

¿Son en verdad los VIH los agentes causales del SIDA?

LUIS BENITEZ BRIBIESCA*

Desde que se descubrieron los Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) pareció establecerse firmemente que estos agentes infecciosos eran la causa del SIDA. Sin embargo, desde hace algunos años nosotros y otros investigadores hemos encontrado muchos hechos inexplicables que arrojan dudas sobre la hipótesis simplista de una etiología retroviral única del SIDA. Es posible que muchos otros factores actúen sinérgicamente para inducir inmunosupresión en estos pacientes, por ejemplo: a) las infecciones crónicas o repetidas; b) el uso de drogas; c) la estimulación alogénica con sangre o semen; d) los anestésicos; e) los antibióticos y f) la desnutrición. Se hace un análisis crítico del papel de estos cofactores etiológicos a la luz de la literatura reciente y antigua. Por último se discuten otras hipótesis alternativas para explicar la etiología del SIDA como las propuestas por Root-Bernstein y Duesberg.

CLAVES: SIDA, VIH, etiología.

SUMMARY

Since the discovery and characterization of the Human Immunodeficiency Viruses (HIV) it seems to be firmly established that these infectious agents are the cause of AIDS. Since a few years ago, however, we and other investigators have noted a number of unexplained facts that cast many doubts over the simplistic hypothesis of a unique retroviral etiology of AIDS. It is likely that many other factors act synergistically to induce immunosuppression in these patients i.e.: a) repeated and chronic infections; b) use of drugs; c) alloantigenic stimulation by blood and/or semen; d) anesthetics; e) antibiotics and f) malnourishment. The role of these etiologic cofactors is critically analyzed in view of recent and old literature. Other alternative hypothesis for the etiology of AIDS, such as those proposed by Root-Bernstein and Duesberg are discussed.

KEY WORDS: AIDS, HIV, etiology.

* Académico numerario. Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Oncológicas, Subjefatura de Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Estamos seguros que el solo planteamiento de esta interrogante despertará una sonrisa llena de escepticismo en cualquier persona, médico o no, medianamente informada sobre este grave problema de salud.

En la actualidad parece firmemente establecida la relación causa-efecto entre los retrovirus de la inmunodeficiencia humana y la patogenia de la enfermedad. Desde los brillantes descubrimientos de Luc Montagnier en Francia y de Robert Gallo en EUA, se considera que la etiología del SIDA es la infección por los retrovirus VIH y su acción deletérea sobre el aparato inmune del paciente.²⁸ Los estudios de biología molecular, de investigación clínica, de epidemiología y recientemente de terapéutica específica parecen concurrir, sin escape, para consolidar este dogma.^{10,13} Sin embargo, un análisis más cuidadoso de esta enfermedad revela muchas piezas sueltas del rompecabezas etiopatogénico, que no encajan en el cuadro general de un padecimiento infeccioso causado por un grupo de virus bien definido.⁷

Antes del descubrimiento de los VIH se intentó explicar la causa del síndrome por el efecto inmunosupresor de múltiples agentes que se habían encontrado.³ Después del descubrimiento de los VIH, la importancia de esos agentes en la producción de SIDA fue relegada a segundo término y todo el proceso patogénico tendió a explicarse únicamente por el efecto lesivo de estos retrovirus sobre las células del aparato inmunocompetente.

Un análisis retrospectivo y crítico nos permite descubrir numerosas incongruencias en la hipótesis de que los VIH son los únicos causantes del SIDA. Se sabe por ejemplo, que 5 por ciento de los sujetos con seroconversión para el VIH nunca desarrollan signos de infección; los sujetos con linfadenopatía generalizada pueden tener dos cursos clínicos diferentes: unos desarrollan la enfermedad en pocos meses y otros se estabilizan, lo que indica que la adenomegalia en los segundos, pudiera ser sólo un estado de respuesta inmunológica de defensa; no todos los hemofílicos que reciben factores coagulantes del mismo lote de plasma de un donador contaminado desarrollan SIDA y la proporción es tan baja como 1 de 30 ó 1 de 100. Aún más, no todas las parejas sexuales de enfermos con SIDA se infectan, aunque hayan realizado las llamadas actividades sexuales de alto riesgo.^{8,61,62,64}

Estos y otros datos biológicos que analizaremos más adelante, han hecho pensar a un número creciente de distinguidos investigadores que la etiología del SIDA puede ser multifactorial y que los retrovirus no son la única ni la más directa causa del padecimiento.^{22,23,24,60} Nosotros mismos hemos insistido desde 1984 que de-

ben existir numerosos factores de diversa naturaleza, que participen en la etiopatogenia de la enfermedad y que determinen, en un momento dado, el curso grave y fatal de los pacientes.^{5,7,8}

Factores coadyuvantes

En todos los pacientes con SIDA es factible encontrar múltiples causas de inmunosupresión que anteceden o acompañan a la infección por VIH. Estos pueden agruparse en siete categorías principales: a) infecciones crónicas o recurrentes causadas por micro-organismos inmunosupresores; b) uso de drogas, tanto recreacionales como mayores; c) semen; d) sangre; e) anestésicos; f) antibióticos y g) desnutrición.^{8,22,61}

Si bien no todos estos factores se encuentran simultáneamente en los enfermos de SIDA, un buen número de ellos concurre en los llamados grupos de alto riesgo. En los homosexuales promiscuos por ejemplo, es común encontrar otras enfermedades venéreas, uso de drogas recreacionales y contacto directo con semen. En los drogadictos, las infecciones y la desnutrición son la regla. En los hemofílicos, la repetida transfusión de sangre y sus derivados y en los infectados crónicos el uso de antibióticos es habitual. Por ello es permisible postular que la acción sinérgica de los factores inmunopresores mencionados pudiera causar el deterioro inmunológico aún en ausencia de los retrovirus específicos.^{62,64,66} Analicemos algunos de ellos y su posible efecto en el síndrome de inmunodepresión.

Infecciones crónicas y repetidas

Uno de los factores de riesgo más frecuente y mejor analizado en el SIDA es la presencia de infecciones oportunistas múltiples concurrentes. Numerosas infecciones virales muestran una correlación estadística muy elevada con la enfermedad, casi igual a la que se observa con los dos VIH, como por ejemplo la hepatitis-B, el herpes simplex, el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr, tanto así que antes del descubrimiento de los VIH algunos de ellos fueron considerados como los posibles agentes causales.^{5,18} Los tres últimos son capaces de producir por sí mismos la inversión de la relación linfocitaria T4/T8, que ahora se toma como tipificadora del SIDA.^{19,20,38,51}

Las infecciones crónicas y repetidas afectan al aparato inmune, particularmente a las células B y a los macrófagos, lo que se agrava con el uso repetido de antibióticos y algunos antiparasitarios. Ahora bien, debemos de recordar que la sífilis, la amibiasis y las

infecciones intestinales (síndrome intestinal del homosexual)³⁹ soy muy frecuentes en el homosexual promiscuo y que han sido consideradas como factor de riesgo para el SIDA por la OMS.¹⁹ Todos estos padecimientos se conocen antes de que se caracterizara al SIDA y son frecuentes en los mismos grupos de riesgo y áreas geográficas donde prevalece esta enfermedad.^{15,17,18}

La candidiasis, otra infección oportunista marcador del SIDA, puede producir un abatimiento de los linfocitos T4 en ausencia de infección por el retrovirus.²⁹

Es importante señalar, como lo analiza extensamente Root-Bernstein,^{61,62} que la mayoría de las virosis mencionadas y la criptococosis existen antes del descubrimiento del SIDA y fueron informadas en un número nada despreciable de pacientes con características similares. En un análisis retrospectivo puede asegurarse que la mayoría de estos casos entrarían dentro del diagnóstico de SIDA si hubiesen existido entonces los criterios establecidos por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los EUA.¹⁵

Los micoplasma y el VIH

Desde 1986 el virólogo Lo, aisló un organismo que en un principio catalogó como virus diferente de los VIH de pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi.⁴⁶ Posteriormente este organismo fue identificado como un micoplasma, una bacteria primitiva que carece de pared celular. Este investigador demostró su presencia en el bazo, hígado, ganglios linfáticos, cerebro y sangre en pacientes con SIDA. Quizás lo más importante es que pudo demostrar experimentalmente en monos que este micro-organismo podía causar la muerte. Aun más, en seis pacientes con SIDA clínicamente demostrable, pero sin VIH, se encontró como único agente causal a este micoplasma.⁴⁷

Independientemente, el grupo de Luc Montagnier, codescubridor del VIH, encontró también un micoplasma que actúa sinérgicamente con el retrovirus para producir el efecto citolítico que le es característico.⁷⁰ La contraprueba de este fenómeno es que al tratar las células infectadas con tetraciclina, antibiótico efectivo contra el micoplasma, el efecto citolítico desaparece.⁴⁸

Aunque estas investigaciones son todavía preliminares apuntan claramente que la interacción del VIH con otros agentes infecciosos puede ser un requisito para manifestar su acción patógena. Además, es evidente que otro organismo diferente al VIH es capaz de causar el SIDA y de provocar la muerte del sujeto infectado.⁶¹

El efecto de las drogas

Deben distinguirse dos grupos de estas sustancias: a) las llamadas adictivas o mayores como la morfina, heroína y cocaína y las no adictivas o recreacionales que son variaciones moleculares de nitritos volátiles. Respecto a las primeras, está bien demostrado que los drogadictos son susceptibles a numerosas infecciones oportunistas y a ciertas neoplasias. Esto se debe a un efecto inmunodepresor que afecta principalmente a los linfocitos T. En estos sujetos puede demostrarse inversión de la relación T4/T8, linfadenopatía generalizada y sudores nocturnos, alteraciones típicas del SIDA, aun en ausencia de infección por VIH.¹³ Además, los drogadictos son generalmente desnutridos, lo que también deprime al aparato inmune, conduce a mayor susceptibilidad a infecciones y a neoplasias, como discutiremos más adelante.^{2,31}

Las drogas menores son principalmente el nitrito y butirato de amilo, que no causan adicción y cuyo efecto dura apenas unos minutos. Aunque en pequeñas dosis puede ser inócuo, su uso desmedido y frecuente particularmente por homosexuales y bisexuales promiscuos, conduce a alteraciones de linfocitos T y a la inversión de la proporción T4/T8.^{48,56} Pero existe otro riesgo cuando se usan simultáneamente esos nitritos con antibióticos, ya que estos son convertidos a productos nitrosados con potente acción mutagénica y carcinogénica.^{11,57,58} Esta combinación es más frecuente de lo que se piensa, ya que los grupos con prácticas sexuales de alto riesgo tienen infecciones venéreas frecuentes como la sífilis o gonorrea, que requieren del uso de antibióticos,⁴¹ los que en nuestro país generalmente se autoprescriben y es en estos grupos donde los nitritos se usan amplia e indiscriminadamente.^{56,67} La elevada frecuencia de sarcoma de Kaposi en sujetos sexualmente promiscuos que abusan de los nitritos inhalados pudiera explicarse en parte por la generación de cancerígenos nitrosados.^{11,12,62}

La sangre y el semen

Desde hace más de 10 años se sabe que las transfusiones repetidas causan inmunosupresión, tanto así que pueden ser un factor facilitador para la recepción de aloinjertos.^{30,61} Esta inmunosupresión es mayor cuanto más transfusiones se reciben; el paciente con SIDA consecutivo a transfusiones sanguíneas o sus derivados ha recibido generalmente entre 16 y 21 productos sanguíneos de diferentes donadores, lo cual es mucho más de lo que se usa en cirugía común.^{40,42,61} Aunque el meca-

nismo de este fenómeno todavía no se conoce, se encuentran alteraciones de las células T, de las B y de los macrófagos. Ahora se sabe que los sujetos multitransfundidos pueden desarrollar linfadenopatía generalizada, disminución de la relación T4/T8 y febrícula aun antes o en ausencia de seroconversión por VIH.⁵⁴ Es importante señalar que no todos los transfundidos con productos sanguíneos de donadores infectados desarrollan la enfermedad ni la seroconversión.^{55,66} Es probable además, que los productos sanguíneos pueden transmitir otros virus inmunosupresores como el de Epstein-Barr y el citomegalovirus, ya que habitualmente no se hacen pruebas para determinar su presencia y evitar así su transmisión.^{59,61}

El semen, cuando entra en contacto con la sangre de la persona receptora actúa como un estímulo alógeno produciéndose una variedad de anticuerpos antisemen y antisperma que en algunos casos pueden causar infertilidad.^{49,66} Estos anticuerpos tienen reacciones cruzadas con los linfocitos T y por ello pueden presentarse reacciones autoinmunes.⁵⁰ Aún más, el esperma contiene sustancias inmunosupresoras naturales que tienen la función biológica de protegerlos contra los linfocitos vaginales y cervicales en el proceso de fecundación. Estos datos demuestran que el semen puede causar muchos efectos inmunosupresores en el receptor. Ahora bien, en los grupos con prácticas sexuales de alto riesgo, es frecuente que existan pequeñas heridas y sangrado que facilitan el contacto del semen con la sangre del receptor; además, es habitual que los promiscuos sexuales reciban este líquido de decenas o cientos de individuos diferentes lo que aumenta proporcionalmente el riesgo y la intensidad de la inmunosupresión, aun en ausencia de VIH.⁶⁹

Otros factores

La desnutrición es uno de los factores inmunodepresores más firmemente establecidos. El aparato inmune muestra claros efectos de atrofia y las infecciones oportunistas como tuberculosis, criptococosis, candidiasis, etc.²¹ en los niños desnutridos son la regla, tal como se demostró en un estudio de autopsias en México.⁴ Es en este tipo de pacientes donde se descubrió la infección pulmonar por *Pneumocystis carinii*, hace más de 50 años.^{14,34}

En los desnutridos graves se observan defectos de la fagocitosis, de las células B y T y existe también inversión de la relación T4/T8.^{3,16} Recordemos que los drogadictos, son generalmente desnutridos; que los grupos de alto riesgo en países subdesarrollados como en África

Central y Haití, áreas geográficas de gran frecuencia con SIDA, tienen un alto índice de desnutrición y que los niños que nacen de madres con SIDA por lo general son prematuros y desnutridos.¹⁵

El uso de anestésicos, particularmente en forma prolongada y repetida, el trauma quirúrgico y el uso de esteroides son también agentes probablemente inmunosupresores que pueden desempeñar un papel importante en ciertos individuos afectados de la enfermedad.

El sarcoma de Kaposi y otras neoplasias

Una de las características del paciente con SIDA es la aparición de neoplasias malignas de curso muy agresivo. De éstas, el sarcoma de Kaposi es quizás la más frecuente y se ha considerado como indicadora de la enfermedad.^{5,7,15} A pesar de numerosas investigaciones no se ha podido demostrar que el VIH sea el causante de este sarcoma y recientemente se ha encontrado que su epidemiología parece ser distinta e independiente del SIDA. Hasta hace pocos meses era un axioma el calificar a un enfermo con SIDA si era un inmunodeprimido con Kaposi diseminado; ahora se ha descubierto que este cuadro clínico puede existir sin que el sujeto albergue el VIH.^{1,22,55} Llama la atención también que el sarcoma no afecta a todos los pacientes, sino que es más frecuente en los homosexuales promiscuos y habituados a la inhalación de nitritos. Muchos de ellos usan indiscriminada y frecuentemente varios antibióticos como consecuencia de la alta frecuencia de enfermedades venéreas que padecen. Ya hemos señalado que la combinación de ambos genera compuestos mutagénicos y cancerígenos que pueden ser la causa de éste y de otras neoplasias.^{11,33} La gravedad y rápida diseminación de este sarcoma en los enfermos de SIDA puede explicarse porque esta neoplasia se desarrolla en un terreno de gran inmunodepresión lo que facilita su crecimiento.

Los linfomas son el otro grupo de neoplasias que se señalan como más frecuentes y característicos del SIDA. Tampoco se ha demostrado un efecto oncogénico del VIH que explique la presencia de linfomas, pero está bien establecido que en los síndromes de inmunodepresión son precisamente estas neoplasias las más frecuentes. Tanto en las inmunodeficiencias congénitas como en las adquiridas, particularmente con el uso prolongado de inmunosupresores, la frecuencia de linfomas aumenta entre 10 y 20 veces en relación a la población general. No se necesita pues invocar el efecto del VIH para explicar la presencia de linfomas en el SIDA; su aparición y gran desarrollo es claramente la resultante de la inmunodepresión, independientemente

te de su etiología.^{8,22,44}

Otra neoplasia mencionada, pero a la que se ha prestado poca atención es al carcinoma del recto. Es un dato de observación común del médico general en nuestro país que, en la clase social baja, con poca higiene, son muy frecuentes los condilomas anales, rectales y penianos, independientemente de las tendencias sexuales de los afectados. Desde que apareció la epidemia de SIDA en México, hemos observado la alta frecuencia de condilomatosis anorectal en homosexuales y la presencia de algunos cánceres anorectales (Benítez B., L. observaciones no publicadas). En la literatura existe poca información sobre este fenómeno y no se subraya su relación con este síndrome. Esto se debe probablemente a que en los países desarrollados, de donde proviene la mayor parte de la literatura científica de SIDA, este padecimiento es raro.

Desde hace algunos años se sabe que los condilomas ano-genitales y otros similares son causados por virus del grupo conocido como virus del papiloma humano (VPH). Los estudios de Zur Hausen y cols. han demostrado que algunas variedades de este virus, como la 16 y 18 son cancerígenas y se han propuesto como los agentes etiológicos del carcinoma del cérvix uterino. Es curioso que este cáncer genital femenino tiene su más alta frecuencia en pacientes de baja condición social y con alto índice de promiscuidad.⁷¹ Vale la pena resaltar el hecho de que los condilomas de mucosas ano-genitales y los cánceres de esas zonas producidos por los mismos virus aparecen independientemente de la infección por VIH. Así las cosas puede afirmarse que los virus del papiloma humano ejercen su efecto patogénico en condiciones en las que concurren varios factores inmunosupresores como los señalados arriba: desnutrición, múltiples parejas sexuales, contacto con semen y otras infecciones venéreas. En esta forma puede sospecharse que la elevada frecuencia de condilomas y de cánceres anogenitales en el SIDA se debe a la inmunodepresión y a la asociación con VPH y no al efecto directo de los VIH.²⁶

La linfadenopatía generalizada

Uno de los datos clínicos que se han asociado al SIDA y a los cuadros atenuados como el pre-SIDA y CRESI es el de la hiperplasia ganglionar en más de dos sitios anatómicos.^{5,6,7} Esta alteración de los ganglios linfáticos se describió antes e independientemente de la aparición de la infección por VIH. Casi diez años antes del descubrimiento del SIDA se había informado de una linfadenopatía de origen incierto en individuos jóvenes

de preferencia homosexual y también en drogadictos intravenosos; es decir, en los grupos señalados como de más alto riesgo de adquirir el SIDA.^{50,53} Hace siete años señalamos la existencia de esta linfadenomegalia en los sujetos de preferencia homofilia, llamándola linfadenopatía del homosexual y señalando que se asociaba a casos graves de SIDA, pero que podía existir sin esta enfermedad.⁶ El examen microscópico de estos ganglios revela una hiperplasia folicular cortical con grandes centros germinales, aumento de la vascularización, frecuentemente infiltrado de polimorfonucleares e infiltración de células plasmáticas. La investigación inmunocitoquímica comprueba la proliferación policlonal de linfocitos, ya que se encuentran por igual productores de IgG, IgA e IgM. Esta imagen es idéntica a la que los patólogos han etiquetado como linfadenitis reactiva inespecífica y que no es otra cosa que la respuesta ganglionar a una gran variedad de estímulos inmunogénicos.⁶ Por lo tanto, la linfadenopatía no debe considerarse como una respuesta específica a la infección por VIH. Es más, los individuos seropositivos que la presentan quizás tengan un estado de inmunoresistencia a esa infección y por ello es que muchos no desarrollan la enfermedad después de varios años.

El curso clínico del SIDA

En un estudio realizado en homosexuales que continuaron siendo seronegativos a pesar de sus prácticas de alto riesgo, Imagawa y cols.³⁷ informaron que sólo en el 23 por ciento de los 133 casos se pudo identificar el virus (HIV-1). De estos 31 sujetos únicamente 4 se convirtieron en seropositivos en un periodo de 11 a 17 meses y los 27 restantes siguieron siendo negativos a las pruebas serológicas (ELISA y Western Blot) hasta 36 meses después de haber aislado el virus. Sorprende que el 77 por ciento del grupo de 133 sujetos no se infectó y que 27 de los 31 individuos que albergaron el virus (87%) no manifestaron efectos lesivos en su aparato inmune, ni seroconversión, ni menos aún sintomatología clínica. Este acucioso estudio demuestra nuevamente que la infectividad por HIV-1 es baja y que la acción patogénica del mismo puede permanecer latente por muchos años. Con estos datos se confirma la necesidad de considerar a otros procesos biológicos agregados que estimulen la replicación viral. Por otra parte, Hasetline³² explica que existen tres patrones diferentes de respuesta a la infección por HIV-1. El primero sería el clásico, con incremento temprano de antígeno viral (p < .24), seroconversión entre 3 y 6 semanas después de la infección y presentación del síndrome 2 a 10 años

después. El segundo patrón es el caracterizado por un estado prolongado de seropositividad que súbitamente disminuye o desaparece sin que aumente la expresividad de los antígenos virales, lo que podría indicar un estado de defensa espontánea que limita el desarrollo de la enfermedad grave. El tercer patrón es el que emerge del estudio de Imagawa y cols.³⁷ y se caracteriza por la presencia de HIV-1 sin estimular la producción de anticuerpos ni aparición de la enfermedad clínica por un tiempo prolongado; este cuadro se llamaría infección silenciosa o latente. Aunque el concepto parece novedoso y apenas ha podido fundamentarse, la existencia de esta variante fue sugerida desde 1984 por nosotros.^{5,6} Quedaría sin embargo, otro grupo que generalmente evitan considerar los investigadores y que es el de aquellos que no se infectan a pesar de sus prácticas de alto riesgo. En el trabajo de Imagawa y cols.³⁷ se omite una discusión sobre aquellos que no se infectaron y en el artículo de Haseltine³⁸ sólo tímidamente se apunta que es un misterio porque casi el 50 por ciento de los compañeros sexuales estables de sujetos seropositivos no tiene infección demostrable. Este hecho tan evidente, pero soslayado porque su explicación es muy compleja, permite plantear la hipótesis de que existen también factores condicionantes de infectividad que son necesarios, ya sea para promover la infección del huésped o para impedir que ésta ocurra.⁸

Por último, Schnittman y cols.⁴⁵ confirman que el reservorio de HIV-1 en sujetos infectados es precisamente el linfocito T con marcador CD4 (linfocito co-operador), pero que la cantidad de células con genoma viral en el sistema *in vitro* es sólo de 1:1000, aunque en individuos infectados sin la enfermedad puede ser de 1:10,000 o tan baja como de 1:100,000. Esto contrasta con lo que ocurre en el enfermo, en donde se encuentra una proporción de 1:100 linfocitos CD4+ infectados con el virus. Es notable también que en el enfermo avanzada, aunque disminuye la cantidad de células CD4+, aumenta la proporción de linfocitos con virus replicable. Esto demuestra que el VIH-1 puede permanecer latente por muchos años y que algún otro agente o fenómeno lo despierta de su letargo para estimular su replicación y así producir la enfermedad.

Con estos estudios resulta evidente que la patogenia de la infección por HIV-1 es más compleja de lo que se ha considerado y que se requiere orientar la investigación actual también a los factores coadyuvantes y desencadenantes de la enfermedad. Sería muy útil estudiar los casos de infección latente y de resistencia a la infección, así como los infectados por VIH-2 para poder entender mejor la patogenia de esta enfermedad y diseñar otras

estrategias preventivas y terapéuticas.^{8,45}

¿Es el SIDA una enfermedad nueva?

Una revisión retrospectiva de las publicaciones de los padecimientos que causan inmunodepresión aplicando los criterios actuales que definen al SIDA, demuestra que no es un síndrome de reciente aparición.^{27,35,36} Por ejemplo, se sabe que varios cientos de casos de sarcoma de Kaposi que se informaron en la literatura desde su primera descripción en 1872 hasta antes del descubrimiento del SIDA encajan claramente en los criterios que estipula el Centro de Control de Enfermedades para esta enfermedad.⁶³ Se han informado decenas de casos de *Pneumocystis carinii*, de citomegalovirus, criptococosis y otras enfermedades oportunistas en Europa y Norteamérica antes de 1981 y que coinciden con la definición del SIDA.⁶² En países subdesarrollados, los niños con desnutrición severa manifiestan cuadros de inmunodepresión muy grave y abundantes infecciones oportunistas incluyendo una alta frecuencia de *mycobacterium tuberculosis*, tal como se describe en los casos graves de SIDA.^{34,35,62} Nuestros estudios en material de autopsias de niños en México parecen confirmar estos hallazgos.⁴

Por razones evidentes no ha sido posible, en esas revisiones retrospectivas, confirmar o descartar la presencia de VIH; sin embargo, la descripción reciente de numerosos casos de sarcoma de Kaposi sin infección por VIH y la presencia clínica de SIDA en sujetos seronegativos indica a las claras que este padecimiento no está necesariamente relacionado en forma directa de causa-efecto con el virus.^{1,33,55} Es probable que los VIH (1 y 2) sean de aparición relativamente reciente en el mundo de la evolución virológica y que dado su linfotropismo específico a las células T4, sean agentes inmunosupresores muy eficaces, pero solamente en sujetos con un aparato inmune dañado por otros factores.^{64,66}

Este mecanismo no es nuevo en el campo de la infectología. Sabemos bien que numerosos virus pueden albergarse en el huésped toda la vida y solo manifestar su acción patógena en casos de deterioro inmune o de stress. Tal es el caso de los virus del herpes, tanto del simplex como del Zoster y de otros virus llamados lentos, precisamente por esta forma de actuar. En caso de enfermedades bacterianas el mejor ejemplo sería el de la infección de *mycobacterium tuberculosis*. En los países subdesarrollados casi el 90 por ciento de la población, antes de la era de la vacunación, tenía una infección primaria yugulada o latente en forma de lo

que se conoce como complejo primario pulmonar. Solo una proporción baja de la población manifestaba la enfermedad florida o tuberculosis secundaria, como consecuencia de alteraciones inmunes, particularmente por desnutrición.

Un síndrome o una enfermedad

La palabra síndrome proviene de los vocablos griegos *sin* = con, y *dromos* = carrera; es decir, aquello que corre junto o asociado. En clínica se acuñó el término para definir una asociación constante y estereotipada de signos y de síntomas pero que no guardan relación con su causa. En esta forma el Síndrome de Inmunodeficiencia es aquel que se expresa por el deterioro del aparato inmunológico y puede ser congénito o adquirido. Dentro de los primeros existen la enfermedad de Wiskott-Aldrich, la ataxia telangiectasia, la enfermedad de Bruton, etc.: dentro de los segundos estarían los casos de desnutrición severa, los efectos de la radiación ionizante y el uso de drogas inmunodepresoras. Otras condiciones mencionadas antes, como las infecciones crónicas, el uso prolongado de transfusiones, el contacto repetido y múltiple con semen y el uso de drogas conducen a estados de inmunodepresión, que en sus formas graves constituyen un Síndrome de Inmunodeficiencia.

Por otra parte, una enfermedad es aquella producida por un agente etiológico específico ya sea un microorganismo, un defecto congénito, un trauma o un proceso autoinmune. En esta forma, el Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida incluye por definición semántica y semeiológica una gran diversidad de etiologías y sólo indica la coincidencia de signos y síntomas en el cuadro clínico. Si la etiología del SIDA es realmente la infección por VIH estaríamos ante una enfermedad como la viruela, el sarampión o la amibiasis, pero si su etiología es multifactorial debe seguirse considerando un síndrome.

La hipótesis de la etiología del SIDA

Desde que se descubrió el retrovirus VIH, primero llamado HTLV-III por su escuela americana y LAV por la francesa, pareció resolverse el enigma del SIDA.²⁸ La hipótesis de que este padecimiento era causado únicamente por un retrovirus parecía comprobarse día a día con los sorprendentes avances de la biología molecular, de la clínica y de la epidemiología. Sin embargo, desde hace varios años, nosotros postulamos la hipótesis de que la sola acción del retrovirus no podría explicar la

etiopatogenia y en repetidas ocasiones señalamos el papel importante que deberían de desempeñar otros factores coadyuvantes y dentro de los cuales mencionábamos muchos de los analizados en esta revisión.^{6,7,8} Estas inquietudes y dudas acerca de la etiología del SIDA fueron expresadas independientemente por otros investigadores como Duesberg,^{22,23,24} Levy⁴⁵ y Root-Bernstein en excelentes artículos de revisión y análisis retrospectivo.^{61,62,63,64} Las investigaciones recientes de Lo^{66,47} y de Lemaitre,⁴³ así como amplios estudios epidemiológicos están dando una base cada vez más sólida para afirmar que el SIDA no es producido exclusivamente por el VIH. El doctor Duesberg en una expresión exagerada y anecdótica dijo que su convicción de que el retrovirus no era el causante del SIDA era tal, que estaría dispuesto a dejarse inyectar el VIH sin ningún temor de adquirir la enfermedad.⁵² De cualquier manera, las reflexiones de aquellos autores y las nuestras llevan por necesidad al planteamiento de nuevas hipótesis respecto a la etiopatogenia del SIDA. Estas han sido planteadas con claridad y precisión por Root-Bernstein y me permito transcribirlas de su artículo original:⁶¹

- Que el VIH pueda causar SIDA únicamente en personas inmunodeprimidas, previa, concomitantemente o subsecuentemente a la infección.
- Que el VIH no sea el agente etiológico del SIDA sino que sea otro organismo oportunista difícil de adquirir pero que frecuentemente acompaña al SIDA (en esta forma el VIH sería una enfermedad marcadora e indicadora de inmunopresión).
- El SIDA puede tener múltiples etiologías, una de las cuales puede ser la infección por VIH.
- El VIH puede ser necesario para el desarrollo del SIDA pero el tiempo y la sintomatología estarán determinados en cada paciente por el concurso de otros agentes inmunosupresores.

Ninguna de estas hipótesis ha sido puesta a prueba en el laboratorio y sólo se cuenta con datos indirectos para postularlas. Es factible que todas las posibilidades mencionadas puedan estudiarse tanto con modelos experimentales, como en investigación clínica y en pesquisas epidemiológicas orientadas a esclarecer esas nuevas ideas.

Lo que resulta cada vez más claro es que el SIDA es un padecimiento multifactorial⁶⁶ en donde el VIH desempeña un papel importante pero no exclusivo.^{23,24,61} Es posible que la infección por este retrovirus contribuya a precipitar el deterioro inmunológico en sujetos con

deficiencia subclínica.⁶⁰ Así se entendería por que la enfermedad se haya diseminado primero epidémicamente y luego pandémicamente. Por ello es explicable que el SIDA siga afectando en más del 80 por ciento a los llamados grupos de alto riesgo, es decir los promiscuos sexuales (sean homosexuales o heterosexuales), los drogadictos, los transfundidos y en los países pobres a los desnutridos de condición social baja, todos ellos con factores concurrentes de inmunosupresión.

Algunas de estas hipótesis y del papel de los factores inmunodepresores coadyuvantes fueron discutidas por nosotros en artículos previos, donde hemos señalado reiteradamente que la presencia de varios de ellos sería necesaria para el desarrollo de cualquiera de las formas clínicas en que se manifiesta el SIDA.⁸

Implicaciones epidemiológicas y terapéuticas

De comprobarse alguna de las hipótesis mencionadas, es lógico que los estudios epidemiológicos y terapéuticos tendrían que sufrir un cambio importante. Las investigaciones epidemiológicas, sobre todo en nuestro país, deberían incluir modelos multifactoriales y dejar de ver este padecimiento como causado solamente por un agente viral. El observar la diseminación del padecimiento y agregar barras o puntos a las gráficas mensuales o anuales agrega poco o nada al estudio de factores causales o coadyuvantes en la etiopatogenia del SIDA. Por ello las políticas preventivas deberían ser mucho más amplias para que incidan en otros factores de riesgo tal como proponíamos previamente.^{7,8}

Respecto a la terapéutica, enfocar todas las baterías a la destrucción o inhibición del VIH dejaría de lado a otras estrategias útiles que paralelamente podrían contribuir al tratamiento integral del paciente con SIDA. Aun en el caso de que se encontrara un agente antiviral efectivo o una vacuna protectora, si la hipótesis de Duesberg,^{22,23,24} Root-Bernstein^{61,62,63,64} y nuestras^{6,7,8,9} y los estudios recientes de Lo y Lemaitre^{13,46,67} comprueban la etiología multifactorial, se estaría eliminando sólo uno de los agentes causales, quizás uno de los oportunistas obligados y se mejoraría el panorama de esta inmunodeficiencia, pero no se habría terminado con la enfermedad.⁹

Conclusiones

La mayoría de los investigadores en este campo están convencidos de que el agente patógeno del SIDA es el retrovirus específico y en principio rechazan cualquier otra hipótesis alterna.²⁸ Blattner y cols.¹⁰ asientan cate-

góricamente que la causa del SIDA no es otra que la infección por VIH y para ello se apoyan fundamentalmente en datos epidemiológicos. En la misma revista, Duesberg²³ refuta la tesis de aquellos investigadores alegando que la simple correlación epidemiológica es insuficiente para probar la etiología viral de la enfermedad y que se requeriría demostrar la actividad bioquímica del virus para demostrar su efecto patógeno. Hasta la fecha no ha sido posible demostrar esta correlación bioquímico-patogénica; por otro lado existen numerosos datos que apuntan a la acción combinada de otros factores etiológicos. Las publicaciones recientes y las investigaciones en los últimos años han despertado tal interés en la posibilidad de una etiología múltiple que hasta uno de los descubridores del VIH, el doctor Luc Montagnier, ya acepta que es muy probable que el retrovirus solo no sea capaz de producir la enfermedad y le concede gran importancia a la acción sinérgica de otros factores como los micoplasmas, tanto así que piensa que el uso de tetraciclina pudiera ser necesario en el tratamiento del SIDA.⁴³

En biología es muy aventurado y particularmente riesgoso plantear hipótesis para explicar fenómenos complejos, a diferencia de la física, química y matemática en donde esto es la regla. En patología el problema es mayor; los investigadores parten de observaciones de pequeños fragmentos de problemas y plantean hipótesis generalmente cantonales después de la comprobación y observación de un limitado número de fenómenos en el laboratorio. Por ello plantear hipótesis más generales y sin mucho apoyo en estudios de laboratorio resulta para el biólogo y el patólogo experimental un atrevimiento que se sale por completo de la ortodoxia. Creo, de cualquier manera que nuestras dudas y reflexiones se justifican y quizás estimulen a nuevas y variadas investigaciones sobre el SIDA.

Agradecimientos

Deseo agradecer al doctor Root Bernstein el envío de su manuscrito del trabajo "Non-HIV immunosuppressive factors in AIDS, a multifactorial synergistic theory of AIDS etiology", antes de su publicación en Res Immunol, y de donde he tomado datos muy importantes para esta revisión.

Referencias

1. Afrasiabi R, Mitsuya S, RT, Nishanian P, Schwartz K, Fahey JL. Characterization of a distinct subgroup of high-risk persons with Kaposi's sarcoma and good prognosis who present with normal T4 cell number and T4:T8 ratio and negative HTLV-III/LAV serologic test results. *Am. J. Med.* 1986; 81: 969.
2. Ayllett A. Some aspects of nutritional state in "hard" drug addicts. *Brit. J. Addiction* 1978; 73: 77.

3. Benítez-Bribiesca L, Freyre R, Cano S. La tetrazolol-reductasa de los leucocitos en la desnutrición protéico-calórica infantil. *Patología*. 1977; 15: 11.
4. Benítez-Bribiesca L, Moyeda JA, Rodríguez P. Estudio morfológico del aparato inmunocompetente en niños desnutridos. *Patología*. 1975; 13: 397.
5. Benítez-Bribiesca L. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): Una nueva entidad nosológica. *Rev. Med. IMSS*. 1983; 21: 527.
6. Benítez-Bribiesca L. Linfadenopatía del Homosexual. *Gac. Med. Mex.* 1985; 121: 11.
7. Benítez-Bribiesca L. Las Formas Preclínicas del SIDA. *Rev. Med. IMSS* 1988; 26: 175.
8. Benítez-Bribiesca L. El SIDA. Dogmas e Incertidumbres. *Rev. Med. IMSS*. 1989; 27: 347.
9. Benítez-Bribiesca L. La Terapéutica del SIDA. Un reto formidable para la investigación biomédica. *Rev. Med. IMSS*. 1990; 28: 9.
10. Blattner W, Gallo RC, Temin HM. HIV causes AIDS. *Science* 1988; 241: 515.
11. Brambila G. Genotoxic effects of drug-nitrite interaction products: evidence for the need of risk assessment. *Pharmacol. Res. Commun.* 1985; 17(A): 307.
12. Bovi PD, Monti E. Presence of chromosomal abnormalities and lack of AIDS retrovirus DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Res.* 1986; 46: 6333.
13. Brown SM, Stimmel B, Taub RN, et al. Immunologic dysfunction in heroin addicts. *Arch. Intern. Med.* 1974; 132: 1001.
14. Burke RA, Good RA. *Pneumocystis carinii* infection. *Medicine* 1973; 52: 23.
15. Centers for disease control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36: Suppl. 3S.
16. Chandra RK, Gupta S, Sing H. Inducer and suppressor T-cell subsets in protein-energy malnutrition: analysis by monoclonal antibodies. *Nutr. Res.* 1982; 2: 21.
17. Cozon G, Greenland T, Revillard JP. Profound CD4+ Lymphocytopenia in the absence of HIV infection in a patient with visceral leishmaniasis. *New Engl. J. Med.* 1990; 11: 132.
18. Darrow WW, Echenberg DF, Jaffe HW y col. Risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) infections in homosexual men. *Am. J. Public Health* 1987; 77: 479.
19. Daus H, Schwarze G, Radtke H. Reduced CD4+ count, infections and immune thrombocytopenia without HIV infection. *Lancet* 1989; II: 559.
20. Dietzman DE, Harnisch JP, Ray CG y col. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg: Prevalence in homosexual and heterosexual males. *JAMA* 1977; 238: 2625.
21. Dowd PS, Heatley RV. The influence of undernutrition of immunity. *Clin. Sci.* 1984; 66: 241.
22. Duesberg PH. Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and reality. *Cancer Res.* 1987; 47: 1199.
23. Duesberg PH. HIV is not the cause of AIDS. *Science* 1988; 241: 514.
24. Duesberg PH. Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome: Correlation but not causation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989; 86: 755.
25. Dufort G, Courouce AM, Ancelle-Park R, Bletty O. No clinical signs 14 years after HIV-2 transmission via blood transfusion. *Lancet* 1988; II: 510.
26. Duggan MA, Boras VF, Inoue M, McGregor SE, Robertson I. Human Papilloma virus DNA determination of anal condylomata, dysplasias, and squamous carcinomas with in situ hybridization. *Amer. J. Clin. Pathol.* 1989; 92: 16.
27. Freidman-Kein AE, Saltzman BR, Cao Y, Wetring KW y col. HIV-1 infection in Norwegian family before 1970. *Lancet* 1988; I: 1344.
28. Gallo R, Montagner L. AIDS in 1988. *Scient. Amer.* 1988; 259: 24.
29. Gatenby PA. Reduced CD4+ T cells and candidiasis in absence of HIV infection. *Lancet* 1989; I: 1027.
30. Gascon P, Zuombos NC, Young NS. Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 173.
31. Harris PD, Garret R. Susceptibility of addicts to infection and neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 310.
32. Haseltine WA. Silent HIV infections. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1487.
33. Haverkos HW, Pinsky PF, Drotman DP, Bregman DJ. Disease manifestation among homosexual men with acquired immunodeficiency syndrome: a possible role of nitrites in Kaposi's sarcoma. *Sex. Transm. Dis.* 1985; 12: 203.
34. Hughes WT, Price RA, Sisko FY col. Protein-calorie malnutrition: A host determinant for *Pneumocystis carinii* infection. *Am. J. Dis. Child.* 1974; 128: 44.
35. Hummer D, Rosenfeld JB, Pitlik SD. AIDS in the pre-AIDS era. *Rev. Infect. Dis.* 1987; 9: 1102.
36. Hummer D, Pitlik SD. Further evidence for the existence of AIDS in the pre-AIDS era. *Rev. Infect. Dis.* 1988; 10: 1061.
37. Imagawa DT, Lee MH, Wolinsky SM, Sano K, Morales F y col. Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1487.
38. Junker AK, Ochs HD, Clark EA y col. Transient immunodeficiency in patients with acute Epstein-Barr virus infection. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1986; 40: 436.
39. Kazal HL, Sohn N, Carrasco JL y col. The gay bowel syndrome: clinico-pathological correlation in 260 cases. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1976; 6: 184.
40. Kessler CMK, Shulof RS, Goldstein A y col. Abnormal T lymphocyte subpopulations associated with transfusions of blood-derived products. *Lancet* 1983; I: 991.
41. Larson AA. The transmission of venereal disease through homosexual practices. *Canadian Med. Ass. J.* 1959; 80: 22.
42. Lederman MM, Ratnof OD, Scillian JJ y col. Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 79.
43. Lemaître M, Guetard D, Henin Y, Montagnier L, Zerial A. Protective activity of tetracycline analogs against the cytopathic effect of the human immunodeficiency virus in CEM cells. *Res. Virol.* 1989; 141: 5.
44. Levine AM. Lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Semin. Oncology* 1990; 17: 104.
45. Levy JA. Mysteries of HIV: Challenges for therapy and prevention. *Nature* 1988; 333: 519.
46. Lo SC. Isolation and identification of a novel virus from patients with AIDS. *Am. J. Trop. Hyg.* 1986; 35: 675.
47. Lo SC, Dawson MS, Wong DM, Newton FW y col. Identification of mycoplasma *infectum* infection in patients with AIDS: an immunohistochemical, in situ hybridization and ultrastructural study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989; 41: 601.
48. Lotzova E, Savary CA, Hersh EM y col. Depression of murine natural killer cell cytotoxicity by isobutyl nitrite. *Cancer Immunol. Immunother.* 1984; 17: 130.
49. Mavligit GM, Talpaz M, Hsia FT y col. Chronic immune stimulation by sperm alloantigens: support for the hypothesis that spermatozoa induce immune dysregulation in homosexual males. *JAMA* 1984; 25: 237.
50. Mathurs S, Goust JM, Williamson HO y col. Cross-reactivity of sperm and T-lymphocyte antigens. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1981; 1: 113.
51. McChesney MB y col. Viruses perturb lymphocyte functions:

- selected principles characterizing virus-induced immunosuppression. *Ann. Rev. Immunol.* 1987; 5: 279.
52. Miller J. AIDS Heresy. *Discover.* 1988; Junio p. 63.
53. Miller B, Stansfield SK, Zack MM y col. The syndrome of unexplained generalized lymphadenopathy in young men in New York City. *JAMA.* 1984; 251: 242.
54. Morgan J y col. Persistent lymphadenopathy associated with hypertransfusion in sickle-cell disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 76: 869.
55. Muret MPG, Soriano V, Pujol RM, Hewlett I, Clotet B, De Moragas JM. AIDS and Kaposi sarcoma in HIV negative bisexual men. *Lancet* 1990; i: 969.
56. Newel GR, Mansell PWA, Spitz MR, Rueben JM, Hersh EM. Volatile nitrites. Use and adverse effects related to the current epidemic of the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Med.* 1985; 78: 811.
57. Osterloh J y col. Butyl nitrite transformation in vitro, chemical nitrosation reactions, and mutagenesis. *J. An. Toxicol.* 1984; 8: 164.
58. Osterloh J, Olson K. Toxicities of alkyl nitrites. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 727.
59. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR et al. Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. *JAMA* 1988; 259: 55.
60. Pifer LLW, Wang YF, Chiang TM y col. Boderline immunodeficiency in male homosexuals: is life-style contributory? *South. Med. J.* 1987; 80: 687.
61. Root-Bernstein RA. Do we know the cause(s) of AIDS? *Perspect. Biol. Med.* 1990; 33: 1990; 33: 480.
62. Root-Bernstein RA. Non-HIV immunosuppressive factors in AIDS: A multifactorial synergistic theory of AIDS etiology. *Res. in Immunol.* (in press) 1990.
63. Root-Bernstein RS. AIDS and Kaposi sarcoma pre-1979. *Lancet* 1990; 335: 969.
64. Root-Bernstein RS. Multiple antigen-mediated autoimmunity (MAMA) in AIDS: a possible model for post infection autoimmune complication. *Res. Immunol.* 1990; 141: 339.
65. Schnittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, Thompson L, Baseler M y col. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989; 245: 305.
66. Sonnabend JA, Witkin SS, Portillo DT. A multifactorial model for the development of AIDS in homosexual men. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1984; 837: 177.
67. Tarnawsky A, Batko B. Antibiotics and immune processes. *Lancet* 1973; i: 674.
68. Ward JW, Bush TJ, Perkins HA y col. The natural history of transfusion associated infection with human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 947.
69. Witkin SS, Sonnabend J. Immune responses to spermatozoa in homosexual men. *Fertil. Steril.* 1983; 39: 337.
70. Wright K. Mycoplasmas in the AIDS spotlight. *Science* 1990; 248: 682.
71. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human urogenital cancer: Established results and prospects for the future. In: Petz R, Zur Hausen H. *Viral etiology of cervical cancer.* Banbury Report 21. Cold Spring Harbor Lab. 1986: 321.

EL LOBULO TEMPORAL DE JUANA DE ARCO

La personalidad de Juana de Arco, una joven campesina iletrada capaz de guiar un ejército a la reconquista de su país, es sin duda intrigante.

La fuente de su energía eran visiones recurrentes y estereotipadas de carácter viso auditivo, a menudo precipitadas por el tañer de las campanas, lo que le producía un éxtasis.

Un análisis de su proceso en 1431, muestra que su juicio era claro, lo que descarta el diagnóstico de esquizofrenia y al parecer sus vivencias correspondían a crisis complejas parciales de origen lóbulo temporal.

J. H. M. G.