

¿Patogenia vírica en la fibromialgia? Determinación de las inmunoglobulinas G (IgG) e IgM a Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus B19 y coxsackie B en una muestra de fibromialgia y de las IgG a estos virus en un grupo control

J. GUITART BOIXADER

RESUMEN

El posible papel de algunos virus en la patogenia de la fibromialgia (FM) es un tema objeto de estudio y controversia.

Objetivo. Investigar la posible asociación entre los virus Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus B19 y coxsackie B y la FM.

Pacientes y métodos. Se diseña un estudio de casos (36 mujeres con FM) y controles (27 mujeres sin antecedentes de dolor músculo esquelético generalizado). Se determinan en casos las IgG e IgM a los virus indicados y en los controles las IgG a los mismos.

A nivel de laboratorio las determinaciones se hacen por quimioluminiscencia para las IgG a los citomegalovirus y por quimioluminiscencia y enzoinmunoanálisis (ELISA) para las IgM a estos virus. En los otros casos se emplea la inmunofluorescencia indirecta.

Se comparan las frecuencias de IgG positivas para cada virus en casos y controles, se calcula la *odds ratio* (OR) y el chi cuadrado de las diferencias.

ABSTRACT

The possible role of some viruses in the pathogenesis of fibromyalgia is a controversial topic for further investigation.

Objective. To investigate the possible association between certain viruses, like Epstein Barr virus, cytomegalovirus, parvovirus B19 and coxsackie, and fibromyalgia.

Patients and methods. The research consisted of a study of 36 women with fibromyalgia and 27 controls (women) without a history of generalized musculoskeletal pain. For the symptomatic cases, we measured the IgG and IgM levels for the abovementioned viruses and only the IgG and IgM in the control group. At the lab, the measurements were performed by chemoluminescence for the IgG of cytomegalovirus, and chemoluminescence and ELISA for the IgM of these viruses. For the rest we applied indirect immunofluorescence.

The frequencies of positive IgG were compared for every virus in the cases and the controls. Also, the odds ratio was measured together with the square chi of the difference.

Resultados. No se halla ninguna asociación significativa. La OR para el Epstein Barr es de 4,63, lo que indica comportamiento tipo factor de riesgo, si bien a nivel no significativo, y para los otros virus, es inferior a la unidad. Las IgM en casos han resultado siempre negativas descartándose una virosis actual o reciente.

Conclusión. No se confirma el papel patogénico de estos virus en la FM.

Palabras clave: Fibromialgia. Etiología. Virus. Anticuerpos virales IgG. IgM. Epstein Barr.

Results. We found no significant association. The odds ratio for Epstein Barr virus was 4.33, indicating some risk factor, but not significant enough, and for the rest of the viruses the odds ratio was less than 1 (one). All IgM were negative in the cases, excluding those cases with a present or recent viral infection.

Conclusion. This study cannot confirm the pathogenic role of the aforementioned viruses in fibromyalgia. (DOLOR. 2008;23:189-93)

Corresponding author: Joan Guitart Boixader, guiti23@hotmail.com

Key words: Fibromyalgia. Etiology. Virus. Viral antibodies IgG. IgM. Epstein Barr virus.

INTRODUCCIÓN

La FM es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por un dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor, juntamente con otros síntomas como: fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestesias en extremidades, rigidez articular, cefaleas, sensación de entumecimiento de las manos, etc. Además hay una hiperalgesia a la presión en una serie concreta de puntos corporales¹.

La FM tiene una prevalencia relativamente importante: un 2,45% de la población española según el estudio Episer².

La FM no dispone de un tratamiento específico y curativo, y se ha convertido en un importante problema de salud.

La patogenia, como ya se ha indicado, permanece pobremente comprendida.

Sin menoscabo de la aspiración a una teoría global que explique satisfactoriamente todo este trastorno, se está trabajando en distintos campos en los que pudieran perfilarse factores de riesgo o factores etiológicos para ciertos grupos de pacientes. Entre estos campos podemos citar: la genética, un posible trastorno endocrino, concretamente de la hormona del crecimiento, un déficit funcional de serotonina, posibles agentes virales, etc.

Respecto a estos últimos, es sugestivo que la FM a veces debuta después de una infección vírica, y que algunos cuadros víricos pueden remedar a la FM o a la fatiga crónica (FC), entidad íntimamente relacionada con la FM.

También es destacable que en un 50% de los casos, el inicio de la FC suele ir precedido por un cuadro febril, frecuentemente vírico. Los virus más frecuentemente implicados son el Epstein Barr, el citomegalovirus, el parvovirus B19 y el herpes virus tipo 6³.

Y una observación más. Muchos de los gérmenes implicados en el proceso infeccioso que suele preceder a la FC, como los que acabamos de citar, tienen la peculiaridad de poder permanecer en las células musculares o en las del sistema nervioso central del huésped de forma crónica e integrarse en el genoma de dichas células⁴.

Los gérmenes que así se comportan se denominan defectivos y esta peculiaridad ayudaría a explicar la causación de una enfermedad reumático muscular crónica (como la FM) por una supuesta etiología viral.

Pero para poder aceptar un posible papel de algunos virus en el desarrollo de la FM, se precisan estudios que proporcionen una evidencia clara de la asociación estadística entre el virus y la enfermedad en cuestión (la FM).

En el caso de algunos virus, esta cuestión ha sido bastante estudiada desde diversas perspectivas. Así sucede, p. ej. con el virus de la hepatitis C⁵⁻⁸.

Tabla 1. Frecuencia de casos con IgG + a los virus Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus B19 y coxsackie B en una muestra de mujeres con fibromialgia frente a un grupo control

	Grupo FM		Grupo Control		p ≤	OR
	N	IgG +	N	IgG +		
Epstein Barr	36	33 (91%)	27	19 (70%)	O.1	4,63
Citomegalovirus	36	25 (69%)	26	21 (80%)	N.S.	0,47
Parvovirus B19	30	17 (56%)	27	17 (62%)	N.S.	0,76
Coxsackie B	31	20 (64,5%)	27	18 (66,6%)	N.S.	0,90

Pero respecto a otros virus, los estudios escasean o simplemente no existen.

En este trabajo se pretende estudiar la posible asociación de la FM con los virus siguientes: Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus B19 y coxsackie B.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio tipo casos y controles. El trabajo ha sido llevado a cabo en una clínica reumatológica de Barcelona, durante el periodo septiembre 2006-junio 2008.

Los pacientes que acuden a dicha clínica pertenecen a la modalidad del seguro libre y se han dirigido a nuestra consulta por propia iniciativa o por indicación de otro facultativo.

Las series se han formado por incorporación sucesiva.

El grupo casos está formado por 36 mujeres que han sido diagnosticadas de FM por medio de los criterios de Wolfe de 1994⁹. En estos criterios se barajan tres variables: número de puntos dolorosos, extensión del dolor músculo esquelético y cantidad de síntomas acompañantes; se concretan tres niveles diagnósticos: FM posible, FM probable y FM definida. La edad media de este grupo es de 46,83 años.

El grupo control está formado también por mujeres. Cumplen la condición de que no tienen ni han tenido antecedentes de dolor músculo esquelético generalizado. Son pacientes que han acudido al centro por motivos diversos: control de osteoporosis, artrosis regionales, entesopatías locales, etc. Esta serie está compuesta por 27 mujeres, cuya edad media es de 55,5 años.

En el grupo de mujeres fibromiálgicas se determinan las IgG e IgM a los siguientes virus: Epstein Barr,

citomegalovirus, parvovirus B19 y coxsackie B. En el grupo control, las IgG a estos virus.

La técnicas de laboratorio han sido las siguientes: la inmunofluorescencia indirecta para los virus Epstein Barr, parvovirus B19 y coxsackie B. En el caso del citomegalovirus se ha aplicado la quimioluminiscencia para las IgG, y para las IgM, la quimioluminiscencia y ELISA.

Se comparan las frecuencias de IgG positivas para cada uno de los virus en casos y controles mediante tablas 2 x 2 y se calcula la significación de la diferencia mediante la ley del chi cuadrado. En el caso de que algunos de los efectivos calculados sea inferior a cinco, se aplica la corrección de Yates.

Para cada virus, y desde estas tablas 2 x 2, se calcula también la OR.

La OR nos proporciona una estimación del riesgo relativo (RR).

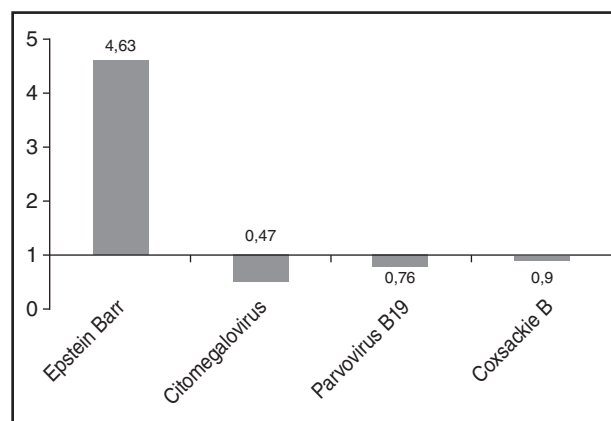


Figura 1. Riesgo relativo, estimado por la OR, de desarrollar fibromialgia en mujeres con IgG positiva a Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus B19 y coxsackie B, según los resultados del presente trabajo.

RESULTADOS

Las IgM a los virus estudiados han resultado siempre negativas en el grupo de la FM

(descartando infección actual o reciente).

Las frecuencias de IgG + para cada tipo de virus, en casos y controles, se muestran en la tabla 1. En dicha tabla también se expresa el valor p y la OR.

Los RR de desarrollar FM por el antecedente de infección de cada uno de los virus estudiados, se expone en la figura 1.

Ninguno de los virus estudiados resulta asociado estadísticamente a la FM. No obstante el virus Epstein Barr presenta una OR de 4,63 lo que indica comportamiento tipo factor de riesgo.

Los otros virus incluso tienen un valor de OR inferior a la unidad, lo que denotaría, más bien, una muy débil acción protectora.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo no avalan la existencia de una relación patogénica significativa entre los virus estudiados y la FM. Es más: en el caso de los citomegalovirus, el parvovirus B19 y el coxsackie B, incluso se perfila un débil efecto protector ($OR \leq 1$).

El virus Epstein Barr aparece como un factor de riesgo ($OR = 4.63$). Pero le resta significación su baja especificidad: las IgG a este virus se hallan ampliamente difundidas en la población general y, por lo tanto, en el grupo control.

El trabajo cuyos resultados estamos comentando es del tipo casos y controles. En estos trabajos el punto débil radica en los sesgos de selección y clasificación; que los casos sean realmente representativos de la enfermedad y que los controles sean equiparables a los casos en todo menos en la enfermedad. Y en aquellos protocolos en los que alguna característica se obtenga por interrogatorio, cabe la posibilidad de que el paciente dé una respuesta incorrecta, simplemente por no recordar bien.

Vamos a hacer algunas consideraciones en este terreno.

En la formación del grupo casos se ha podido comprobar que ningún paciente tenía IgM positivas. Ello en principio descarta una infección actual y que el

cuadro que se piensa reumático (FM) pueda corresponder a una virosis con clínica superponible.

En los controles, aparte de no presentar dolor músculo esquelético generalizado, se exige que el paciente manifieste que no lo ha padecido con anterioridad. Con ello, en principio se descarta una FM en fase de remisión. Pero también cabe la posibilidad de que, por fallo de la memoria de la paciente, esta diga que no, pero en realidad sí que los lo tuvo aunque no lo recuerde.

En cuanto sexo, los dos grupos son comparables, pues ambos están formados por mujeres. Pero en el grupo control, la edad media es algo superior 55 años *versus* 46,83. Ello podría hacer pensar que las pacientes del grupo control hayan tenido más posibilidades de infectarse por los virus estudiados, y que la prevalencia de las IgG pudiera estar hiperrepresentada. Pero hay que pensar que la infección por estos virus generalmente ocurre en la infancia y adolescencia, y que las IgG detectan infecciones antiguas.

Globalmente sostenemos que los resultados pueden considerarse válidos y que es muy improbable que alguna de estas eventualidades pudiera distorsionar las relaciones halladas.

La infección por virus Epstein Barr suele acontecer en la infancia y es generalmente asintomática¹⁰.

El parvovirus B19 tiene una elevada tasa de infectividad por lo que está muy extendido geográficamente. Aproximadamente el 60% de la población adulta tiene anticuerpos específicos frente a este virus¹¹.

En cuanto al citomegalovirus, aproximadamente el 50% de la población presenta autoinmunización frente a este virus¹⁰.

El virus Epstein Barr es el agente causal de la mononucleosis infecciosa¹⁰. Ésta se manifiesta con un cuadro de astenia, fiebre, anorexia, faringitis y adenopatías cervicales. También son frecuentes las manifestaciones hepáticas y pueden presentarse síntomas neurológicos, cutáneos y cardíacos. El pronóstico es generalmente benigno y la mayoría de los casos curan sin secuelas.

En un interesante estudio sobre las relaciones entre la mononucleosis y la FM¹², se hallan estos resultados: en la fase de presentación hasta un 19% de los casos pueden cumplir los criterios de FM. Pero esta proporción va decreciendo: al 3% a los 2 meses, y al 1% a los 6 meses.

El citomegalovirus, como ya se ha comentado, puede estar implicado en el proceso infeccioso que en

un 50% de los casos antecede a la FC. De hecho, su clínica, es poco sugestiva de FM. Suele presentarse en sujetos inmunodeprimidos y manifestarse como neumonitis, retinitis, encefalitis y en ocasiones puede conducir a la muerte¹⁰.

La infección por parvovirus B19 tiene una expresividad muy variada. Desde el punto de vista reumatológico oscila entre leves artromialgias a artritis franca, similar a la artritis reumatoidea o al lupus eritematoso diseminado (LED)¹³.

La artritis es la manifestación más frecuente en el adulto y se calcula en un 3-12%, y se trata de una poliartitis simétrica, no invasiva, acompañada de rigidez matinal¹⁴.

En un ilustrativo estudio, comparando la frecuencia de IgG e IgM a parvovirus B19 en una muestra de pacientes con FM, con o sin antecedentes de pródromo viral, frente a sujetos sanos, no se hallaron diferencias¹⁵. Estos resultados concuerdan con los nuestros.

El virus coxsackie B puede originar cuadros de dolor músculo esquelético. En efecto, aparte de pericarditis, miocarditis y meningoencefalitis, puede causar pleurodinia¹⁰.

Este virus también puede expresarse como una influenza, con el cortejo de tos, fiebre, esputo purulento y mialgias¹⁶.

La posible relación entre la hepatitis C y la FM ha sido mejor estudiada. Por una parte se ha hallado una mayor prevalencia de FM en la hepatitis C⁵⁻⁷. Y a la inversa, en un estudio ya citado⁵, también se constata una mayor prevalencia de hepatitis C en una serie de FM. Pero un posterior estudio, prospectivo, habla de ausencia de asociación entre hepatitis C y FM: en una serie de 115 pacientes con FM, la prevalencia hallada de hepatitis C fue de 2,6%, no superior a la propia de la población correspondiente⁸.

En resumen, de los virus estudiados en el presente trabajo, sólo el virus Epstein Barr aparece como un factor de riesgo de padecer FM para aquellas personas que tuvieron contacto con el virus, aunque a nivel no

significativo. Los otros virus no parecen desempeñar, según nuestros resultados, ningún papel.

No obstante, esta cuestión podría profundizarse con otros estudios con muestras más amplias, selección de casos y controles más ajustados al ideal, diseños prospectivos, etc.

Es plausible pensar que, con nuevos estudios, se pueda aclarar mejor si el virus Epstein Barr, representa o no un factor de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2(suppl 1):S55-66.
- Sociedad Española de Reumatología. Estudio Episer: Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2001.
- Gascon J, Marcos I, García Forcada A, Corachan M. Epstein Barr virus infection as a cause of chronic fatigue syndrome in travelers to tropical countries. *J.Travel Med*. 1995;10 S:412-22.
- Fernández Sola J. Síndrome de la fatiga crónica. *Rev Soc Espa de Reumatol*. 2004;31(10):935-7.
- Buskila D, Snider A, Newmann L, Zilbermand D, Hilzen-Drat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Clother infectious disease relationship. *Arch Intern Med*. 1997;157(21):2497-500.
- Rivera J, De Diego D, Troinchet M, García Montforte A. Fibromyalgia associated to hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997;36(9):981-5.
- Kazanoglu E, Kanatoglu A, Abayli B, et al. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int*. 2003;23(5):248-51.
- Narváez J, Nolla JM, Valverde García J. Lack of association of Fibromyalgia with hepatitis C virus infection. *J.Rheumatol*. 2005;32(6):1118-21.
- Wolfe F. When to diagnose Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(2):458-501.
- Carrasco L, Almendral del Río JM. Virus patógenos. Editorial Hélyce. Madrid 2006;180:238-40.
- Hernández-Llanio Comella N, Beltrán Catalán JJ, et al. Parvovirus B19: características epidemiológicas de una muestra de 95 pacientes. XXXIV Congreso Nacional de la SER. A Coruña. 21-23 Mar 2008. *Reumatol Clin*. 2008;4(suppl 2):25.
- Rea T, Russo J, Katon W, Shley RL, Buchnald D. A prospective study of tender points and fibromyalgia during and after an acute viral infection. *Arch Intern. Med*. 1995;15(8):865-70.
- Ahijado P, Joven Ibañez BE, González Hombrado L, Mateo Bernardo I. Infección por parvovirus B19 en artritis de reciente comienzo. XXXIII Congreso Nacional de la SER. Granada. *Reumatol Clin*. 2007;3(especial congreso):74.
- Hernandez-Llanio Comella N. La infección por parvovirus B19 y sus complejas manifestaciones. *Los reumatismos*. 2007;15-20.
- Berg AM, Maides SJ, Simms EW. Established Fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. *J Rheumatol*. 1993;20:s1941-3.
- Warrel DA, Cox TM, Firth JD. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University Press. 4th edit. 2005;1362-3.