

La versión 4 de la posición de la MEA respecto al XMRV aclara algunos puntos y preguntas que han surgido en los 3 resúmenes anteriores. También actualiza la situación de las investigaciones sobre el XMRV en el reino Unido y relata la correspondencia de la Asociación MEA con el Chief Medical Officer respecto las reservas de sangre y las donaciones de sangre.

Este resumen quiere dar una imagen equilibrada de la situación actual. Por esto no solo hace preguntas, pero también es muy cauteloso respecto las conclusiones firmes sobre el papel del XMRV en SFC como marcador diagnóstico, agente causal o anomalía que requiere tratamiento activo con antivirales.

ANTECEDENTES

Desde el 9 de Octubre se hizo una amplia cobertura en la prensa del Reino Unido del hallazgo del retrovirus XMRV en la causa o el mantenimiento del SFC.

EL document de la investigación fue publicado en la edición online de la revista Science, junto con una perspectiva escrita por los expertos retrovirales, Dr. John Coffin (Dept of Molecular Microbiology, Tufts University, Boston, USA) y Dr. Jonathan Stoye (National Institute for Medical Research, London).

Referencias:

Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. Lombardi V et al. Science - October 8 2009 [Abstract](#) (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/117905>)

A new virus for old diseases? Coffin JM and Stoye JP. Science October 8 2009 326; p215 [Abstract](#) (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1181349>)

*Estos documentos también están disponibles en [WPI website](#).
<http://www.meassociation.org.uk/www.wpinstitute.org>*

Desde entonces hubo mucho interés para el hallazgo. En unos cuantos países donde se reconoce el SFC hay investigadores intentando replicar los resultados en otros grupos de pacientes. Posiblemente salga pronto una publicación en el Reino Unido.

El 10 de Noviembre, unos 70 científicos, incluyendo un representante del Reino Unido, se reunieron en la clínica Cleveland en América para discutir los hallazgos. Fue una reunión cerrada – por esto no hay resumen de ella.

En el Reino Unido, la Mesa de Trabajo del Consejo de Expertos de Investigaciones Médicas en el SFC ("Medical Research Council's Expert Group Workshop on ME/CFS") discutieron el hallazgo del XMRV el 19-20 Noviembre. Había presentes cuatro investigadores que están implicados de manera activa en las investigaciones del XMRV en el Reino Unido, incluyendo uno que participó en la reunión en América. Hay notas breves de esta reunión cerrada en la web de la MEA, sección noticias. Pronto se colgarán un resumen y diapositivas en la sección EM/SFC de la web: http://www.mrc.ac.uk/Ourresearch/ResearchFocus/CFSME/index.htm#P18_1021

El Grupo Parlamentario del SFC "All Party Parliamentary Group (APPG) on ME") discutirá el XMRV cuando se reúne el 2 de Diciembre en la House of

Commons. Estará presente el Ministerio de Sanidad ("Minister of State for Health Services at the DoH"), sr. Mike O'Brien MP. Esta reunión estará abierta al público.

XMRV Y EL CÁNCER DE PROSTATA

También se había encontrado el XMRV en un estudio americano en hombres con una forma agresiva de cáncer de próstata. Esto fue en parte porque se efectuó el estudio sobre SFC. Sin embargo, el estudio más reciente sobre el XMRV en cáncer de próstata en Alemania no encontró ningún vínculo y sugirió que una posible razón podía ser una incidencia geográficamente restringida de la infección por XMRV o que en diferentes partes del mundo haya diferentes cepas del XMRV. Las explicaciones adicionales implican la diferencia en la metodología y el tipo de pruebas de laboratorio que se han empleado en ambos estudios. El preciso papel del XMRV en el cáncer de próstata sigue incierto – como para el SFC.

Referencia:

Lack of evidence for xenotropic murine leukaemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. Retrovirology 2009, 6:92. Disponible online: (<http://www.retrovirology.com/content/6/1/92>)

LA POSICIÓN DE LA MEA SOBRE EL XMRV

Se trata de hallazgos potencialmente muy importantes que podrían ayudar para diagnosticar y manejar el SFC. Felicitamos a todos los implicados en la decisión para hacer este estudio.

Hay, sin embargo, que responder unas cuantas preguntas difíciles antes de que se pueda concluir que el XMRV juega un papel significativo en la causa, transmisión, valoración clínica o el manejo del SFC.

Esta investigación ha demostrado una correlación entre el SFC y el XMRV – no que es la infección causativa.

Hay que hacer mucho más trabajo de epidemiología y de laboratorio para responder a los puntos esenciales que se indican a continuación.

Hay que hacer estudios mucho más grandes con personas con SFC bien definido en diferentes países. Este trabajo debe incluir personas en diferentes fases de la enfermedad (para ver si el XMRV está presente en los mismos porcentajes en los casos tempranos y en los tardíos) y en todos los grados de severidad. Es vital que se investigue en diferentes países en vista de los hallazgos geográficos conflictivos relativos al XMRV en el cáncer de próstata.

Diferentes laboratorios internacionales, con sólida experiencia en el manejo de la investigación retroviral tienen que probar la evidencia del XMRV.

Un comité científico tiene que acordar una batería de tests debidamente validados para el XMRV, que pueden utilizarse de manera consistente en futuros estudios.

- Hay que hacer una valoración de cuál es la correlación, si la hay, entre la

presencia del XMRV y (a) la severidad sintomática, (b) un claro comienzo infeccioso con una infección conocida, (c) anomalías del sistema inmune, en particular anomalías CD4, y (d) varios otros factores implicados en los subgrupos de personas bajo el paraguas del SFC.

- Los investigadores tienen que establecer la prevalencia del XMRV en otras enfermedades crónicas, especialmente aquellas como el autismo, la esclerosis múltiple y el linfoma donde infecciones virales han sido implicadas como factor causativo.
- Las investigaciones tienen que abordar si este virus está actuando como marcador benigno de enfermedad o disfunción inmune, si es un 'virus pasajero', o si tiene un papel en el verdadero proceso de la enfermedad y en el desarrollo de los síntomas.
- Las investigaciones tienen que estudiar si en las personas el XMRV actúa como factor de predisposición en el desarrollo del SFC (posiblemente cuando aparece otro desencadenante infeccioso) y/o el cáncer de próstata - más que estar implicado en el verdadero proceso patológico.
- Necesitamos saber cuál es el efecto, si lo tiene, del XMRV en las personas sanas portadoras después de un tiempo.
- En cuanto sepamos más sobre el XMRV, habrá que considerar un tratamiento con medicamentos antiretrovirales, y en ese caso desarrollar un medicamento antiviral apropiado o una combinación de antivirales.
- Estudios con modelos animales pueden ayudarnos a incrementar nuestro conocimiento de la manera en que este virus puede infectar las células y posiblemente causar una enfermedad humana.

TESTS PARA EL XMRV EN EL REINO UNIDO Y EN LOS EEUU

Hasta que se pueda replicar adecuadamente estos hallazgos de la investigación y tengamos las respuestas a algunas de las preguntas arriba mencionadas, no tiene sentido que pida a su médico que le haga un test para el XMRV. Es porque actualmente el NHS no tiene actualmente las facilidades para hacerlo y los procedimientos para testar el XMRV solamente se utilizan de momento en un entorno investigacional. Pero si resulta que hay una consistente y fuerte asociación con el SFC, entonces casi seguro que el NHS tendrá que conseguir disponer de pruebas para el XMRV.

No sabemos de ningún laboratorio patológico privado en el Reino Unido que sea capaz de hacer un test para el XMRV o que tenga intención de ofrecerlo.

Las personas tienen que considerar cuidadosamente si vale la pena gastarse varios cientos de euros en pruebas individuales por la presencia del XMRV en la situación actual. Esto porque el XMRV todavía no ha sido establecido, ni como marcador diagnóstico, ni como virus que causa enfermedad, ni como algo que hace necesario el tratamiento con medicamentos antivirales.

Dr Vincent Lombardi, investigador autor principal del documento en Science es Director de Operaciones para las pruebas del XMRV en Viral Immune Pathology Diagnostics (VIPDx) - un laboratorio comercial en los EEUU (<http://www.vipdx.com/>) Esta empresa ofrece tests para el XMRV, pero no están disponibles para personas que residen fuera de los EEUU.

Detalles de contacto para cualquiera en Europa que quisiera comprar un test para el XMRV en: (<http://www.xmrvtesting.co.uk/>).

TRANSMISIÓN VIRAL

Algunas personas con SFC están muy preocupadas respecto la posibilidad de la transmisión del XMRV por los fluidos corporales (ie sangre, saliva, semen). Pero, hasta que sepamos más lo que hace este virus en el cuerpo, sería prematuro llegar a conclusiones firmes y recomendar todo tipo de restricciones para la vida diaria.

Si este virus se comportaría como un 'virus del SFC' tal como se comporta el VIH, otro retrovirus que causa y transmite la infección por VIH y a menudo lleva al SIDA, habría una significativa cantidad de parejas sexuales de personas con SFC que desarrollaría SFC. Y esto claramente no es el caso.

Una manera simple para obtener algunas claves tempranas sobre la transmisión viral del XMRV sería testar por la presencia del virus en las parejas sanas y los hijos de las personas con la infección y comparar los hallazgos con un grupo control de personas que no tienen este vínculo.

PRESENCIA DEL XMRV EN LA POBLACIÓN SANA

En el caso de que el virus también estuviera presente en hasta el 4% de la población normal y sana aquí en el reino Unido (ie alrededor de 2.4 millones, o diez veces la cantidad de personas que tienen SFC), como parece ser el caso en los EEUU, y si juega un papel significativo en enfermedades como el SFC y el cáncer de próstata, entonces habría implicaciones generalizadas y muy serias para la salud pública, la donación de sangre etc. Esto también incluiría vacunación contra el virus y tratamiento para las personas que son XMRV positivas.

Estas son decisiones complejas que solamente se podrán tomar dependiendo de los resultados de las investigaciones futuras. Y esto precisará mucho tiempo.

DONACIÓN DE SANGRE Y XMRV

En relación con la donación de sangre en el Reino Unido, el consejo actual es que las personas con SFC que tienen síntomas o están siguiendo tratamientos, no deben donar sangre. Sería sensato a corto plazo, hasta que sepamos más sobre la transmisión y la patogenicidad del XMRV, considerar extender esta restricción a las personas que se han recuperado del SFC. Parece extraño que muchos países no hayan seguido el ejemplo del Reino Unido respecto la donación y el SFC.

La MEA ha escrito a Sir Liam Donaldson, Chief Medical Officer del Departamento de Sanidad, respecto la posibilidad de que el XMRV sea transmitido vía productos de la sangre humana y las implicaciones que tiene para la donación de sangre. Una copia de esta carta está disponible en:

(http://www.meassociation.org.uk/index.php?option=com_content&view=article&id=1059%3Axmrv-and-mecfs-the-mea-writes-to-the-chief-medical-officer&Itemid=219)

La respuesta del CMO, que destaca que han sido contactado varios expertos y se está buscando consejos está en:

(http://www.meassociation.org.uk/index.php?option=com_content&view=article&id=1073:xmrv-comments-from-the-chief-medical-officer-on-blood-donation-and-blood-transfusion-services&catid=30:news&Itemid=161)

La CFIDS Association of America ha elaborado una guía en colaboración con el

National Cancer Institute respecto la donación de sangre en los EEUU. Esta guía se puede leer aquí en la web de la CFIDS:

(http://www.meassociation.org.uk/index.php?option=com_content&view=article&id=1073:xmrv-comments-from-the-chief-medical-officer-on-blood-donation-and-blood-transfusion-services&catid=30:news&Itemid=161)

¿QUÉ PODEMOS APRENDER SOBRE EL PAPEL DE LA INFECCIÓN DE LOS ESTALLIDOS DEL SFC?

Hay que denotar que, al contrario de la infección retroviral del VIH, el SFC es una enfermedad que ocurre tanto esporádicamente, como en estallidos geográficamente muy localizados y agudos, a menudo en comunidades cerradas como escuelas y hospitales, donde no hay evidencia obvia de transmisión de fluidos corporales. Este hecho obviamente cuestionaría el papel del XMRV como infección precipitante del comienzo de esta enfermedad.

En el estallido central en el Royal Free Hospital de EM en 1955, bastante más del 4% de una población previamente sana de doctores y enfermeras contrajo una infección desconocida casi al mismo tiempo (el hospital tuvo que cerrar por falta de personal). Este hecho cuestionaría el papel del XMRV como factor predisponente clave si solamente ocurre en el 4% de la población.

TRATAMIENTO DEL XMRV: MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES Y VACUNA

Hasta que sepamos más sobre el posible papel del XMRV en el SFC, no tiene sentido pedirle a su médico por un tratamiento con antivirales. Si resulta que el virus juega un papel en la causa o del mantenimiento del SFC, habrá que investigar un tratamiento antiviral. Pero esto antes implicaría pruebas clínicas para comprobar posibles tratamientos medicamentosos por su seguridad y eficacia – un proceso que normalmente precisa una considerable cantidad de tiempo y dinero.

El protocolo "2007 NICE Guideline" para el SFC pone específicamente que os médicos en el Reino Unido no deben emplear antivirales para tratar el SFC. No es probable que esta postura dogmática cambie sin clara evidencia del beneficio en pruebas clínicas aleatorias de buena calidad. A finales del 2010 se revisará el protocolo NICE.

También ha surgido la vacunación contra el XMRV como posibilidad.

PAPEL DEL FONDO MEA RAMSAY PARA INVESTIGACIONES

La ME Association estaría orgullosa de progresar en investigaciones del XMRV de buena calidad aquí en el Reino Unido si puede ayudar de cualquier manera dentro de sus posibilidades. Ya hemos contactado con unos cuantos virólogos y retrovirólogos que están implicados en la investigación de este virus aquí en el Reino Unido y están orgullosos de seguir con este trabajo. En caso de que recibamos una propuesta investigacional de buena calidad, el Ramsay Research Fund (RRF) podría estar disponible muy rápidamente – preferiblemente en el Reino Unido. No obstante, hasta ahora nuestros contactos y discusiones con investigadores del Reino Unido indican que el fondo a corto plazo no es un problema inmediato y los planes iniciales pueden probablemente ser cubiertos con

los fondos existentes.

Desde la publicación de los resultados es aparente que unos cuantos grupos de investigación internacionales fuera de los EEUU y del Reino Unido también tienen la intención de intentar confirmar o rechazar los hallazgos. La MEA ha sido contactado en relación con dos tales grupos. Esto es obviamente una buena noticia y debería ayudar a clarificar algunas de las incertidumbres inmediatas.

Si terminamos en una posición donde diferentes grupos de investigadores están obteniendo hallazgos en conflicto respecto la prevalencia del virus, sería útil to swap muestras entre los grupos para ver si diferentes laboratorios vienen con los mismos resultados.

PAPEL DE ME RESEARCH DEL REINO UNIDO (MERUK) Y DE ME TRUST EN IRLANDA

MERUK Y el Irish ME Trust acaban de anunciar que proporcionarán patrocinio conjunto para un estudio de replicación que se hará en Suecia. Este trabajo será efectuado por Profesor Blomberg, Jefe del Grupo de Investigaciones de Virología Clínica, Universidad de Uppsala y Profesor Gottfries, del Hospital Universitario Sahlgrenska en MoIndal. Los investigadores comprobarán de manera retrospectiva las muestras almacenadas previamente de 3 grupos de pacientes (20 con SFC Fukuda definida; 20 fibromialgia; 20 colon irritable) y 20 controles. Coprobarán además de manera prospectiva las muestras de 120 pacientes con SFC definido según los criterios clínicos de Fukuda 1994 y Canadá 2003. Se esperan los resultados en la Primavera/Verano del 2010. Más información sobre este estudio en la web de [MERUK](http://www.mereresearch.org.uk/research/projects/xmrsvsweden.html). <http://www.mereresearch.org.uk/research/projects/xmrsvsweden.html>

SELECCIONAR PERSONAS PARA FUTUROS ESTUDIOS INVESTIGACIONALES

Hace falta claramente una necesidad inmediata de acuerdos y cooperaciones internacionales respecto los criterios de las investigaciones que se utilizan para seleccionar pacientes con SFC bien caracterizados para investigaciones futuras sobre el XMRV. De la otra manera podríamos terminar en primavera/verano del 2010 con una colección de resultados conflictivos sobre la prevalencia porque diferentes grupos de investigaciones internacionales han utilizado diferentes criterios de selección de pacientes.

En la situación presente, muchos grupos de investigación son reluctant o no quieren utilizar los criterios canadienses. Esto es porque estos son esencialmente criterios clínicos y en los ojos de muchos investigadores no han sido validados para su uso en estudios de investigación como criterios que están solos. También está el problema que la mayoría de grupos de investigación no tienen acceso fácil a las muestras almacenadas de sangre de pacientes con SFC que cumplen los criterios canadienses.

Por esto, la mejor manera de seguir puede ser que todos de pongan de acuerdo de utilizar o bien el SFC Fukuda-definido - que obviamente ayudará para definir qué subgrupos de pacientes son XMRV-positivos debajo de este paraguas de SFC - o, si posible, de utilizar pacientes que cumplen ambos criterios para el SFC, los de Fukuda y los clínicos canadienses. Vale la pena denotar que una significativa

proporción de personas con una EM como descrita por Ramsay no cumplirán los criterios para SFC de Fukuda – y por esto es probable que son excluidas de la investigación actual.

No creemos que es sensato extender los criterios en los estudios a los de la definición 'empírica' del 2005 para el SFC con fines de selección de pacientes porque esto conllevará grupos de pacientes aún más diversos con fatiga crónica. Esta observación también fue hecha por la Dra. Nancy Klimas en la reunión del CFSAC de octubre en Washington.

En caso de hacer una cuidadosa selección de los pacientes con SFC, los controles sanos y enfermos, podríamos ser capaces de llegar a algunas conclusiones sensatas sobre qué personas entren en el amplio espectro clínico de la presentación clínica del SFC que tienen el XMRV y quienes no.

Aparte de utilizar muestras almacenadas, la investigación también tiene que implicar casos clínicos nuevos, y también otras enfermedades (particularmente enfermedades inflamatorias con activación inmune) y controles sanos debidamente adaptados.

HECHOS CLAVE SOBRE LA INVESTIGACIÓN RESPECTO AL XMRV

- Un grupo Americano del [Whittemore Peterson Institute](#), en colaboración con el National Cancer Institute y la Cleveland Clinic, han reportado haber encontrado evidencia de un retrovirus humano conocido como XMRV en las muestras de sangre tomadas de personas con SFC.
- Utilizando células mononucleares de sangre periférica, se encontró el ADN (material genético viral) del virus en 67% de los pacientes (68/101) en comparación con solo 3.7% en los controles sanos (8/218).
- Se mostró que el virus XMRV crece e cultivos de células en el laboratorio.
- Posteriores estudios han encontrado que el 95% de las personas con SFC tienen anticuerpos contra el virus – indicando una respuesta inmune a una infección reciente o pasada.
- Se reunieron muestras de sangre de personas con lo SFC, según el documento, que viven e diferentes partes de los EEUU y también de controles sanos. En la web del WPI se puede encontrar más información sobre los pacientes (que cumplen los criterios de investigación de Fukuda y los clínicos canadienses) y la cohorte control.
- La Dra. Suzanne Vernon ha preparado un resumen más detallado, pero fácil de comprender del documento de la investigación de XMRV para la CFIDS Association of America. Se puede leer aquí: (<http://www.meassociation.org.uk/www.cfids.org/cfidslink/2009/110402.asp>) También vale la pena leer la nota de prensa producida por el National Cancer Institute.
- El documento en Science no proporciona ninguna información detallada sobre el grupo de pacientes (ie edad, género, características de la enfermedad), ni sobre el grupo control`. Sin embargo, un informe sobre la investigación publicado en el The Wall Street Journal declara que 20/101 de las personas en el grupo con SFC también tenía un linfoma, un tipo de cáncer que afecta los nódulos linfáticos. Por esto han surgido preguntas respecto la inclusión de estos pacientes en el grupo con SFC, y también sobre quienes están en el grupo control y cómo se seleccionaron estos pacientes. Vean el comentario del Profesor Andrew Lloyd publicado en la web de la [ME/CFS Society of NSW, Australia](#).

(<http://www.meassociation.org.uk/www.me-cfs.org.au/node/448>) Ahora el WPI ha declarado en una respuesta web que ninguno de los resultados en el documento de Science se refiere a personas con SFC plus linfoma.

HECHOS CLAVE SOBRE LOS RETROVIRUS

- El Retrovirus infecta a un amplio rango de especies animales.
- Los retrovirus humanos consisten en VIH (causa SIDA) , HTLV-1 (causa leucemia de células-T y linfomas) y HTLV-2 (a menudo asintomático y todavía no claramente vinculado con enfermedades específicas).
- Fueron descubiertos en los años 1980 cuando se consiguió cultivar células-T in vitro.
- Infectan a linfocitos que llevan CD4 – un tipo especial de célula del sistema inmune que derivada de la glándula del timo.
- También se encontraron retrovirus endógenos (ERVs) en humanos y usualmente no causan enfermedades. Los retrovirus defectuosos que se integran en el genoma del huésped son pasados de una a otra generación. Alrededor del 8% de la genoma humana está hecha de secuencias retrovirales endógenas.
- Los retrovirus son virus empaquetados, con un genoma ARN. El nombre retrovirus está derivado del hecho que las partículas del virus contienen una polimerasa ARN-dependiente ADN polimerasa – transcriptasa reversa. Esta enzima convierte la genoma del ARN en ADN, que luego se integra en el ADN cromosomal del huésped. La enzima transcriptasa inversa es muy propensa a errores, y la variación genética rápida por lo tanto, es una característica de este grupo de virus.

HECHOS CLAVE SOOBRE EL XMRV: virus relacionado con el virus de la leucemia xenotrópicos en murina

- El XMRV es un gammaretrovirus que fue descrito por primera vez en 2006 en un grupo de hombres que tenían cáncer de próstata.
- También puede estar vinculado a otras enfermedades, incluyendo la FM.
- El XMRV está relacionado de cerca con un grupo de retrovirus que puede infectar ratones.
- Xenotrópico significa que el virus viene de ratones, pero los ratones ahora estén inmunes a sus efectos.
- Los humanos probablemente adquirieron el virus de los ratones hace muchos años – sigue incierto cuando ocurrió precisamente el cruce.
- Se piensa que este tipo de virus se transmite vía los fluidos corporales, como la sangre, el semen y la leche materna. Se piensa que no se transmite vía el aire – como el virus de la gripe. Pero la ruta de transmisión sigue incierta.
- Actualmente los tests para la evidencia del virus XMRV en la sangre está solamente disponible en unos pocos laboratorios especializados en el Reino Unido.
- Demostrar un vínculo entre un retrovirus y el SFC, en si, no resuelve el debate físico vs psicológico. Las investigaciones han demostrado vínculos entre retrovirus y enfermedades tan diversas como las autoinmunes (que podrían ser relevantes para el SFC), las de inmunodeficiencia, esclerosis múltiple, tumores, anemias e incluso enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia.

CONCLUSIONES

La conclusión de esta investigación interesante es que en la actualidad plantea más preguntas que respuestas.

- ¿Hace la presencia del XMRV en personas sanas que tengan más probabilidad de desarrollar DSFC cuando aparece otra infección?
- ¿Puede causar el XMRV el SFC en algunos casos?
- ¿Se vuelve el XMRV activo como resultado de desarrollar el SFC?
- ¿O es el XMRV simplemente un espectador inocente sin papel causativo en la enfermedad?
- ¿Habría que tratar el XMRV?

Cuando tengamos las respuestas exactas a al menos alguna de estas preguntas, podremos avanzar, si necesario con pruebas rutinarias y estudios de tratamiento antiviral.

Dr Charles Shepherd - Hon Medical Adviser, ME Association - Resumen 4 – 28 Noviembre 2009

Fuente: http://www.meassociation.org.uk/index.php?option=com_content&view=article&id=1087:xmrp-and-mecfs-what-do-we-know-so-far-and-what-dont-we-know-version-4&catid=30:news&Itemid=161

PLATAFORMA NACIONAL FM, SFC, SQM - MADRID