

## PONTE AL DÍA SOBRE EL SFC

### PONTE AL DÍA SOBRE EL SFC

Simposio Internacional sobre el SFC y los Virus. Baltimore Mayo 2008  
(Gracias a Carlos González por la traducción)

#### **El estudio del Dr José Montoya (EEUU) sobre el antiviral Valciclovir para el SFC:**

El Dr José Montoya está llevando a cabo un estudio de doble ciego, controlado con placebo, sobre el uso de Valganciclovir (Valciclovir) en pacientes con el SFC que tienen un número elevado de anticuerpos del virus del HHV6 y del Virus de Epstein Barr (EBV).

El equipo de Montoya y la farmacéutica Roche han pedido más tiempo y por tanto los resultados del estudio no fueron presentados en este Simposio. Aun así, Montoya presentó algunos resultados claves, pero todavía está muy ocupado en el procesamiento de datos que podrán afectar a los resultados del estudio, y prefirió esperar a que el estudio este terminado antes de presentar datos finales.

La Fundación HHV6, ha dado el apoyo económico y administrativo a este estudio, permitiendo a Montoya ahondar en los pacientes mucho más de lo habitual. El equipo de Montoya está actualmente ocupado en definir patógenos, recoger datos de inmunología y datos de expresión genética para utilizarlos para intentar saber más en qué pacientes con SFC podría funcionar este medicamento. Este es un estudio pequeño, y es en este tipo de estudio que es más difícil sacar resultados estadísticamente significativos.

Las compañías farmacéuticas estuvieron representadas en el Simposio por seis personas de la compañía Roche y otros de tres de farmacéuticas más. Los empleados de Roche y un grupo de profesionales del SFC se reunieron durante varias horas el domingo del Simposio por la noche para decidir cuál sería el próximo paso a realizar. Mucho dependerá de los resultados que se obtengan del estudio de Montoya.

La presencia de compañías farmacéuticas subraya el impacto potencial del estudio de Montoya. Este estudio nunca se hizo para tratar solamente a los pacientes de SFC infectados por EBV/HHV6; el motivo real era ilustrar el hecho de que una infección crónica juega un papel principal en el SFC. El éxito de Montoya elevaría los esfuerzos para duplicar sus resultados con otros patógenos. Montoya esta ya buscando otros patógenos para hacer otros subgrupos de pacientes para estudiar.

#### **¿Hay un antiguo Retrovirus vivo y coleando en los pacientes de SFC?**

B.T. Huber. VEB y la activación de IFN- $\alpha$  del retrovirus endógeno humano HERV-K18 y el SFC

El Simposio estuvo lleno de investigaciones interesantes, pero ninguna fue más llamativa que el estudio de Bridgette Huber. La doctora Huber presentó pruebas que sugieren la reactivación de un antiguo retrovirus engarzado en nuestro genoma, pudiendo estar activado en los pacientes con SFC o Esclerosis Múltiple (MS).

Aproximadamente, un 8% de nuestro genoma se compone de pedazos inútiles de antiguos retrovirus que desde hace milenios han sido capaces de mantenerse presentes en nuestro sistema. Casi todos están muertos, pero de entre estos pedazos de material genético defectuoso, pueden volver a la vida si las circunstancias apropiadas se dan, y pueden empezar a producir proteínas de nuevo. La mayor parte pertenecen a la familia del retrovirus endógeno humano K (HERV-K).

El estudio de la Dra Huber sugiere que un pequeño porcentaje de pacientes de SFC y MS tienen una reactivación de este retrovirus quasi zombi. Ella piensa que ambos pacientes de SFC y MS (en quienes el detonante fue una mononucleosis) tienen un riesgo más elevado de poseer variantes del HERV-K18 que se sabe que inducen la actividad de superantígenos.

¿Por qué esta doctora ha investigado esta cuestión en pacientes de SFC? Porque muchas facetas del SFC se parecen a cuando un "superantígeno" está presente. Los superantígenos son proteínas que son capaces de inducir una exagerada respuesta inmunitaria (de las células-T) que desgasta el sistema inmunológico con el tiempo. Para confirmar esto, después de la presentación de la doctora Huber, la doctora Nancy Klimas habló sobre los nuevos hallazgos inmunológicos en el SFC, en los que se ven que hay un sistema inmune crónicamente sobreactivado.

#### **Virus del Herpes 6 ¿El cultivo oculto?**

Un escenario intrigante es la posibilidad de que la activación de HERV-K18 pudiese ser el punto final de una reacción en cadena iniciada por el virus del Herpes 6. El HHV6 es capaz de reactivar el virus Epstein-Barr (EBV), y ambos EBV y HHV6 desencadenan la producción de interferón, y todo esto puede activar el HERV-K18. Esto significa que la actividad del HHV6 podría iniciar la del retrovirus HERV-K18 en al menos 3 maneras: directamente, produciendo interferón, y reactivando el EBV.

Aún vemos otra posible conexión con el SFC aquí también: 75% de los pacientes con Esclerosis Múltiple dan el perfil del SFC, y la fatiga es a menudo su síntoma más debilitante. Hay, por supuesto, muchas diferencias entre las dos enfermedades, pero las dos coinciden en la atrofia de la materia gris, un metabolismo de la glucosa cerebral dispar, una alterada actividad del sistema nervioso, y la reactivación viral del HHV6. La doctora Huber aún tiene trabajo que hacer para acabar de demostrar que el HERV-K18 está de hecho activado y que contribuye a los síntomas del SFC. De ser así, tendríamos que ver en qué subgrupo de pacientes del SFC esta activado. ¿Está reactivado sólo en aquellos pacientes que tienen un SFC postviral al Epstein-Barr?, ¿o estaría también presente en pacientes de SFC con reactivación del HHV6? La muestra de pacientes de la doctora Huber, así como los del Dr Montoya, son relativamente pequeñas.

Afortunadamente la doctora Huber, después de recibir una financiación inicial para ponerse en marcha de la Asociación del Síndrome de la Fatiga Crónica y Disfunción Inmunológica de América (CFIDS), también ha recibido una beca del NIH para garantizar el estudio de estos hallazgos.

#### **¿No hay más enigmas enterovirales? Chia. El papel de los enterovirus en el SFC.**

Además de su potencialmente rompedor trabajo sobre el SFC, el Dr. Chia es una excelente persona también. En la comida del primer día del Simposio, encabezó una mesa llena de pacientes y asistentes, y apenas tocó su comida para responder detalladamente todas las preguntas de todo el mundo. Su trabajo esta haciendo a mucha gente replantearse el papel de los

patógenos en el SFC.

El Dr Chia habló de los siguientes casos:

CASO1: Una paciente con una infección fue a su consulta. Después de un tiempo se recupero bastante bien, pero seis meses después volvió a tener otra infección. Esta segunda vez, empeoró muchísimo y después de tres meses fue hospitalizada. Las inyecciones de Gama Globulina que le aplicaron le ayudaron bastante. Ella mejoró, pero cuatro meses después todavía se sentía muy cansada, con dolores musculares, colon irritable y tan sólo era capaz de llevar a cabo alguna actividad 3 a 4 horas al día.

Dos meses después, tuvo una recaída severa. Una biopsia del estomago reveló que tenía una infección enteroviral. El Dr. Chia dijo que veía este patrón una y otra vez: un paciente venía con una infección, se cura aparentemente hasta recaer de forma severa después de otra infección severa. Algo en esa primera infección parece que predispone al paciente para derrumbarse cuando llegue el siguiente elemento infeccioso. El Dr. Chia es un especialista en enfermedades infecciosas, por lo que está en una posición optima para observar casos similares de infecciones que llevan a un SFC.

El Enigma Enteroviral: El principal objetivo del Dr. Chia en su charla era ilustrar por qué algunos de los estudios sobre los enterovirales del pasado han fallado. Los enterovirus han estado en la sombra de la sospecha del SFC desde hace mucho tiempo, y los estudios de investigación empezaron a mostrar de forma masiva unos elevados niveles de enterovirus en el DNA en un subgrupo importante de pacientes con el SFC. Intentos de replicar estos estudios tuvieron resultados mixtos, aunque a pesar de ser un terreno de investigación prometedor, este tipo de investigación iba muy despacio hasta que el Dr. Chia comenzó a implicarse.

El Dr. Chia ha mirado esta situación de cerca y aquí os la resumimos:

En 1995 un estudio controlado con doble ciego indico que el 41% de los pacientes con el SFC versus un 2% en el grupo de control, tenía enterovirus ANR en sangre. Entonces algo aparentemente inocuo ocurrió: Uno de los mejores investigadores en este campo (Dr Robart) patentó un nuevo método de medir el ANR enteroviral. El nuevo test creó un nuevo e impropio punto de partida, en la opinión del Dr. Chia.

Esencialmente, el test no era capaz de detectar RNA enteroviral por debajo de cierto numero de copias. Desafortunadamente, muchos pacientes con el SFC tienen niveles más bajos de ANR de los que el test es capaz de indicar, y aun así un nivel mucho más elevado del que tiene la población sana, o incluso el grupo de control no sano, como Chia es capaz de demostrar.

Problemas que surgieron: En 1995, el director del programa NIH, Stephen Strauss, publica en una editorial que Él no era capaz de encontrar enterovirus en sus pacientes. Strauss nunca publicó sus resultados, pero su perfil de alto líder del grupo SFC del NIH, tuvo repercusiones en este campo. El Dr. Chia cree que los resultados de Strauss eran correctos, pero que utilizó el método o test incorrecto.

Cuando el Dr. Chia utilizó una versión actual del test de Robart (Chemicon), se añadieron nuevos factores, y pudo encontrar los enterovirus: los encontró positivos en el 38% de los pacientes con SFC frente al 4% del grupo de control. Cuanto más severo era el SFC del paciente, más subía el porcentaje de los infectados. El 70% de los pacientes en cama los tenían positivos, y solo el 12% de los pacientes que estaban mejor de energía los tenían positivos. Ese resultado aparentemente convenció al Dr. Chia que debería investigar más a fondo y comenzó su estudio de biopsias estomacales, donde encontró los mismos resultados: un alto porcentaje de positivos (57%) y un bajo porcentaje en el grupo de control (5%). Una vez más el grado de infección se asocio con el grado de severidad de la enfermedad: solo un 25% de los pacientes con SFC con una infección severa eran capaces de trabajar, mientras que un 54% del resto de pacientes con menor grado de infección era capaces de trabajar.

Un tratamiento antiviral corto (interferona/interferón) obtuvo muy buenos resultados (aunque desafortunadamente hubo recaídas al cesar el tratamiento), lo cual sugiere que estos enterovirus contribuyen significativamente a la enfermedad.

CASO2: Para este caso, el Dr. Chia demostró en un gráfico, la progresión de una paciente a lo largo del tiempo de un tratamiento. La funcionalidad de la paciente era, al principio, muy baja, y con el tratamiento con IFN-y-gamma, la paciente quedo aún menos funcional, pero eventualmente mejoró significativamente, y añadiendo la medicación Valtrex, fue capaz de volver a trabajar a tiempo completo. Muchos meses después de haber terminado el tratamiento con Valtrex, tuvo una recaída severa que la devolvió al punto de partida. Retomar el tratamiento con Valtrex, la hizo mejorar de nuevo, pero no en el mismo grado que la primera vez.

Demostrando la causalidad viral:

No es sencillo demostrar que las infecciones encontradas en el SFC, causan o contribuyen a la enfermedad. Una cantidad de la normal de patógenos sugiere que podría ser así, pero no es prueba de ello. La única forma efectiva de demostrar que el patógeno X es responsable de parte o de toda la enfermedad, es identificando al patógeno, atacarlo con los medicamentos apropiados, determinar que ha remitido o desaparecido y observar una mejoría a través de la funcionalidad del paciente, sus síntomas, su respiración aeróbica, estado inmunológico, etc... (Todo ello en un estudio correcto de doble ciego con placebo a la antigua usanza).

Desafortunadamente, este tipo de ensayos son muy caros de hacer y poco habituales en el SFC. Con respecto a los enterovirus, solo identificar el patógeno, puede ser problemático. Cuando se le preguntó al Dr Chia si habia comprobado que los enterovirus desaparecieron después de que sus pacientes mejorasen con los antivirales, el Dr. Chia respondió que así fue.

Necesitamos mejores antivirales: Hay una gran evidencia de que los antivirales pueden ayudar de forma muy relevante a un subgrupo de pacientes SFC. Estos estudios son mas no son fáciles de hacer. Es de destacar las dificultades diagnosticas para muchos patógenos (HHV6, Enteroviruses, Borrelia, etc). Esta es la razón por la que el principal objetivo de la Fundación del HHV6 es encontrar mejores tests.

Otro problema con las infecciones en el SFC/ME es la falta de eficacia de muchos medicamentos antivirales. Todos estos antivirales ayudan o incluso curan a algunos pacientes, pero en general, su rendimiento no es satisfactorio a la larga. Algunos

antivirales funcionan bien, pero los pacientes recaen después. Algunos pacientes que parecieran ser un buen objetivo para un antiviral en concreto, luego no responden a éste, mientras que otros que no lo parecían, si responden en ocasiones.

Un estudio del Dr José Montoya encontró que, efectivamente, los pacientes de SFC/ME con niveles elevados de anticuerpos, respondían significativamente mejor a los tratamientos que aquellos con niveles bajos. Este fue un descubrimiento muy importante, pero como estos medicamentos no siempre funcionan a la larga, el Dr Montoya sigue investigando.

También existe problemas con toxicidad asociada al tomar estos medicamentos, y que la mayoría de los antivirales son muy caros. Algunos requieren un tratamiento a largo plazo que los pacientes no pueden permitirse o no quieren tomar. Ambos el Dr. Chia y el Dr. Peterson han advertido urgentemente que se necesitan medicamentos menos tóxicos y más eficaces.

#### **Esperando a la Tecnología:**

En efecto, el Dr. Chia escribió en un borrador que "El desarrollo de medicamentos antivirales específicos para reactivaciones de enterovirus es un objetivo muy importante". El Dr Chia dice que está a la espera del desarrollo de antivirales capaces de combatir los enterovirus en el SFC. Su trabajo termina diciendo que los ensayos clínicos con futuros antivirales probablemente demostrarán el rol de los enterovirus en el SFC/ME.

#### **¿Un subgrupo de Fatiga Neuro-Inmune?**

Presentación del Dr Peterson de los casos de pacientes con el HHV6, Epstein-Barr y enterovirus.

El Dr Peterson dice que del 15 al 20% de pacientes con SFC no responden a medicamentos que normalmente se utilizan, ni a suplementos ni a ningún cambio en el su estilo de vida. El Dr. Peterson piensa que en el fondo tienen un tipo de enfermedad "distinta". Él los llama enfermos de fatiga neuroinmune.

Estos pacientes generalmente tienen dolores de cabeza, problemas cognitivos, parestesias (pinchazos y hormigueos), disfunción autonómica (palpitaciones, intolerancia ortostática...), anomalías en el scanner cerebral MRI y SPECT. Estudios con el fluido cerebral de la médula espinal muestran un aumento de las proteínas totales, la proteína básica de mielina, el ácido láctico y de linfocitos.

Estos pacientes tienen infecciones activas, normalmente con citomegalovirus, HHV6, Epstein-Barr y toda la gama de virus y enterovirus. Los resultados de su expresión genética, citoquinas y proteínas, sugieren que su sistema inmunológico está crónicamente activado, como era de esperar.

Los medicamentos antivirales del Dr. Peterson para tratar a estos pacientes incluyen: Foscavir, Valcyte, Cytovene, Zovirax, Valtrex, Vistide y Ampligen (Aprobado para su uso en Canadá).

#### **Medicación antiviral- ¿Una esperanza en el horizonte?**

El Dr Prichard y nuevos hallazgos en terapias para la infección por HHV6.

El Dr. Prichard observó que falta mucho para encontrar una medicación verdaderamente buena para tratar el HHV6. Un problema con el tratamiento actual está relacionado con la dosis y la toxicidad. A dosis suficientemente altas, pueden efectivamente matar al patógeno, pero con el riesgo de dañar o incluso matar al paciente también. La presentación del Dr. Prichard sugiere que la nueva ronda de antivirales serán más efectivos y menos tóxicos.

#### **En proceso**

Artesunate: Artesunate es una medicación bien tolerada y aprobada para la malaria (en Europa) que también posee una actividad antiviral. Estudios de laboratorio in vitro observaron que era muy efectiva contra uno de los primos del HHV6: el citomegalovirus.

Un estudio financiado por la Fundación HHV6 indica que artesunate también inhibe de manera eficaz el HHV6 en el laboratorio. Esta medicación es particularmente prometedora porque, al contrario que ganciclovir y foscarnet, ataca al HHV6 en su ciclo de vida más temprana.

Si el HHV6 produce una clase de infección que altera la función celular en el SFC/ME y otras enfermedades, entonces atacarlo de forma temprana será crucial. ¡Qué gran bombazo sería encontrar una medicación ya aprobada y comercializada que fuera efectiva contra el HHV6!

Cyloprovir: Similar al ganciclovir pero potencialmente mucho más efectivo contra el HHV6. Valcyte convierte ganciclovir en el cuerpo. Ganciclovir interfiere con la replicación viral.

CMX001: Una variante de Cidofvir. Es altamente efectiva contra el ADN de los virus y 3 veces mejor que Cidofvir contra los virus del herpes en el laboratorio. Su actividad antiviral en modelos con animales es muy buena también. En el primer ensayo clínico fue bien tolerada.

CMV423: Un nuevo componente muy efectivo contra el HHV6 y el Citomegalovirus.

HPMP-5-azal: Seis veces mas efectivo contra el HHV6 que Cidofocir. Mucho más eficaz y menos dosis es necesaria. Esto es importante porque la toxicidad es un gran problema con cidofvir. Probablemente será una gran noticia.

Marabavir (MBV) Inhibe la replicación del citomegalovirus. Actualmente en fase II de ensayo clínico. Bueno contra el Epstein-Barr. Al contrario que en noticias previas, posiblemente bueno contra el HHV6: unas 50-100 veces más eficaz que el cidofvir en algunos tests.

Derivados de Arysulfone- Buena actividad antiviral. Entre los antivirales más potentes.

Valomaciclovir y foscarnet-AZT y VHH6 K. Dr Yao

Los estudios de laboratorio sugieren que usando Valomaciclovir y foscarnet-ZT en combinación, mejora la supresión del HHV6 un 90% en la supresión después de tres días. Esta medicación también está siendo utilizada en ensayos clínicos en la Universidad de Minneapolis para tratar la mononucleosis por el Epstein-Barr.

#### **Dr K. De Meirleir: Estrategias para Tratamientos Antivirales en el SFC**

"Hoy en día, con la utilización de combinaciones de inmunomoduladores, antivirales, suplementos y antibióticos, somos capaces de obtener resultados clínicos aceptables en el 70% de los pacientes."

El Dr. De Meirleir ha tratado a miles de pacientes del SFC/ME. Señaló la poca documentación que existe en tratamientos antivirales para esta enfermedad.

Tratamientos Antivirales:

Inmunoglobulinas- Podrían beneficiar a los pacientes de SFC neutralizando los agentes virales y equilibrando el sistema inmunológico. Se obtienen resultados mixtos en estudios controlados con placebo. Un estudio con adolescentes con SFC sugiere que pueden ser muy efectivos usando dosis muy bajas de IgG1 o IgG3.

Antivirales: Una vez más, el Dr De Meirleir dice que el mayor problema con el uso de antivirales es el diagnóstico. Los médicos exigen un marcador sólido y fiable del virus para determinar con qué pacientes serán eficaces los antivirales. Hasta que lo consigan, continúan usando antivirales de amplio espectro e inmunomoduladores que pueden o no ser eficaces contra un patógeno en particular.

Ampligen: Los médicos que usan esta medicación hoy en día, tienen 20 años de experiencia con ella. Mencionó que el estudio de doble ciego contra placebo y otros dos estudios abiertos, han observado una mejora de la función cognitiva y capacidad de ejercicio con el uso de Ampligen. Se piensa que esta medicación puede ser particularmente eficaz en casos de SFC/ME post viral de un Epstein-Barr.

Kutapressin (Nexavir) En test in vitro, Kutapressin (ahora llamado Nexavir) inhibe la replicación del VEB y bloquea el EBV para que no infecte a los macrófagos. Hallazgos anecdóticos indican que Nexavir funciona. El Dr. Elander posee datos no publicados que indican que el 63% de los pacientes de SFC/ME responden a una marca de Kutapressin que él utiliza y se llama Hepapressin12. El Dr. De Merlier observa que el 70% de sus pacientes responden muy bien a Nexavir (20+ de incremento en la escala de Karnofsky en un plazo de 6 meses). Esto es casi el doble de incremento que el Dr. Cheney observó en sus pacientes con los factores celulares porcinos.

Aciclovir: No se observa ningún beneficio sobre placebo. No hay efectos positivos a nivel inmunológico.

Amantadine: Inhibe la infección viral de la célula e incrementa la actividad dopaminérgica en el cerebro. Amantadine se ha venido usando como anulador de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple durante años. El Dr. De Meirleir dijo que también alivia la fatiga en pacientes con SFC, pero que un estudio cruzado no observa beneficios significativos y añade un número grande de efectos secundarios.

Azitromicina: Un antibiótico que parece tener propiedades antivirales y es capaz de penetrar la barrera de sangre-cerebro, una consideración importante con las infecciones del sistema nervioso central. Un estudio observó un 50% de respuesta en pacientes de SFC. Sus hallazgos son similares a los del Dr. Nicholson en los EEUU.

El futuro: Se trata de usar nuevas herramientas como la expresión genética y de las proteínas y mejores diagnósticos virales para establecer protocolos que pongan a los pacientes del SFC en el subgrupo apropiado para poder enfocar el tratamiento con las terapias y los antivirales adecuados.

#### **Biomarcador:**

Nancy Klimas, Marcadores inmunológicos de la reactivación viral

La doctora Klimas mira al SFC/ME desde una perspectiva inmunológica y lo que ve es un sistema inmune que ha trabajado demasiado y demasiado tiempo y ha comenzado a agotarse. Simplemente cree que los sistemas inmunológicos de los pacientes de SFC son como coches con 250.000 km y que empiezan a tener fallos.

¿Qué es lo que causa este efecto devastador en los sistemas inmunológicos de los pacientes del SFC? La Dra. Klimas cree que una infección viral crónica es la base del problema pero se piensa que no sólo se da este caso en un 15%-20% de los pacientes, sino en un subgrupo mucho más grande.

La prueba de que hay una activación inmunológica de largo plazo se ve en elevados niveles de adipositis (suicidio celular), un bajo número de células asesinas (NK), y células T, un elevada producción de citoquinas proinflamatorias y anomalías en los macrófagos.

La disfunción de las células asesinas (NK) es un problema clave a nivel inmunológico en el SFC/ME pero el problema es que la analítica es muy cara. Esto ha llevado a la Dra. Fletcher y a la Dra. Klimas a buscar una prueba más barata que refleje el pobre funcionamiento de las células asesinas y creen haber encontrado uno: el neuropeptido Y. Al descubrir esto, obtuvieron un regalo adicional: El test más barato también podría ayudar a saber que está causando el problema.

Un muy buen Biomarcador para el SFC:

Hace años que se dice que no hay un buen marcador para el SFC. Ahora la Dra. Klimas dice que el CD26, que es un receptor encontrado en las células inmunológicas y de forma soluble en la sangre, es un muy buen biomarcador para esta enfermedad.

Este receptor aparentemente refleja un agotamiento inmunológico y se observa una disminución del mismo muy significativa ( $p < 0,0000$ ) en pacientes de SFC/ME.

Estableciendo una conexión neuro-inmune con el Neuropeptido Y

El biomarcador es un gran hallazgo, pero no lo es menos una sustancia llamada Neuropeptido Y (NPY).

Se dice que hay una conexión neuro-inmune en el SFC/ME, pero poco se sabe del Neuropeptido Y, y que puede dar luz a lo que conecta los dos. NPY se encuentra en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático (SNS) y es liberado en conjunción con los agentes nerviosos del SNS llamados catecolaminas (norepinefrina, epinefrina). Pruebas recientes sugieren que la actividad del SNS (la cual es parte de la respuesta al estrés) está incrementada en el SFC. Dando por hecho esto, podemos suponer también que los niveles de NPY estarían incrementados en el SFC/ME y de hecho lo están muy significativamente ( $p < 0,001$ ).

El equipo Fletcher/Klimas es uno de los pocos capaces de asombrar al National Institute of Health (NIH). Han obtenido becas del NIH para estudiar el SFC desde hace más de 15 años.