

CONTROVERSIA SOBRE EL PAPEL CAUSAL DEL VIH

Andreu Segura i Benedicto

Programa para la Prevención y el Control del SIDA en Catalunya.
 Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya.

Como pusieron de manifiesto Alvarez-Dardet y Hernández Aguado en la reunión anual de la Sociedad Española de Epidemiología de 1987¹ la relación causal entre VIH y SIDA no ha sido prácticamente discutida desde que se descubriera el virus en 1983² y se estableciera su asociación con los enfermos^{2,3}. Estos autores consideran, también, que la etiología del SIDA no ha sido probada de forma concluyente. Hace apenas unos días, Rubin⁴ opinaba que es muy improbable que el VIH por sí solo sea la explicación científica del SIDA y, de forma más radical, Duesberg^{5,6} rechaza la hipótesis de una asociación causal entre el VIH y el SIDA. Como tendré ocasión de comentar más adelante Blattner, Gallo y Temin^{7,8} descalifican rotundamente la argumentación de Duesberg.

El hallazgo del VIH y de su asociación con la enfermedad fue acogido con satisfacción por la salud pública mundial y, en general, por la comunidad científica. Desde ese momento, las evidencias aportadas por las investigaciones epidemiológicas, biológicas y clínicas fueron recibidas como una confirmación de la hipótesis etiológica, de manera que se ha venido produciendo un amplio consenso que culmina con la aceptación formal de la hipótesis por la 39.^a Asamblea Mundial de la Salud en 1986 y, en consecuencia, con la creación por parte de la OMS del Programa especial contra el SIDA.

Este consenso puede ser debido a distintas razones. Una de ellas, que las evidencias causales aportadas por la investigación sean indiscutibles. De donde no habría lugar a poner en duda la hipótesis etiológica del VIH.

Otra explicación sería la de que, frente a la conveniencia de una intervención sanitaria rápida y rotunda, la comunidad científica hiciera gala de una inusitada prudencia en la crítica como sugieren Alvarez-Dardet y Hernández Aguado¹. Naturalmente, ambas influencias pueden haberse producido en mayor o menor grado.

En los tiempos que corren, no parece verosímil que todos los científicos se guarden para sí las reticencias o reservas que suscita una teoría o hipótesis explicativa. Aunque, con Kuhn⁹ se puede convenir que en cada época de la historia la aproximación al conocimiento de la realidad se haga desde una perspectiva más o menos común, denominada por este filósofo de la ciencia paradigmática. Así pues, la falta de críticas podría corresponder a una implícita adhesión al paradigma científico del modelo del germen, postulado por Henle y Koch hace ya más de cien años; y que, naturalmente, acoge la hipótesis causal del VIH. No obstante, la comunidad científica acepta universalmente que el razonamiento propio de la ciencia permite un conocimiento objetivo de la realidad¹⁰ más allá, de las influencias ideológicas, morales y culturales que afectan el ejercicio de los científicos.

Requisitos científicos indispensables

A menudo se olvida, sin embargo, que el establecimiento de una relación causal entre dos o más acontecimientos impone el escrupuloso respeto de unos requisitos imprescindibles. Requisitos que se refieren a la lógica de la argumentación explicativa, según la cual queda probado que

un acontecimiento es la causa de otro si, y sólo si, un enunciado indefectiblemente deducido de la hipótesis o teoría postulada como explicación, en forma de predicción, es contrastado adecuadamente en la realidad.

En muchas ocasiones, la contrastación adecuada de una hipótesis científica no es posible o no se ha producido todavía. Sea por ignorancia, por dificultades éticas que impiden la experimentación humana, o por falta de recursos económicos. Por ello, es razonable y hasta deseable que la medicina, la sanidad o cualquier otra disciplina que pretenda modificar la realidad, utilice aquellas hipótesis explicativas más verosímiles para decidir qué intervención es la más conveniente.

En ausencia de una demostración científica acorde con el razonamiento hipotético-deductivo, se han venido postulando distintos criterios con el propósito de analizar si una interacción entre dos acontecimientos puede calificarse como causal. Los más conocidos en epidemiología son los de Hill¹¹ formulados a partir de los célebres cánones de Mill¹², algunos de los cuales consideran Alvarez-Dardet y Hernández Aguado para poner en duda la hipótesis causal del VIH¹. Sin embargo, como reconocía el propio Hill¹¹ y han explicado después muchos autores^{13,14}, ninguno de los 9 criterios -con excepción de la temporalidad, que en realidad es una tautología, puesto que según lo que entendemos por causa, ésta es, por definición, anterior al efecto- aporta una evidencia incontestable sobre el carácter causal de una asociación. Así pues, el juicio acerca de la falta de especificidad, gradiente biológico, factibilidad, coherencia y analogía de

Alvarez-Dardet y Hernández Aguado no es un argumento suficiente en contra de la hipótesis. Como no lo es, tampoco, la consideración de Duesberg acerca del incumplimiento de los postulados de Koch por parte del VIH en relación con la enfermedad. En efecto, los postulados de Koch son un modelo causal, una hipótesis o si se prefiere una teoría científica, que debe ser comprobada de acuerdo con el razonamiento hipotético-deductivo. Aunque tal modelo causal haya sido satisfactoriamente corroborado por la investigación etiológica en multitud de enfermedades transmisibles, principalmente las debidas a bacterias, hongos y protozoos, no puede aceptarse como un modelo etiológico general de la enfermedad, ni tan sólo de todas las enfermedades infecciosas. En su primera respuesta a Duesberg, Blattner⁸ descalifica el argumento simplemente porque se ha quedado anticuado. Como alternativa sugiere que se consideren los postulados de Evans¹⁵ que consisten en una versión moderna de los de Henle-Koch. Pero tanto unos como otros constituyen un modelo a partir del cual pueden deducirse predicciones que deben ser contrastadas.

Así, por ejemplo, la consideración de que *M. tuberculosis* es la causa de la tuberculosis se basó en el hecho probado de que de todos los enfermos se podía obtener el germen (1er. postulado); de que se podía obtener un cultivo puro del bacilo (2o. postulado) y de que, finalmente, la enfermedad se producía como consecuencia de la exposición al germen mediante su inoculación al animal de experimentación (3er. postulado). La hipótesis explicativa de la causa de la tuberculosis fue objeto de contrastación experimental satisfactoria, porque Koch consiguió aislar el bacilo de los enfermos, cultivarlo y reproducir la enfermedad en el cobaya.

El razonamiento diagnóstico clínico actual frente a la tuberculosis es bien distinto. Puesto que como *M. tuberculosis* es el agente de la enfermedad, aquellas manifestaciones clínicas que se identifican como la enfermedad o, más generalmente,

que no la excluyen, requieren una investigación microbiológica. Si se consigue probar la presencia del bacilo se deduce el padecimiento de tuberculosis.

Como es fácilmente comprensible este procedimiento no hubiera servido a Koch para demostrar que el germen era la causa de la enfermedad, puesto que sólo se podría admitir indudablemente que un paciente sufre tuberculosis en el caso en que se encuentre el bacilo.

¿Qué ocurriría si el bacilo tuberculoso estuviese presente en personas no enfermas? Según el significado al uso de causa deberíamos deducir que, en todo caso *M. tuberculosis* no sería causa suficiente de la enfermedad.

Esta situación, contra lo que pudiera parecer, es muy común en patología humana. Como sabemos bien desde que conocemos que una persona puede ser portadora asintomática permanente o transitoria de un germen. Lo que ocurre, entre otros casos, en la poliomielitis, la meningitis meningocócica o el cólera.

Relaciones causales complejas

Al considerar que un factor causal puede no ser suficiente abrimos la puerta a una aproximación etiológica más compleja. Este es el planteamiento de MacMahon¹⁶ y de Susser¹⁷, cuando proponen un modelo causal radicalmente distinto del de Koch, según el cual la interacción de diversos factores es la que produce el efecto. Profundizando en esta concepción autores como Rothman¹⁴ postulan un modelo en el que una sola causa es sustituida por una constelación causal donde una determinada interacción entre diversas causas componentes es la que produce el efecto. Se trata, desde luego, de una concepción multicausal.

Desde la emergencia de la teoría general de sistemas^{18,19}, la búsqueda de causas únicas ha perdido mucho de su anterior sentido, puesto que, como los sistemas naturales se caracterizan por múltiples interacciones

entre sus elementos, el conocimiento científico de la realidad no puede, más que excepcionalmente, limitarse a aislar una sola causa. Se trata, por lo tanto, de conocer la estructura del sistema, el conjunto de interacciones que en él se producen, sin olvidar, por supuesto, la inestabilidad temporal de tales sistemas naturales.

Otra cosa es que se intente detectar, entre todas las causas en interacción, aquella de mayor interés estratégico, es decir, la que es más fácilmente modificable en la práctica.

La crítica de Rubin, según la cual VIH no es suficiente para producir el SIDA pierde, en este contexto, mucho de su valor.

No obstante, la calificación del VIH como causa no suficiente del SIDA requiere pruebas empíricas. Aunque no sean definitivos, los resultados del seguimiento de la cohorte de San Francisco^{20,21} apuntan a que una mayoría de infectados por el VIH desarrollan la enfermedad y, hasta ahora no ha podido descartarse que ningún infectado esté protegido. Tampoco los raros hallazgos de seronegativización sin enfermedad²² han podido ser interpretados concluyentemente.

Otra crítica es la de la supuesta improbabilidad de que VIH produzca una serie tan heterogénea y diversa de manifestaciones clínicas como aducen Rubin y Duesberg. En este caso el argumento de refutación se basa en que estamos considerando afectados por el SIDA a personas que padecen enfermedades distintas, sólo si se demuestra la presencia del VIH y no puede demostrarse otra causa y, en algunos casos, no es ni siquiera necesario demostrar la presencia de VIH. El argumento tiene dos partes. Empezaremos por la segunda. Es cierto que según la definición vigente de la enfermedad puede darse el caso que, sin pruebas de la presencia del VIH, se acepte el caso como tal. Ocurre tal eventualidad frente al Sarcoma de Kaposi o la pulmonía por *P. carinii*, entre otras doce enfermedades indicativas²³.

Sin embargo, esta situación se produce muy raramente. Desde luego, de acuerdo con un razonamiento científico

co estricto estos casos deben considerarse dudosos puesto que suponen un defecto de la especificidad de la medida; como pasa, por ejemplo, cuando en la práctica clínica diagnóstica habitual un hallazgo positivo tiene un valor mayor que su ausencia. Ésta, en general, no tiene capacidad probatoria. La explicación de este aparente defecto en la definición de caso tiene que ver con el temor de las autoridades sanitarias a que, debido a una exigencia excesiva en la medida del efecto (enfermedad) se infravalore el impacto del SIDA.

Volviendo al ejemplo de la tuberculosis, un clínico que no encuentra el bacilo no puede descartar su presencia con certeza absoluta.

Tomemos ahora la primera parte del argumento, ¿cómo es posible que un solo factor tenga efectos múltiples y tan dispares? De acuerdo con el criterio de la especificidad del efecto de Hill, ya citado, la hipótesis explicativa podía refutarse pero hemos dicho que éste no es, en absoluto, un criterio definitivo. De hecho, muchos de los factores que hoy aceptamos como causas de enfermedades, por ejemplo el tabaquismo, tienen diversas y muy distintas manifestaciones clínicas. Vemos, pues, que el modelo explicativo de los procesos de enfermedad requiere no sólo de la multiplicidad de causas sino también de la multiplicidad de los efectos.

Sin embargo, la crítica de Duesberg y la de Rubin no pueden despacharse simplemente diciendo que no debe confundirse una causa con el proceso de patogénesis por la cual se manifiesta su influencia como hacen Blattner et al.^{7,8}. Si bien es cierto que un factor puede considerarse como causa de una enfermedad antes de haber establecido el mecanismo de acción, la falta de una explicación adecuada del proceso de enfermar supone la probabilidad de olvidar otro u otros factores causales de igual o mayor interés estratégico. En este sentido la historia de la asociación entre la sífilis y la ictericia señalada por MacMahon²⁴ es muy ilustrativa¹⁶. Pero todavía más importante que la ausencia de explicación adecuada es

la crítica a la concepción actual implícita en el modelo causal. Y la incompreensión del proceso es lo que ponen de manifiesto Rubin⁴ y Duesberg cuando recuerdan que sólo entre 1×10^4 y 1×10^5 linfocitos T son infectados por el VIH^{4,5}. Como el VIH tarda en replicarse unos dos días y durante ese tiempo se regenera naturalmente el 5% de todos los linfocitos T, resulta incomprensible que mediante ese mecanismo se pueda producir una reacción patológica. Aún admitiendo tal incomprensión, Blattner et al. aducen que aproximadamente el 15% de los monocitos y macrófagos de los pacientes de SIDA son positivos a la proteína viral 24²⁴ y que la elevada concentración de esta proteína en la sangre de los pacientes indica actividad vírica²⁵. A mayor abundamiento, se conocen diversos mecanismos indirectos mediante los cuales VIH puede causar depleción de las células CD4 en el laboratorio²² los cuales podrían actuar *in vivo*.

Pero una de las evidencias aducidas con más convencimiento por los defensores de la hipótesis causal es el esperado descenso del número de casos de SIDA asociados a la recepción de transfusiones desde que se establecieron los controles serológicos de las donaciones, junto con la experiencia de dos gemelos uno expuesto y otro no a una transfusión contaminada. El niño expuesto seroconvirtió y desarrolló SIDA mientras que la no expuesta, no²⁶.

La réplica de Duesberg consiste en descalificar como anecdótica la referencia de los gemelos puesto que la asociación entre SIDA y VIH puede tener otras explicaciones y, en cuanto al descenso del número de casos de SIDA postransfusionales en adultos, aduce que se ha duplicado en lo que va de año respecto del anterior y el número de casos pediátricos por este mecanismo se ha triplicado en ese período. El argumento es sólido puesto que la predicción deducida de la hipótesis no se cumple. Pero la explicación puede deberse a que el período de incubación es muy variable y puede ser superior a tres años, sobre todo en los mayores de 12 años²⁷.

Finalmente, Duesberg reclama la necesidad de estudiar las manifestaciones clínicas en personas no expuestas a la infección. En ausencia de tales estudios, la crítica tiene mucho interés, debido a que deja abierta la posibilidad de que haya enfermos con las mismas o parecidas manifestaciones que los diagnosticados de SIDA pero sin infección. La verdad es que en un proceso complejo como el que nos ocupa, con un período de latencia o de incubación extraordinariamente prolongado y en el que cada día se abren nuevas perspectivas a la comprensión patogénica, es difícil llevar a cabo un estudio como el que exige Duesberg. Más aún si tenemos en cuenta la poca frecuencia de las manifestaciones clínicas indicativas de SIDA.

Ciencia e intervención sanitaria

En resumen, la hipótesis de la asociación causal aparece como la única verosímil y no es desmentida de forma concluyente por las suaves críticas de Alvarez-Dardet y Hernández Aguado o por las más duras de Rubin y de Duesberg. Así pues, mientras no se disponga de una refutación solvente y, desde luego, sin una explicación alternativa, lo que no proponen ninguno de los críticos citados, es razonable seguir admitiéndola como la mejor explicación posible. Aunque se desconocen todavía muchos aspectos relevantes del proceso patogénico, o lo que, en términos de la lógica del conocimiento científico se definen como hipótesis o supuestos auxiliares que deben permitir una corroboración estricta. Además, cuestiones tales como la susceptibilidad personal a la infección y a la enfermedad, la influencia de otros factores, el período de tiempo en el que un portador puede transmitir la infección e, incluso, la probabilidad de presentar enfermedad en los infectados no han sido resueltos definitivamente.

Cuando lleguen, todas estas respuestas han de permitirnos elucidar, también, si el SIDA es y hasta qué punto, un problema de salud devasta-

dor y progresivo, lo que ponen en duda Alvarez-Dardet y Hernández Aguado. Lo que hasta ahora ha sido auténticamente progresivo es el interés de la población y al frente de todos de los médicos y sanitarios. En general tal interés se interpreta como fiel reflejo de la importancia real de un problema, lo cual no deja de ser una inferencia más cuyo valor científico es relativo o, cuando menos, discutible. La insuficiencia metodológica de las ciencias de la salud y la falta de tradición en el análisis global de los problemas de salud de la comunidad favorecen la influencia de las apreciaciones subjetivas que, en definitiva son las que mueven a la acción a los seres humanos.

Como dice Rothman¹⁴, a veces conviene que la ciencia y la práctica sanitaria tengan sus propios caminos. Porque para la ciencia la crítica, la duda sistemática y hasta un cierto escepticismo son elementos muy valiosos que no siempre resultan útiles cuando es necesaria una intervención, aunque ésta deba ser lo más razonable posible.

Bibliografía

1. Alvarez-Dardet Diaz C, Hernández Aguado I. SIDA: Análisis de la evidencia causal. *Gac Sanit* 1988; 2:154-6.
2. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. *Science* 1983; 220: 868-871.
3. Gallo R, Salahudin SZ, Popovic M. Frequent detections and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk of AIDS. *Science* 1984; 224: 500-3.
4. Rubin H. Is HIV the causative factor in AIDS? *Nature* 1988; 334: 201.
5. Duesberg P. HIV is not the cause of AIDS. *Science* 1988; 241: 514.
6. Duesberg P. Duesberg's response to Blattner and colleagues. *Science* 1988; 241: 515-6.
7. Blattner W, Gallo RC, Temin HM. HIV causes AIDS. *Science* 1988; 241: 515.
8. Blattner W, Gallo RC, Temin HM. Blattner and colleagues respond to Duesberg. *Science* 1988; 241: 514 y 517.
9. Kuhn T. *The structure of scientific revolutions*. University of Chicago Press, 1970.
10. Popper K. *El coneixement objectiu*. Barcelona: Ed. 62, 1985.
11. Hill AB. *Texto básico de estadística médica*. 4a. ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1980.
12. Mill JS. *A system logic*. London: Longman 1961.
13. Lanes S. Causal inference is not a matter of science. *Am J Epidemiol* 1985; 122:550.
14. Rothman KJ. *Epidemiología moderna*. Madrid: Díaz de Santos, 1987.
15. Evans AS. Causation and disease: The Henle-Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med* 1976; 49: 175-95.
16. Mac Mahon B, Pugh TF. *Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Co., 1970.
17. Susser M. *Causal Thinking in the health sciences*. New York: Oxford University Press, 1973.
18. Bertalanffy L. *Perspectivas en la teoría general de sistemas*. Madrid: Alianza, 1975.
19. Bunge M. *La investigación científica*. 2a. ed. Barcelona: Ariel, 1985.
20. Moss A, Bacchetti P, Osmond D et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital Cohort. *Br Med J* 1988; 296: 745-50.
21. Lui K-J, Darrow WW, Rutherford GW. A model based estimate of the mean incubation period for AIDS in Homosexual men. *Science* 1988; 240: 1333-5.
22. Levy JA. Mysteries of HIV: challenges for therapy and prevention. *Nature* 1988; 333: 519-22.
23. Centers for Disease Control. Revision of the CDC Surveillance case definition for AIDS. *MMWR* 1987; 36 (supl 15).
24. Crowe S, Mills J, Kirihara J, Lakas P, Mc Grath M. *Abstracts of the Fourth International Conference on AIDS*. Stockholm 1988.
25. Jackson GG et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antigenemia (p24) in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and the Effect of treatment with Zidovudine (AZT). *Ann Int Med* 1988; 108:175
26. Ward JW et al. Transmission of Human Immunodeficiency Virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Eng J Med* 1988; 318: 473.
27. Anderson RM May RM Epidemiological parameters of HIV transmission. *Nature* 1988; 333: 514-8.

