

Síndrome de Fatiga Crónica: inflamación, función inmune e interacciones neuroendocrinas

Chronic Fatigue Syndrome: Inflammation, Immune Function, and Neuroendocrine Interactions
Nancy G. Klimas, MD, and Anne O'Brien Koneru, MSN

Corresponding author: Nancy G. Klimas, MD - - University of Miami Miller School of Medicine, 1201 NW 16th Street, VA Medical Center, 200 BMRC, 6th Floor, Miami, FL 33125, USA. E-mail: nancy.klimas@va.gov - **Current Rheumatology Reports** 2007, **9**:482-487 Current Medicine Group LLC ISSN 1523-3774 Copyright © 2007 by Current Medicine Group LLC

Esta traducción fue sugerida por dr Ferran J, García- Fructuoso - reumatólogo especializado en FM - SFC - SQM en Barcelona, España fue hecha por Cathy van Riel, afectada, con el mero hecho de divulgar la información sobre dichas patologías. Enero 2.008

El año pasado han avanzado considerablemente las investigaciones respecto la causa subyacente al síndrome de fatiga crónica. Los datos de micro-enayos genéticos han llevado a una mejor comprensión de la patogénesis. Las investigaciones recientes han evaluado firmas genéticas, descrito subgrupos biológicos y sugerido potenciales dianas de tratamiento.

Los estudios de infecciones virales agudas encontraron que la severidad de la infección inicial era el mejor predictor simple de la fatiga persistente. Los estudios genómicos han mostrado que los casos persistentes expresan genes específicos del virus Epstein Barr y demuestran anomalías de la función mitocondrial.

Mediante la evaluación cuantitativa de las perforinas y granzimas intracelulares, los estudios de la disfunción inmune han extendido observaciones de la disfunción citotóxica de las células natural killer de las células-T citotóxicas. Otras investigaciones se han concentrado en un subgrupo de pacientes con infección viral reactivada. Estos avances deberían resultar en dianas terapéuticas que impactan en la función inmune, la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y la reactivación viral persistente.

Introducción

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es una enfermedad caracterizada por una fatiga inexplicada de 6 meses o más de duración. La condición no se alivia con descanso y es acompañada por al menos 4 de los 8 síntomas que definen el caso, incluyendo dolor de garganta, linfadenopatía sensible, deterioro de la memoria o de la concentración, mialgias, artralgias, sueño no reparador, malestar post-esfuerzo y dolores de cabeza [1]. El SFC se diagnostica mediante la exclusión de todas las otras condiciones que podrían causar similares síntomas. El estudio y manejo clínico del SFC es complicado porque faltan biomarcadores aceptados o signos patogénicos para la enfermedad.

El SFC se caracteriza por una patogénesis multifactorial. Hay factores endocrinos, neuroendocrinos, psicosociales e inmunológicos que median en la respuesta fisiológica del SFC y en el curso de la enfermedad. Aunque todavía hay que desarrollar un consenso respecto a la patofisiología y la etiología del SFC, hay gran cantidad de investigaciones que apoyan un vínculo entre la disregulación inmune y el SFC.

Hay unos cuantos síntomas del SFC vinculados con procesos inflamatorios (p.ej. linfadenopatía, dolor de garganta, mialgias, artralgias) que han llevado a muchos investigadores a postular que una disfunción inmune es la causa de la enfermedad.

Se ha encontrado que el SFC está asociado con el incremento de la activación inmune y del nivel de citocinas inflamatorias, y que hay subgrupos que demuestran una reactivación viral y una disminución de la citotoxicidad, alteraciones en la función linfocitaria, activación y distribuciones en subgrupos [2,3,4,5••]. Además de esto, nuestra mayor comprensión de la genómica del SFC ha reforzado la evidencia que la enfermedad tiene su raíz en una patogénesis biológica que implica una disfunción celular e interacciones entre la respuesta fisiológica al estrés y la inflamación. El

progreso de las investigaciones genéticas ha proporcionado nuevos caminos para el futuro estudio de las terapias de inmunomodulación.

Activación inmune

Durante mucho tiempo se ha pensado que la crónica activación inmune era un componente del SFC. En los pacientes con SFC los linfocitos-T parecen estar crónicamente activados. En los pacientes con SFC las células CD8 demuestran típicamente un incremento de los marcadores de activación (CD38, HLA-DR) y una reducción de las células supresoras CD8.

El nivel de CD26, ectoenzima conocida por incrementar la activación celular, también está elevado en los pacientes con SFC. La CD26 es asociada con la deaminasa adenosine en las células-T y juega un papel crítico en la respuesta inmune. También se ve de forma habitual una expresión anormal en las enfermedades autoinmunes, las enfermedades relacionadas con el VIH y en el cáncer. En comparación con controles, los pacientes también muestran un nivel significativamente más alto de linfocitos CD26+ [4•].

La homeostasis entre la respuesta inmune célula-mediada o ayudante T-1 (Th) y la respuesta humoral o inmune Th2 se ve interrumpida en el SFC. La Th1 funciona primariamente mediante la destrucción de las células humanas infectadas, mientras que la Th2 funciona mediante la producción de anticuerpos. El incremento de producción de anticuerpos contribuye a elevaciones en los complejos inmunes, el nivel incrementado de la producción de anticuerpos antinucleares, y el aumento de la prevalencia de alergias entre los pacientes con SFC [4•]. Algunos investigadores han postulado que, si las infecciones pueden llevar a un cambio aberrante hacia una respuesta incesante y dominante Th2, entonces puede ser que las vacunas causen la misma reacción, ya que las inmunizaciones están diseñadas para inducir una inmunidad persistente a los antígenos.

Aunque se necesitan más investigaciones, un estudio reciente proporciona evidencia que las vacunas no llevan a los síntomas del SFC [6].

Defectos inmunes funcionales

Ácidos grasos esenciales, el nivel del zinc, células-T e inflamación

En una serie de artículos por Maes et al. [7–9] el nivel celular de varios minerales y ácidos grasos estaban correlacionados con la disfunción inmune. Maes et al. [7] documentaron un nivel significativamente más bajo de zinc en el suero de pacientes con SFC en comparación con los controles y encontraron evidencia que el bajo nivel de zinc en el suero estaba relacionado con el incremento de signos de inflamación y defectos en las tempranas vías de activación de células-T. Los resultados de este estudio mostraron una negativa correlación entre el zinc en suero, la severidad de los síntomas del SFC y la experiencia subjetiva de la infección. También se encontró que el zinc en el suero estaba negativamente correlacionado con el incremento de la fracción de la proteína α_2 . El nivel de zinc en suero mostró una positiva correlación con la disminución de la expresión de un marcador de activación de las células-T (CD69) sobre las células-T CD3 y CD8. El zinc es un potente antioxidante, y el disminuido nivel en el SFC apoya los hallazgos que la enfermedad está acompañada de un incremento del estrés oxidativo [7].

El mismo grupo también documentó una significativa relación positiva entre la disminución del nivel de zinc en suero, el ratio omega 3/omega 6 y la disminución de la expresión mitogénica-estimulada CD69 sobre las células-T CD3+, CD3+CD4+, y CD3+CD8+ indicando una anormal activación temprana de las células-T. Los ratios del omega 3/omega 6 y del ácido eicosapentaenoico/aracídónico estaban significativamente reducidos en los pacientes con SFC, con un aumento significativo del nivel proporcionado del omega 6.

La bajada del nivel de omega 3 o el aumento del nivel de omega 6 contribuyen a la inflamación y puede contribuir a los síntomas del SFC [8].

Más tarde y en otro estudio, el grupo Maes [9] encontró una respuesta inmune relacionada con la inmunoglobulina (Ig)M en pacientes con SFC, dirigida contra los interrumpidos componentes lípidos de la membrana, co-productos de los elementos lípidos de la membrana, co-productos de la peroxidación lípida, cisteína S-farnesil-L y del óxido nítrico – aminoácidos modificados. Normalmente estos neoepitopos pasan desapercibidos por el sistema inmune pero, después de

sufrir daño oxidativo y nitrosativo, parecen volverse inmunogénicos. Este estudio encontró una significativa correlación positiva entre el nivel de la IgM en suero dirigida a los ácidos grasos, y la severidad de la enfermedad [9].

El papel de la biosíntesis de los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga (PUFA por sus siglas en inglés) en la patofisiología del SFC es una importante área para las investigaciones. Hay gran cantidad de evidencias que vinculan el SFC con una persistente infección viral. Hay evidencia adicional que sugiere que tales infecciones pueden jugar un papel en la afectación adversa de la estructura de la membrana celular y en el funcionamiento y la producción de los eicosanoides porque afectan la biosíntesis de los PUFAs. En vista de este hallazgo, el tratamiento con PUFAs de cadena larga puede ser una área futura prometedora [10].

Estrógenos y la modulación inmune

Grans et al. [11•] mostró un nivel reducido del receptor de estrógeno B mRNA en una cohorte de pacientes con SFC. El estrógeno es una importante hormona esteroide que juega un papel crítico en varios procesos, incluyendo el desarrollo sexual y el ciclo reproductor. Se estima que el ratio de prevalencia del SFC es 2 a 4 veces más alto en las mujeres. Hay unas cuantas enfermedades autoinmunes - incluyendo la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple - que también afectan de manera desproporcionada a las mujeres y de las que se piensa tienen una patogénesis relacionada con las hormonas. El estrógeno es un potencial inmunomodulador que funciona atándose a los dos receptores de estrógeno, ER α y ER β . Estos dos receptores tienen un papel único y se solapan. En una muestra de un estudio de 30 pacientes con SFC, Grans et al. [11•] encontró un nivel más bajo de ER β cx mRNA en los pacientes que llevaban menos tiempo enfermos. Debido al pequeño tamaño de la muestra del estudio, se debería considerar estos resultados como preliminares. No obstante, el papel del nivel de la proteína ER β wt y los efectos celulares son candidatos interesantes para futuros estudios.

Citokinas inflamatorias

El funcionamiento sub-óptimo del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en el SFC [12,13] está bien documentado. El hipo-funcionamiento del eje HPA podría llevar a una exagerada respuesta al estrés y una subsiguiente y excesiva liberación de citokinas proinflamatorias. El estrés de larga duración incrementa el nivel de glucocorticoides y catecolaminas lo que, con el tiempo, suprime la función inmune.

Un estudio reciente investigó los potenciales cambios inmunológicos en niñas adolescentes severamente fatigadas con síntomas similares a pacientes con SFC y con una constelación sintomática de comportamiento de enfermedad [14]. Los cambios inmunológicos que se investigaron fueron el nivel de proliferación de los linfocitos T mediante la respuesta mitogénica estimulada directamente o mediante lipopolisacáridos (LPS), así como la producción de citokinas pro- y anti-inflamatorias.

Entre las 3 cohortes que se estudiaron (chicas adolescentes severamente fatigadas, pacientes con SFC y personas no-fatigadas), los participantes severamente fatigadas informaron de niveles más altos de depresión, ansiedad, fatiga, reducción de la calidad de sueño, síntomas somáticos y relacionados con el SFC. Se observaron además, variaciones estacionales en la distribución de los subgrupos de citokinas y leucocitos entre los individuos severamente fatigados. No se vieron diferencias inmunológicas entre los individuos no-fatigados y fatigados. No obstante, los pacientes con SFC mostraban un perfil inmune distinto si se comparaba con los individuos severamente fatigados y los no-fatigados. Estos pacientes mostraban un incremento de citokinas anti-inflamatorias (interleukina [IL]-10, disminuido ratio interferón (IFN)- γ /IL-10) y reducciones de las citokinas pro-inflamatorias (IL-6, tumor necrosis factor- α).

Reactivación viral

Algunos de los datos más robustos que exploran el vínculo entre la desregulación inmune y el SFC fueron conseguidos gracias a la investigación de los estados post-infección. Desde que se describió por primera vez la enfermedad, los investigadores se interesaron en el papel potencial de los virus

reactivados, especialmente después del descubrimiento del virus humano del herpes (HHV)-6 en la muestra de sangre de un paciente con SFC [15]. A menudo el SFC tiene un comienzo agudo postviral, y dos estudios longitudinales observaron fatiga crónica post-infección después de una infección con el virus Epstein-Barr (EBV) [5••,16].

En un estudio reciente, Hickie et al. [5••] demostraron que el SFC es una secuela bastante habitual de varios tipos de infecciones virales y no-virales, incluyendo EBV, fiebre Q y el virus Ross River. Los investigadores condujeron un estudio prospectivo observacional en una ciudad rural en Australia. Este estudio confirmó la presencia de un síndrome de fatiga post-infección vinculado con estas tres infecciones. Entre los 253 pacientes, el 12% experimentó una fatiga post-infección que estaba presente 6 meses después de la infección aguda. El mejor predictor para la fatiga prolongada era la severidad de la infección aguda. Los desordenes de ánimo premorbidos y otros potenciales riesgos psiquiátricos no era un riesgo predictivo para la fatiga prolongada. Este trabajo confirma hallazgos previos que dicen que la severidad de la enfermedad aguda, más que el patógeno infeccioso parecía ser el determinante crítico del síndrome de fatiga post-infección [16].

Chapenko et al. [17] encontraron recientemente una prevalencia significativamente más alta de infecciones persistentes/latentes con HHV-6 y con infecciones duales de HHV-6 y HHV-7 entre pacientes con SFC. El estudio comparó el nivel y las características de la infección viral con la reacción en cadena de polimerasas anidadas, análisis endonucleasa de restricción y la citometría de flujo en 17 pacientes con SFC, 12 pacientes con fatiga crónica inexplicada y 20 controles sanos. Los investigadores encontraron las infecciones activas de HHV-6 y las infecciones duales de HHV-6 y HHV-7 solamente en los pacientes con SFC, y estas infecciones estaban presentes en 40% de la gente investigada. Basado en estos hallazgos los investigadores concluyeron que el HHV-6 y el HHV-7 pueden estar implicados en la patogénesis del SFC y que la reactivación de ambos virus podría causar cambios en los linfocitos en la circulación y un estado de crónica activación inmune [17].

Petersen et al. [18•] publicaron recientemente cifras de la prevalencia para la fatiga post-infección con EBV. Su estudio encontró un vínculo inmediato entre la infección con EBV y la fatiga, pero también encontró que la duración media de la fatiga era de 8 semanas y que la mayoría de los pacientes se recuperó antes de 1 año. Solamente uno de los 10 pacientes estudiados tenía un historial adicional de fatiga. Basado en estos hallazgos los autores concluyeron que la fatiga aguda después de la infección con EBV y el SFC pueden compartir algunos factores de riesgo, pero lo más probable es que no comparten la misma etiología [18•].

Las infecciones enterovirales pueden causar infecciones respiratorias y gastrointestinales agudas con tropismos para el corazón, músculos y el sistema nervioso central. Los enterovirus han sido evaluados en varios estudios, con datos tempranos de Gow et al. [19] que inicialmente sugerían una infección muscular; no obstante el mismo grupo no consiguió encontrar un nivel más alto que los de los controles en estudios posteriores. Maes et al. [20] encontraron un nivel elevado en suero de IgA y IgM contra los LPS de enterobacterias gram-negativas en un grupo de pacientes con SFC, indicando un incremento de la permeabilidad intestinal y una respuesta inmune anti-LPS.

Los investigadores notaron que la barrera intestinal puede estar debilitada por unos factores de los que se ha comprobado que desencadenan el SFC, como estrés psicológico, ejercicio extenuante, alergias, cirugía y trauma. Estos mismos factores pueden inducir inflamación, activación inmune y estrés oxidativo. Entonces la inflamación puede incrementar la permeabilidad de la barrera gastrointestinal, y sugirieron que esto puede llevar a la autoinmunidad o el incremento de la inflamación en pacientes con un síndrome de fatiga existente. Basado en estos hallazgos, los autores sugirieron que los pacientes con SFC y otras formas de fatiga crónica deberían ser valorados por la presencia de un incremento de la permeabilidad intestinal mediante la medición de IgA/IgM contra los LPS de bacterias gram-negativas. Los autores también recomiendan el uso de ciertos antioxidantes para tratar a pacientes con un incremento de la permeabilidad intestinal [20].

Un reciente estudio evaluó la presencia de infecciones crónicas con enterovirus en pacientes con SFC que experimentan quejas gastrointestinales crónicas [21••]. El estudio tomó especímenes de biopsias estomacales de 165 pacientes con SFC; 82% de los pacientes con SFC testaron positivos por la presencia de la proteína capsida viral 1 dentro de las células parietales en comparación con

solamente el 20% de los controles. Además, se detectaron también ARN de enterovirus y virus no-citopáticos en una sub-muestra de los sujetos testados. Basado en estos resultados, los investigadores concluyeron que un subgrupo significativo de pacientes con SFC puede tener una infección enteroviral crónica, no-citolítica, potencialmente diseminada que podía ser diagnosticada con una biopsia estomacal. Los investigadores notaron el tropismo con el cerebro y los músculos y sugirieron que la neuro-inflamación que se ve en los estudios con neuroimágenes de un subgrupo de pacientes con SFC puede resultar de una infección enteroviral.

Genómica y Proteómica

Los datos de micro-ensayo de expresión genética se han vuelto una herramienta altamente productiva para comprender mejor las investigaciones en el SFC. Un grupo de estudios investigacionales financiados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades ("Centers for Disease Control and Prevention") de los EE.UU. ha llevado a una serie de 14 artículos publicados en un ejemplar dedicado a ello de *Pharmacogenomics* en Abril del 2006. Estas publicaciones fueron el resultado del esfuerzo multidisciplinario de un cuadro internacional de 20 biólogos moleculares, epidemiólogos, matemáticos, ingenieros y otros científicos, que analizaron de manera independiente los datos genómicos, laboratorios y clínicos que se reunieron de 227 participantes en el estudio. Durante una estancia de 2 días en el hospital, los participantes en el estudio fueron sometidos a una comprensiva batería de tests que incluían medidas de la función cognitiva, la fisiología del sueño, la función del sistema nervioso autónomo y análisis sanguíneos de las secuencias y la expresión de más de 20.000 genes. Estaban disregulados los genes mitocondriales y regulatorios de los canales iónicos. Los datos de los micro-ensayos también mostraron una sobre-regulación de las vías de las citokinas pro-inflamatorias, y los análisis de subgrupos vincularon diferentes patronos de disregulación endocrina, inmune y metabólica que identificó nada menos que seis subgrupos de SFC. Aunque los investigadores no fueron capaces de identificar un definitivo marcador genético para el SFC, pudieron identificar 28 simples polimorfismos nucleótidos para predecir con una exactitud del 76% si un individuo tenía el SFC.

Estos investigadores también encontraron que los pacientes con SFC y los pacientes control demostraron diferentes niveles de expresión genética para los genes que afectan el eje HPA y el sistema nervioso simpático. Los genes que modulan la respuesta fisiológica a los mensajeros químicos, como las hormonas, liberados como parte de una respuesta al estrés normal, estaban alterados en el grupo con SFC. Estos datos de los ensayos genéticos y los simples polimorfismos nucleótidos son consistentes con los estudios de Jerjes et al. [22••] y con otros que han mostrado un aumento de la sensibilidad del eje HPA al feedback negativo en el SFC, como quedó demostrado mediante el uso del test de supresión de prednisolona. Diversos estudios han investigado las respuestas anormales al estrés en pacientes con SFC y el vínculo entre la disregulación de la función inmune y las anomalías en la actividad del eje HPA. Otro estudio que fue publicado este año por Rajeevan et al. [23] identificó variaciones en la secuencia del gen receptor de los glucocorticoides (*NR3C1*) en pacientes con SFC. NR3C1 es un efector clave del eje HPA.

Este estudio demostró que NR3C1 es un potencial mediador del SFC, y futuros estudios en las variaciones en esta área podrían aumentar nuestra comprensión de cómo se manifiesta el SFC [23]. Recientes estudios con tecnología de micro-ensayos han sugerido que los agentes infecciosos pueden desencadenar y perpetuar los síntomas del SFC. Un estudio por Vernon et al. [24••] encontró evidencia de disfunción mitocondrial en casos de fatiga post-infección causados por EBV. Los investigadores compararon sujetos con mononucleosis aguda que desarrollaron fatiga post-infección de una duración de más de 6 meses con sujetos comparables en HLA que se recuperaron antes de los 3 meses.

Los perfiles de expresión genética de los sujetos que mostraban una respuesta de fatiga post-infección que duraba más de 6 meses eran diferentes de las de los controles. Seis genes de los que se sabe están activados durante la infección con EBV se mostraban de manera diferencial en los casos de fatiga post-infección. Se sabe que unos cuantos de estos genes con expresión diferencial afectan las funciones mitocondriales, incluyendo el metabolismo de los ácidos grasos y el ciclo celular [24••].

Disregulación de la inmunología y el Tratamiento Modalidades

Muchos grupos han descrito la disregulación inmune dando evidencia de disfunción celular y de una crónica activación inmune descrita en artículos tempranos sobre el SFC [25,26]. Hay estudios sobre los mecanismos de disfunción inmune que intenta descubrir dianas para terapias inmune-basadas. Los estudios sobre las terapias que tienen como diana la respuesta inmune humoral y las cargas virales son áreas importantes de la investigación.

La disfunción en la célula natural killer y la célula-T citotóxicas: uso del interferón β

Las células natural killer son linfocitos versátiles que — en los individuos sanos — pueden destruir las células infectadas. Los pacientes con SFC tienen a menudo una reducción de la actividad citotóxica de las células natural killer [27,28,29•]. Maher et al. [4•] encontraron que las células natural killer de los pacientes con SFC tienen el nivel de la perforina anormalmente bajo, cuyas células natural killer se utilizan para penetrar las células infectadas e inyectar las granzimas citotóxicas.

La perforina juega un papel crítico en la vigilancia inmune y en la inmunomodulación; por esto, la disminución del nivel de perforina puede jugar un papel en la patogénesis del SFC. Este estudio fue el primero en examinar las células-T citotóxicas en el SFC. Los autores describen una disminución de la perforina y del contenido de granzimas de las células T citotóxicas, igual al que se ve en las células natural killer. Las implicaciones clínicas son consistentes con un sistema inmune que puede permitir una reactivación viral y también plantea una preocupación para la vigilancia tumoral.

Algunos investigadores han propuesto utilizar la actividad de las células natural killer ("natural killer cell activity = NKCA por sus siglas en inglés) como marcador para los subgrupos inmunológicos en el SFC. Siegel et al. [29•] encontraron que, en relación con los pacientes con SFC con una NKCA normal, los pacientes con un bajo nivel de NKCA informaron de más disfunción cognitiva, más deterioro diurno y menos vigor. Estos pacientes también puntuaban más bajo en las medidas objetivas de la función cognitiva en relación a los pacientes con un nivel normal de NKCA. Podrían parecer razonables las terapias inmunomoduladores que tienen como diana la función de las células natural killer y la célula-T citotóxica, utilizando el flujo funcional y cuantitativo para identificar el subgrupo apropiado [30•].

Kerr et al. [30•] postularon una teoría en este estilo. IFN- β , un tratamiento con licencia para la esclerosis múltiple, podría dar alguna esperanza para los pacientes con SFC. Hasta la fecha no hay pruebas que comprobaran la eficacia de la IFN- β en pacientes con SFC, pero el apoyo teórico para una prueba así es obligatorio. La patogénesis de la fatiga en la esclerosis múltiple es muy parecida a la del SFC y se piensa que está mediada por las citokinas. Se sabe que IFN- β regula las respuestas inmunes humorales y las respuestas a la infección viral. IFN- β incrementa la actividad de las células natural killer y la expresión de los antígenos de clase 1 de los leucocitos humanos, mientras bloquea la expresión de los antígenos de clase 2 de los leucocitos humanos. Además, puede inhibir selectivamente la expresión de varios genes que están implicados en los estudios genómicos de pacientes con SFC. Se están planeando estudios, basados en los datos de la expresión genética, para explorar el tratamiento del SFC con IFN- β . Se espera que comience una prueba clínica de IFN- β en la Universidad de St. George en Londres.

Tratamientos antivirales

En la reunión de 2007 de la "International Association of Chronic Fatigue Syndrome", los investigadores presentaron dos estudios en fase 1 de valganciclovir en pacientes con SFC con evidencia de infección con HHV-6 o EBV. Kogelnik et al. [31•] encontró evidencia de mejoría clínica en 20 de los 23 sujetos con comienzo agudo de SFC y altos títulos de anticuerpos contra EBV y/o HHV-6. Lerner et al. [32•] presentó datos de una prueba abierta en fase 1 que apoya la reactivación del EBV que afecta la función cardíaca en pacientes con SFC gravemente enfermos. El estudio que era un seguimiento de su estudio previamente publicado de 19 pacientes con SFC con anomalías de motilidad de la pared cardíaca, mostró una respuesta clínica favorable en la mayoría

de los 60 pacientes después de 6 meses de valganciclovir oral. Ambos investigadores avisaron que el medicamento tenía un riesgo significativo de supresión de la médula ósea y de toxicidad renal, y están en camino estudios de fase 2 con placebo control.

En un estudio abierto con ácido fólico, los autores informaron de una alta incidencia de una infección con EBV crónica reactivada, acompañada de inmunodeficiencia de las células-B en pacientes con SFC. Una significativa proporción de estos pacientes experimentó una marcada mejoría de sus síntomas después del tratamiento con ácido fólico [33].

Un estudio retrospectivo que media la respuesta de pacientes con SFC a la azitromicina encontró que 58 de los 99 participantes informó de una disminución de su severidad sintomática [34]. Los respondientes mejoraron hasta un máximo estimado del 80% de su nivel premórbido. Aquellos pacientes que respondieron al tratamiento tenían un nivel más bajo de la acetilcarnitina en plasma. Los investigadores teorizan que la eficacia de la azitromicina se podría atribuir al efecto modulador sobre las células gliales inmunes crónicamente preparadas en el cerebro o en el sistema inmune activado de los pacientes con SFC.

Conclusiones

La preponderancia de investigaciones disponibles confirma que la disregulación inmune es característica principal del SFC. Las nuevas investigaciones han aumentado más nuestro conocimiento de la genómica de la enfermedad y del papel de la infección viral y de su reactivación en la patogénesis. Los avances en el campo deberían resultar en terapias que tienen como diana el impacto en la función inmune, la regulación del eje HPA y la persistente reactivación viral en los pacientes con SFC. Futuros estudios que investigan estas importantes áreas pueden llevar a prometedores nuevos descubrimientos e opciones para tratar el SFC.

Reconocimiento: Los autores no tienen conflictos potenciales, ni económicos, ni otros.

Referencias y lectura recomendada: Papeles de interés particular, publicados recientemente, se destacan como: • importante •• de gran importancia

1. Fukada K, Straus S, Hickie I: **The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study.** *Ann Intern Med* 1994, **121**:953–959.
2. Landay A, Jessop C, Lennette E, Levy J: **Chronic fatigue syndrome: Clinical condition associated with immune activation.** *Lancet* 1991, **338**:707–712.
3. Plioplys A: **Differential diagnosis in medical assessment.** In *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*. Edited by Jason L, Fennel P, Taylor R. Hoboken: John Wiley and Sons; 2003:26–41.
4. • Maher KJ, Klimas NG, Fletcher MA: **Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin.** *Clin Exp Immunol* 2005, **142**:505–511. Primer estudio que ve los defectos citotóxicos en las células-T tan severos como los defectos en las células natural killer mediante ensayo con perforina intracelular.
5. •• Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al.: **Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral pathogens: Prospective cohort study.** *BMJ* 2006, **333**:575. Identificó la severidad de la infección primaria como el predictor primario del curso de la enfermedad para los pacientes con SFC.
6. Appel S, Chapman J, Shoenfeld Y: **Infections and vaccination in chronic fatigue syndrome: Myth or reality.** *Autoimmunity* 2007, **40**:48–53.
7. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M: **Lower serum zinc in chronic fatigue syndrome (CFS): Relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS.** *J Affect Disord* 2006, **90**:141–147.
8. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC: **In chronic fatigue syndrome, the decreased levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids are related to lower serum zinc and defects in T cell activation.** *Neuro Endocrinol Lett* 2005, **26**:745–751.
9. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC: **Chronic fatigue syndrome is accompanied by an IgM-related immune response directed against neopitopes formed by oxidative or nitrosative damage to lipids and proteins.** *Neuro Endocrinol Lett* 2006, **27**:615–621.
10. Puri BK: **Long-chain polyunsaturated fatty acids and the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome).** *J Clin Pathol* 2007, **60**:122–124.
11. • Grans H, Nilsson M, Dahlman-Wright K, Evengard B **Reduced levels of oestrogen receptor B (beta) mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome.** *J Clin Pathol* 2007, **60**:195–198. Describe hallazgos genómicos relacionados con anomalías en la vía de la hormona del sexo y el SFC.
12. Cleare AJ, Bearn J, Allain T, et al.: **Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome.** *J Affect Disord* 1995, **34**:283–289.
13. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al.: **Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **73**:1224–1234.

14. Ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Kavelaars A, et al.: **Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severely fatigued adolescents.** *Brain Behav Immun* 2007, Epub ahead of print.
15. Berneman ZN, Ablashi DV, Li G, et al.: **Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus.** *Proc Natl Acad Sci* 1992, **89**:10552– 10556.
16. White PD, Thomas JM, Kangro HO, et al.: **Predictions and associations of fatigue syndrome and mood disorders that occur after infectious mononucleosis.** *Lancet* 2001, **358**:1946–1954.
17. Chapenko S, Krumina A, Kozireva S, et al.: **Activation of human herpesvirus 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome.** *J Clin Virol* 2006, **37(Suppl 1)**:S47–51.
18. Petersen I, Thomas JM, Hamilton WT, White PD: **Risk and predictors of fatigue after infectious mononucleosis in a large primary care cohort.** *QJM* 2006; **99**:49–55. Describe los resultados de un estudio que investiga los factores de riesgo y los predictores del desarrollo del síndrome de fatiga después de una infección con mononucleosis infecciosa, o EBV. Identificó el sexo femenino y el desorden de ánimo premórbido como factores de riesgo para la fatiga.
19. Gow JW, Behan WM, Simpson K, et al.: **Studies on enterovirus in patients with chronic fatigue syndrome.** *Clin Infect Dis* 1994, **18(Suppl 1)**:S126–129.
20. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC: **Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria higher in chronic fatigue syndrome (CFS): Indication for the involvement of gramnegative bacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability.** *J Affect Disord* 2007, **99**:237–240.
21. Chia JK, Chia AY: **Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach.** *J Clin Pathol* 2007, Epub ahead of print. El primer estudio que miró los enterovirus en el SFC. Los investigadores encontraron la proteína cápsida 1 del enterovirus, ARN y virus no-citopático en especímenes de biopsia estomacal en la mayoría de pacientes con SFC con quejas gastrointestinales crónicas.
22. Jerjes WK, Taylor NF, Wood PJ, Cleare AJ: **Enhanced feedback sensitivity to prednisolone in chronic fatigue syndrome.** *Psychoneuroendocrinology* 2007 **32**:192–198. Describe alteraciones en el control feedback negativo del eje HPA en pacientes con SFC mediante el test de supresión con dexametasona.
23. Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I, et al.: **Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome.** *Genes Brain Behav* 2007, **6**:167–176.
24. Vernon SD, Whistler T, Cameron B, et al.: **Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr Virus.** *BMC Infect Dis* 2006, **6**:15. Describe alteraciones en la transcripción genética en pacientes con fatiga post-infección después de infección aguda con EBV. Encontró que los pacientes que desarrollaron el síndrome de fatiga post-infección tenían un perfil de expresión genética que indicaba una respuesta de huésped alterada durante un episodio de mononucleosis aguda cuando se compara con los pacientes que se recuperaron sin eventos.
25. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA: **Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome.** *J Clin Microbiol* 1990, **28**:1403–1410.
26. Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA: **Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation.** *Lancet* 1991, **338**:707–712.
27. Maher K, Klimas N, Fletcher MA: **Immunology.** In *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome.* Edited by Jason L, Fennel P, Taylor R. Hoboken: John Wiley and Sons; 2003:124–151.
28. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al.: **Phenotypic and functional deficiency in natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome.** *J Immunol* 1987, **139**:3306–3313.
29. Siegel SD, Antoni MH, Fletcher MA, et al.: **Impaired natural immunity, cognitive dysfunction, and physical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome: Preliminary evidence for a subgroup?** *J Psychosom Res* 2006, **60**:559–566. Identificaron un subgrupo mediante activación inmune y función celular para predecir el cluster y la severidad sintomática.
30. Kerr JR, Hodgetts A, Langford PR, et al.: **Current research priorities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis: Disease mechanisms, a diagnostic test and specific treatments.** *J Clin Pathol* 2007, **60**:113–116. Revisa el potencial impacto de la genómica sobre el diagnóstico y el tratamiento del SFC.
31. Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, et al.: **Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue.** *J Clin Virol* 2006, **37 Suppl 1**:S33–8. Estudio de fase 1 de valganciclovir en el subgrupo de pacientes con SFC con altos títulos de anticuerpos contra HHV-6 y/o EBV; este grupo está actualmente haciendo estudios en fase 2.
32. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, et al.: **A six-month trial of valganciclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome: improvement in left ventricular function.** *Drugs Today (Barc).* 2002, **38**:549–561. Estudio de fase 1 de valganciclovir que sugiere que el subgrupo responde a la supresión viral.
33. Lundell K, Qazi S, Eddy L, Uckun FM: **Clinical activity of folinic acid in patients with chronic fatigue syndrome.** *Arzneimittelforschung* 2006, **56**:399–404.
34. Vermeulen RC, Scholte HR: **Azithromycin in chronic fatigue syndrome (CFS), an analysis of clinical data.** *J Transl Med* 2006, **4**:34.