los pacientes con FM.

Los títulos de los anticuerpos detectados mediante el ensayo APA correlacionan con 9 mediciones de severidad de los síntomas de la FM. Al contrario, otros resultados de tests inmunológicos raras veces muestran alguna correlación entre los títulos de los anticuerpos y los síntomas en alguna enfermedad reumática. Ya que tales correlaciones pueden de hecho ser exploradas mediante el ensayo APA, este ensayo también podría resultar ser de ayuda valiosa a los médicos que quieren monitorizar los brotes y otras enfermedades crónicas en sus pacientes con FM.

LAS INVESTIGACIONES

Un artículo publicado en el ejemplar de Febrero 1999 del Journal of Rheumatology titulado "reactividad de anticuerpos anti-polímeros en un subgrupo de pacientes con fibromialgia correlacional con la severidad" (*"Anti-Polymer Antibody Reactivity in a Subset of Patients with Fibromyalgia Correlates with Severity"*) demuestra que el 47% de los pacientes con FM y el 61% de los pacientes con síntomas severos de FM eran serorreactivos en el ensayo

APA. El umbral del dolor, como determinado mediante las puntuaciones del dolorímetro, en los pacientes seropositivos en el estudio era significativamente más bajo que el de los pacientes seronegativos, demostrando así que la reactividad en el ensayo APA correlaciona con la severidad de los síntomas. No se han encontrado otras mediciones de laboratorio que correlacionan con la severidad de los síntomas en los pacientes con FM.

Un estudio previo en un grupo diferente de pacientes con síntomas estilo-FM demostró resultados similares. En un artículo publicado en el ejemplar del 15 de Febrero 1997 de The Lancet titulado "uso de anticuerpos antipolímeros en recipientes de implantes mamarios de silicona" (*"Use of Anti-Polymer Antibody in Recipients of Silicone Breast Implants"*) el 68% de los pacientes con síntomas avanzados estilo-FM exhibían serorreactividad en el ensayo APA. Los resultados de estos dos estudios sugieren que la presencia de anticuerpos antipolímeros puede servir de marcador en el laboratorio de una enfermedad que es la misma o similar en ambos grupos de pacientes. También se ha demostrado que el ensayo APA era un testeo muy específico, con un nivel de reactividad en el APA en los pacientes de los que se sabe que no tienen ningún síntoma de FM, es aproximadamente el 3%.

Ambos artículos también presentan resultados que demuestran que la reactividad en el APA es marcadamente más baja ($p < 0.05$) en los pacientes con difusas enfermedades del tejido conectivo que en los pacientes con solamente FM o síntomas estilo-FM. Tales enfermedades del tejido conectivo incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis/escleroderma sistémica, y puede ser difícil, particularmente en los casos severos de FM, de diferenciar la FM de estas enfermedades.

Los datos del estudio San Antonio presentados en Julio 2004 en la Sexta Conferencia Mundial de Dolor Miofascial y Fibromialgia (3) se titulan "Los anticuerpos antipolímeros identifican un gran subgrupo de pacientes con síndrome de fibromialgia" (*"Anti-Polymer Antibodies Identify a Large Subgroup of Fibromyalgia Syndrome Patients"*).

Las conclusiones recitadas en el abstracto son las siguientes:

El kit del ensayo APA ("APA Assay kit") era altamente fiable. Se encontraron valores significativamente más altos de los anticuerpos antipolímeros en los pacientes con FM primaria que en los controles normales sanos. Estos hallazgos sugieren que la prueba de anticuerpos antipolímeros puede haber identificado un subgrupo previamente sin reconocer de pacientes con síndrome de fibromialgia primaria. Parece razonable proponer que los anticuerpos antipolímeros pueden ser importantes para la patogénesis de este subgrupo con FM primaria.

En el estudio San Antonio se encontraron correlaciones estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre las densidades ópticas de los resultados de la prueba ELISA (i.e. los titeres de anticuerpos) y las 9 siguientes mediciones clínicas de la severidad de la FM:

Medición	Descripción	Escala
RIGIDEZ	Grado de severidad de la rigidez (VAS*)	0 - 10
SENTIRSE POR LA MAÑANA	Sentirse desde "bien" hasta "mal" por la mañana (VAS*)	0 - 10
CUÁN CANSADO	Grado de severidad de la fatiga (VAS*)	0 - 10
LIMITACIÓN DE ACTIVIDADES	Días con limitación de actividades experimentados durante la última semana	0 - 7
DOLOR DE CABEZA	Días que se tuvo dolor de cabeza durante la última semana	0 - 7
ANSIEDAD	Nivel de ansiedad (VAS*)	0 - 10
DEPRESIÓN	Nivel de severidad de depresión (VAS*)	0 - 10
ZUNG	El índice Zung de depresión	0 - 100
CESD	El índice de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos	0 - 60
	* como marcado por el paciente en una escala análoga visual	

Además de esto, la correlación entre los títulos de los anticuerpos y una décima medición clínica de la severidad de la FM se acercó al significado estadístico en $p = 0.06$. Esta décima medición era DOLORAB, que representa la cantidad de días que experimentó dolor abdominal durante la última semana (3),(4).

También se ha demostrado que los anticuerpos anti-polímeros pertenecen a la subclase IgG2 de las inmunoglobulinas humanas, subclase de IgG compuesta de anticuerpo que reconocen de manera típica los antígenos no-péptidos (5).

En el estudio San Antonio se encontró serorreactividad APA en aproximadamente el 26% de la población de controles normales relativamente sanos. Los análisis subsiguientes revelaron que los miembros APA-positivos del grupo control exhibían un incremento estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) de la sensibilidad al dolor medida por el dolorímetro, lo que sugiere que hay presencia de anticuerpos antipolímeros en las personas con leves manifestaciones de FM. Un alto ratio de la reactividad del APA entre las personas que se consideran sanas corresponde

con el alto ratio de FM subclínica encontrado en estudios por Clauw and by Wolfe et al, que se acercaba al 20% de la población femenina adulta en los EEUU.

Los anticuerpos antipolímeros fueron descubiertos en la Escuela Médica de la Universidad de Tulanel y por el ensayo APA y ha sido patentada por Autoimmune Technologies, LLC de New Orleans. Actualmente el ensayo APA es cubierta por patentes estadounidenses, europeas y australianas, y hay otras patentes pendientes.

Actualmente se fabrica en APA Assay en forma de kit ELISA comercial. Ya que el Test Kit APA está siendo sometido a pruebas clínicas de la FDA no puede ser distribuida en los EEUU, pero está disponible en otros países. Se pueden hacer pruebas individuales para los anticuerpos antipolímeros en formato de strip de nitrocelulosa en Autoimmune Technologies como servicio a médicos interesados y a investigadores para utilizarlo en sus estudios.

PREGUNTAS FRECUENTES (FAQ's)

¿Es el APA Assay el primer test en laboratorio para la FM?

Si. Hasta ahora no había una prueba en laboratorio específica para la FM. Los estudios hasta la fecha han demostrado que el APA Assay es capaz de identificar entre la mitad y dos tercios de los pacientes con FM testados.

¿Qué detecta el APA Assay?

El APA (Anticuerpos Anti-Polímeros) Assay detecta anticuerpos antipolímeros IgG en el suero humano.

¿Qué son anticuerpos antipolímeros?

Los investigadores todavía están en el proceso de intentar comprender totalmente la naturaleza de estos anticuerpos. Sin embargo, los estudios publicados han reportado recientemente que los pacientes con FM que tienen un nivel más alto de anticuerpos antipolímeros en su sangre síntomas de FM más severos que los pacientes con un nivel más bajo de anticuerpos. Esto hace que el APA Assay es un valioso test para la FM, incluso a pesar de que las circunstancias alrededor de la producción de anticuerpos todavía no se comprenden completamente.

¿Por qué hay anticuerpos antipolímeros en los pacientes con FM?

El porqué tampoco se entiende completamente todavía. No obstante, esto no es inusual, ya que tampoco se comprende totalmente porque ocurren otros anticuerpos anormales en enfermedades como artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). No obstante,

detectar la presencia de los otros anticuerpos en los pacientes con AR y con LES es útil para ayudar a diagnosticar y, a veces tratar estas enfermedades.

Si mi médico ya me ha dicho que tengo FM ¿puede este test ser útil para mí?

Si, puede serlo. El test podría confirmar de manera objetiva el diagnóstico de tu médico, y también podría ayudar a determinar tu tratamiento. Un resultado positivo en el APA Assay significa que el sistema inmune de un paciente con FM está produciendo anticuerpos antipolímeros. Es la primera evidencia que una respuesta inmune está asociada con la FM, como lo está con AR y LES. En el pasado se pensaba que los medicamentos inmunomoduladores no eran apropiados para la FM, pero ahora el APA Assay podría ayudar de manera considerable a que el médico se decida a prescribir estos medicamentos a un paciente con FM.

¿Hay otros ejemplos de tests en laboratorio para factores que no se comprenden completamente?

Si. Un buen ejemplo es el test para anticuerpos anti-nucleares, o test ANA, que es la prueba autoinmune más utilizada. Los médicos piden el ANA test aproximadamente 25 millones de veces por año en todo el mundo y utilizan los resultados para ayudarles a diagnosticar y a monitorizar a sus pacientes, a pesar de que los investigadores todavía no comprenden del todo porqué se producen los anticuerpos anti-nucleares y cuál es su significado.

¿Hay otras pruebas de laboratorio que se pueden utilizar para los pacientes con FM?

Hay docenas de tests de laboratorio que los médicos pueden encargar cuando están en el proceso de examinar un paciente del que se sospecha tiene FM. Sin embargo, estas pruebas no son específicas para la FM y se suelen encargar para ayudar a excluir otras enfermedades inmunes. Muchos pacientes con FM tienen resultados completamente normales en todas estas otras pruebas.

¿Es útil un test de laboratorio incluso aunque no detecta nada en todos los pacientes?

Si, tanto los resultados positivos, como los negativos en los tests pueden proporcionar información valiosa, y muchos tests diagnósticos no operan en el rango de detección del 95% al 100%. Por ejemplo, el descubrimiento de las proteínas llamadas factor reumatoide ayudaron a convencer a los médicos que la artritis reumatoide era una enfermedad real en vez de un desorden psicológico, y solo un 70% de los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide dan positivos para el factor reumatoide.

Si no tengo los anticuerpos que detecta el APA Assay, ¿significa que no tengo FM?

No, las personas sin anticuerpos antipolímeros pueden tener FM. En los estudios de las investigaciones hasta la fecha, hasta dos tercios de los pacientes con FM daban positivos en el APA Assay, pero los otros pacientes con FM no lo daban. Esto y otras investigaciones indica

que hay varios distintos subgrupos de pacientes con FM, y que los pacientes con FM sin anticuerpos antipolímeros probablemente pertenecen a uno de los subgrupos más pequeños.

¿Ha sido aprobado el APA Assay por la Food and Drug Administration de los EEUU para ser utilizado como test diagnóstico?

No, pero se está sometiendo el test a las pruebas clínicas necesarias para apoyar el dossier regulador para la aprobación de la FDA. Para los tests diagnósticos, la FDA requiere que sean producidos en forma de kit, y es esto lo que aprueba y regula la FDA. Corgenix, Inc., ha desarrollado un kit del APA Assay para Autoimmune Technologies en formato Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) microtiter plate, y ahora se emplea este kit en las pruebas clínicas en los EEUU. Los datos obtenidos con estos estudios serán luego sometidos a la FDA para una aplicación llamada Aprobación Pre-Mercado, o PMA.

¿Cuánto tiempo llevan estas pruebas clínicas?

Al contrario de las pruebas para medicamentos, los estudios clínicos de un test no invasor de sangre como el APA Assay se puede hacer rápidamente, y las pruebas clínicas del APA ELISA Kit probablemente se completarán entre seis y nueve meses. Después de esto, la aplicación PMA será sometida a la FDA. Si la FDA decide aprobar la PMA, la aprobación podría llegar entre 6 meses y un año después de la fecha de sumisión.

¿Puedo hacer comprobar mi sangre por anticuerpos antipolímeros?

El APA ELISA Kit se ha diseñado para ser distribuido a los laboratorios clínicos que hacen el test cuando es ordenado por un médico. Las regulaciones de la FDA prohíben el uso de un test kit en los EEUU mientras se está sometiendo a pruebas clínicas y la aprobación, pero el kit está disponible en laboratorios en otros países vía la oficina de ventas internacionales de Corgenix en Peterborough en el Reino Unido. Para más información, contactar: Corgenix UK Ltd. 75 Broadway – Peterborough - Cambridgeshire, UK PE1 1SY - www.corgenix.co.uk - Telephone: +(44) 01733 296800 -- Fax: +(44) 01733 296809

¿Mi medico conoce este test?

Es posible que tu médico no conozca el APA Assay, y le podrías entregar una copia impresa del Resumen Científico del APA Assay ("APA Assay Science Summary").

Haz clic aquí para imprimir una copia del "Science Summary of The Anti-Polymer Antibody Assay (APA Assay) and Fibromyalgia Syndrome" (PDF formato): <http://fmcfsme.com/ResearchStudies/APASciSum.pdf>

Fuentes:

1. Wilson, R. B., O. S. Gluck, J. R. P. Tesser, J. C. Rice, A. Meyer, and A. J. Bridges. Antipolymer Antibody Reactivity in a Subset of Patients with Fibromyalgia Correlates with Severity. *Journal of Rheumatology* 1999;26:402-407.
2. Tenenbaum, S. A., J. C. Rice, L. R. Espinoza, M. L. Cuéllar, D. R. Plymale, D. M. Sander, L. L. Williamson, A. M. Haislip, O. S. Gluck, J. R. Tesser, L. Nogy, K. M. Stribrny, J. A. Bevan, and R. F. Garry. Use of Antipolymer Antibody Assay in Recipients of Silicone Breast Implants. *The Lancet* 1997;349:449-454.
3. Xiao Y. M., Russell I. J., Michalek, J. E. and Wilson, R.B. Anti-Polymer Antibodies Identify a Large Subgroup of Fibromyalgia Syndrome Patients. Presentation; Myopain 2004.
4. Xiao Y. M., Russell I. J., Michalek, J. E. and Wilson, R.B. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2001, Volume 9, Supplement Number 5;106.
5. Wilson, R.B. Characterization of Anti-Polymer Antibodies Present in the Serum of Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2001, Volume 9, Supplement Number 5;105.
6. Clauw, D. J. The Pathogenesis of Pain and Fatigue Syndromes, with Special Reference to Fibromyalgia. *Med Hypothesis* 1995; 44:369-378.
7. Wolfe, F., K. Ross, J. Anderson, I. J. Russell, and L. Hebert. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General Population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.