



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA y DOCTORADO en CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS y de la SALUD.

CAMPO del CONOCIMIENTO: BIOÉTICA

GÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE DILEMAS BIOÉTICOS A PARTIR DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN HUMANIDADES EN SALUD

PRESENTA:

JOSÉ ALBERTO CAMPOS CAMPOS

TUTOR:

DR. JORGE ENRIQUE LINARES
SALGADO, FACULTAD DE FILOSOFÍA Y
LETRAS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. AMBROSIO FRANCISCO JAVIER VELASCO GÓMEZ,
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FILOSÓFICAS.

DR. CARLOS ALFONSO VIESCA TREVIÑO,
FACULTAD DE MEDICINA.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

0. INTRODUCCIÓN. (p. 3)

PANORAMA GENERAL: LAS CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS Y LAS POLÉMICAS NO CIENTÍFICAS

LOS DILEMAS MORALES (p. 8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (p. 9)

PRIMERA HIPÓTESIS (p. 10)

SEGUNDA HIPÓTESIS (p. 11)

MARCO TEÓRICO Y METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN (p. 13)

ESTADO DE LA CUESTIÓN E INVESTIGACIONES PRECEDENTES. P.14)

CAPITULADO (p. 16)

1. EL PROBLEMA: EPISTEMOLOGÍA DE LA CONTROVERSIA. (p. 19)

TIPOLOGÍA DE LOS DILEMAS A PARTIR DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.

DESCRIPCIÓN DE LAS CONTROVERSIAS Y DE SUS ASPECTOS EPISTEMOLÓGICOS.

2. LOS DILEMAS. DISCUSIÓN BIOÉTICA Y ANÁLISIS DE CASOS (p. 141)

GÉNESIS: Confrontación entre la subdeterminación y la sobredeterminación

EPISTEMOLOGÍA. Tres momentos del dilema.

DISONANCIA COGNITIVA. Confrontación con el problema científico.

EL NODO EPISTEMOLÓGICO-AXIOLÓGICO. Punto de quiebre y decisión.

SECUELAS. Residuo moral.

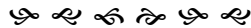
ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE CASO.

3. CONCLUSIONES POSIBLES (p. 164)

BIBLIOGRAFÍA (p. 175)

GÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE DILEMAS BIOÉTCOS A PARTIR DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.

Alberto Campos



0. INTRODUCCIÓN

PANORAMA GENERAL: LAS CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS Y LAS POLÉMICAS NO CIENTÍFICAS

Las controversias son confrontaciones de opiniones, argumentos, teorías, etc., son fenómenos discursivos dialógicos directamente dirigidos por cada contendiente al otro. En este trabajo utilizo la taxonomía de Marcelo Dascal modificada quien incluye bajo en término genérico ‘polémicas’ todos los intercambios dialógicos y los divide en controversias, discusiones y disputas. (Dascal 1995) La taxonomía será explicada en el capítulo EPISTEMOLOGÍA DE LA CONTROVERSIA. En este trabajo usaré siempre el término ‘controversia’ para referir a los intercambios dialógicos dentro de la ciencia y ‘polémicas’ para referir a los intercambios dialógicos fuera de la ciencia.

Las controversias científicas surgen de conflictos entre creencias incompatibles. En ellas, los diferentes partidarios proponen argumentos y evidencia empírica en apoyo de sus creencias. Tras un complicado proceso de deliberación, aporte de pruebas y consensos, alguna de esas ideas, como también

la combinación de intuiciones entre varias de ellas que compiten, va ganando en verosimilitud hasta que adquiere gradualmente estatus de válida o correcta, que se mantiene mientras nuevas evidencias en contra no la pongan en duda. (McAllister 2007)

Tomar decisiones respecto de cuál teoría es mejor implica qué estándares se usan para establecer qué son buenos argumentos y qué proposiciones son válidas o inválidas. Los factores por los cuales se dirimen dependen de ser admitidos por la comunidad científica y entonces son pertinentes para el valor cognitivo de una afirmación científica. (Engelhardt y Caplan 1987, Dasgal 1995)

Las controversias científicas no son accidentales, son un elemento natural, intrínseco, de la actividad científica, son características del cambio intelectual dentro y en torno de la ciencia; en ellas se manifiesta la racionalidad o irracionalidad de la investigación científica. (Dasgal 1995) Podemos preguntarnos por la naturaleza de los problemas que las originan, entre otros, su decidibilidad; las oposiciones entre sus tesis teóricas; sus dinámicas, que pueden verse desde diferentes perspectivas, psicológicas, sociológicas, ideológicas, culturales, etc. Respecto de esas dinámicas, también es posible estudiar cómo terminan cuando lo hacen, qué dejan detrás, cómo es que las aserciones que emanan de las controversias se convierten en el conocimiento científico. (Gil 1985, Mc Mullin 1987)

LOS DILEMAS CIENTÍFICOS

Las controversias pueden llegar a constituir dilemas científicos, puntos cruciales en la experiencia y en el desarrollo de la ciencia. Son conflictos entre valores epistémicos reconocidos por los científicos para los que no hay solución disponible. En este respecto difieren de las controversias y semejan dilemas morales, y una buena parte de los dilemas científicos depende de las respuestas emocionales de los científicos a los valores epistémicos en conflicto.

El problema fundamental, y en lo que semeja a un dilema moral, es que ante un dilema epistémico, cualquier solución práctica viola un *valor epistémico*, porque no es posible subsumirlo en una jerarquía más alta, y esto es porque *la jerarquía* misma es *inestable*; no es obvio saber cuál de los valores epistémicos debiera ser privilegiado ni hay un algoritmo racional que pueda resolverlo. (McAllister 2007, 21; *cursivas* añadidas.)

Hay varias similitudes o contrapartes entre los dilemas científicos y los morales. [1] a diferencia de las controversias, no consisten en un desacuerdo sobre cuestiones de hecho sino que se centran en *tensiones metodológicas*. Un dilema científico surge de la imposibilidad de obedecer todas las reglas reconocidas de un procedimiento que aplican a una situación. [2] cualquier resolución práctica posible tiene desventajas que parten del hecho de que se viola algún precepto metodológico; un dilema científico, al igual que un dilema moral y al contrario de una controversia, no admite una resolución satisfactoria en todo respecto. [3] una resolución práctica deja un residuo, análogo al residuo moral, pero que toma la forma de una insatisfacción epistémica o de un sentido de falta de entendimiento.

Mientras que la resolución de una controversia deja una sensación de satisfacción, la resolución de un dilema científico verdadero no permite esa satisfacción genuina. Esa idea de que el avance en una dirección puede acompañarse del retroceso en otra es –de acuerdo siempre con McAllister– una idea kuhniana que involucra pérdidas en *desempeño conceptual*, una “pérdida kuhniana” en la que cualquier opción entre el paradigma viejo y el nuevo tiene un costo. (McAllister 2007, Kuhn 1970) En el caso del SIDA, por ejemplo, la parte de la pérdida corresponde a la teoría de los oncogenes, dejada de lado por la corriente prevaleciente y retomada en combinación con la teoría infecciosa, años después.

Fuera del ámbito de la ciencia, los dilemas epistémicos lo son también en

sentido débil, porque si el agente no puede resolver (decidir) su posición, pero tampoco disolver la disyuntiva por falta de elementos de juicio, puede suspenderlo indefinidamente sin consecuencias. Mientras su adaptación cognitiva en el mundo no le exija un esfuerzo mayor puede guardar su opinión para mejor ocasión. Pero esos dilemas epistémicos adquieren un sentido fuerte cuando la toma de decisión afecta el pronóstico de vida de un agente enfermo; juegan un papel importante cuando médico y paciente tienen que decidir, en la incertidumbre de cada caso, el curso de acción de un tratamiento.

Esas decisiones tienen las implicaciones morales de la incertidumbre. Frecuentemente existen cursos alternativos de acción, tales como el monitoreo activo mediante marcadores o procedimientos de imagen, que van aportando datos; aun así la decisión no es más fácil, acaso menos incómoda. En todo caso, la decisión no es la misma para el médico que para el enfermo. Puede hacerse entonces un dilema en sentido fuerte, cuando no se actúa, tarde o temprano la historia natural de la enfermedad hace lo suyo; la *physis* resuelve y el paciente pierde.

Por el contrario, los *dilemas epistémicos no científicos* se resuelven, frecuentemente a pesar de la evidencia disponible, mediante preferencias casi puramente emocionales del agente, que pueden ir de lo no racional a lo irracional, que le resultan más fáciles de asimilar y de armonizar con un sistema de creencias preexistente bien atrincherado y no revisable. Cuando los *dilemas epistémicos científicos* interactúan con los dilemas *epistémicos no científicos* el problema se complica grandemente; aparece la disonancia cognitiva en toda su magnitud.

Otro contraste con la controversia es que, cuando se acepta una creencia, cualquier otra se desecha, sin pesar, por falsa, y a ello sigue un estado de tranquilidad. En cambio, cuando se decide por una acción dilemática, el anhelo, el ansia de la otra opción, el desasosiego por lo no hecho, permanecen. El dilema

deja residuo.

Las controversias científicas también pueden llegar al punto del dilema como un conflicto de valores epistémicos incompatibles, que incluyen la aceptabilidad del estatus ontológico de las entidades teóricas postuladas, consistencia, precisión, predictibilidad, éxito manipulativo — valores epistémicos relacionados funcionalmente con intervenciones. (Hacking 1983.)

Es aquí, en la frontera entre la medicina como ciencia y la medicina como arte, donde entra en juego el sistema emocional de un médico, la parte intuitiva de la toma de decisiones frente a los pacientes, como se verá en el tratamiento de los estudios de caso, de genes BRCA 1 y BRCA 2 en cáncer de mama, o de fetos con zika. En este sentido es necesario destacar que las emociones no son un simple antagonista de la racionalidad, son un tipo de racionalidad, con diferentes rangos de calidad. De hecho, las emociones pueden destrabar situaciones prácticas en las que la información es incompleta o inconsistente y la racionalidad pura no permite salir del punto muerto. Las emociones *pueden* salvar inconsistencias de la información, pero no garantizan las consecuencias morales sean aceptables o adecuadas. Lo que el agente considere aceptable puede no serlo para la persona sobre quien se decide, quien sufre las consecuencias de esa decisión.

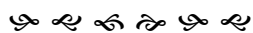
Entonces, si bien las controversias científicas se resuelven o disuelven mediante argumentos y evidencia empírica, en ocasiones existen lo que aquí llamo, en sentido débil, *dilemas epistémicos* en el seno de las controversias médicas; en sentido débil porque no pueden resolverse ni disolverse en el corto plazo, pero tampoco acaban tablas. En efecto, los protocolos de investigación continúan hasta que nuevas evidencias inclinan la balanza hacia uno u otro lado.

LOS DILEMAS MORALES

La definición más sencilla de un dilema moral es la de “una situación en la que un agente moralmente debiera (*ought*) hacer *A* y moralmente debiera hacer *B* pero no puede hacer ambas, ya porque hacer *B* es simplemente no-hacer-*A* o porque alguna característica contingente del mundo evita hacer ambas.” (Gowans 1987, 3)

Los dilemas morales dependen en muy buena medida de distintos tipos de creencias; se habla de dilemas morales en *sentido débil* cuando un agente no puede decidir entre dos opciones, entendidas como *opiniones* o como actitudes morales. Son conflictos entre *ideas incompatibles*. Los dilemas morales verdaderos, en *sentido fuerte*, son conflictos entre *acciones incompatibles*; lo que da a un dilema su sentido fuerte es el *requerimiento para la acción*, es decir, el agente no puede negarse, no puede no actuar.

En un dilema en sentido fuerte, independientemente de cualquier elección, incluso de su mejor elección, el agente siempre está condenado a fallar, a quedarse corto respecto de lo que se le exige. En una situación dilemática fuerte, el agente moral no puede hacer lo que debe hacer a menos que para ello haga lo que no debe. Un dilema moral en sentido fuerte implica, más que la sola obligación, *un requerimiento moral*, una acción que el agente no puede eludir. Si a pesar de su convencimiento se sustrae a la acción, falla por defecto. Un requerimiento moral no es asunto de ideas, es asunto de acciones. (Sinnott-Armstrong 1988)



1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando las controversias de la ciencia salen del medio científico a la luz pública producen colisiones entre sistemas de creencias. De la posibilidad misma de las diferentes herramientas tecnológicas surgen dificultades sobre cómo aplicar tales conocimientos y técnicas. En el caso de las ciencias de la vida, los nuevos tratamientos producen en el público, en el medio externo a la ciencia, que llamaré metafóricamente, extracelular, una percepción de riesgo; en otras ocasiones, las indicaciones de esos tratamientos tienen una recepción ambigua.¹

Hay situaciones en que ambos medios, intra y extracientíficos entran en confrontación franca, cuando la investigación enfrenta criterios utilitarios y criterios morales. Finalmente, fuera de la investigación *per se*, pero en estrecha relación con ella, cambios del medio extracelular (político, social, económico) tienen repercusiones en el medio intracelular (la investigación misma y los diferentes grupos de investigación) y recíprocamente, cambios en el medio interno repercuten en el externo a través de, otra metáfora, flujos iónicos transmembrana; cuando diversos grupos de interés añaden a la discusión una multiplicidad de temas no relacionados con el problema científico de fondo pero con agendas propias.

¹ En lo que sigue, usaré indistintamente *intra*, *intracelular* e *interno* para referirme a problemas o circunstancias *intrínsecas* a la ciencia, a la investigación y a sus las dinámicas, a los científicos y las discusiones entre ellos en tanto espacio o una sociedad más o menos cerrados, una celda, una célula. Usaré indistintamente *extra*, *extracelular*, *externo* para todas las circunstancias y problemas *extrínsecos* a la ciencia y que tienen relación bidireccional con ésta; los medios político, social, el público etc., un espacio abierto.

PRIMERA HIPÓTESIS

La *primera hipótesis* que planteo, *cada dilema moral* generado a partir de una controversia científica, *consta de dos componentes*. El primero es *epistemológico*, depende de los compromisos de la controversia científica que genera el dilema; el segundo componente es propiamente *moral*. Ambos componentes se confrontan, los presupuestos científicos con los presupuestos axiológicos de diferentes morales. En este trabajo defiendo la postura de que *ambos componentes, epistémico y axiológico de los dilemas son indisociables*.

La tesis de este trabajo, que no es posible entender los dilemas morales –los generados a partir de controversias científicas– *si no se entiende el problema científico de fondo*. A pesar de ser algo tan obvio, hay quienes pretenden resolver o disolver esos dilemas con base exclusivamente en principios morales, sin entender cómo se generan. Tal actitud no permite el análisis para fines de una controversia, de un intercambio honesto de argumentos; permite sólo retóricas monológicas sobre principios. Estas retóricas monológicas, de utilidad propagandística, son (bio)éticamente inútiles; aunque epistemológicamente muy interesantes.

Para fundamentar lo anterior refiero en paráfrasis a John Rawls quien en su *Teoría de la Justicia* (1980) explica que las leyes y políticas son justas cuando pueden ser acordadas por gente “libre y racional” y que estos principios son aplicables a las instituciones. Rawls niega que en la ética “los primeros principios, como enunciados sobre buenas razones, [sean] vistos como verdaderos o falsos en virtud de un orden moral de valores previo e independiente de nuestras concepciones de persona y sociedad”. (Rawls, 1999) Esto quiere decir que no hay hechos morales, ni una moral universal que pueda ser descubierta o intuita. Al contrario, Rawls sostiene que los principios de la justicia pueden ser *construidos*

y que las prescripciones morales pueden justificarse para producir una ética objetiva. En ese sentido habla de un *constructivismo ético*, no de una ética natural ni de una ética universal. (O' Neal 2003) En ese sentido, los dilemas morales que se generan de las controversias científicas pueden ser deconstruidos.

Una moral universal de primeros principios no sólo complica el panorama, enreda el análisis y evita la comunicación porque los primeros principios se defienden en última instancia de manera emocional. Como no pueden defenderse más que con el plexo solar –otra metáfora– las retóricas monológicas se gritan *in abstracto* al cañón del eco; esas disputas crecientes en decibeles no conducen a nada.

SEGUNDA HIPÓTESIS

Esta *segunda hipótesis* es ciertamente muy difícil de probar, que a mayor comprensión *racional* del hecho científico, menor la magnitud de las consecuencias en términos de daños a terceros, *si y sólo si*, las decisiones tomadas fuesen *puramente racionales*. Esto es, a mayor comprensión, valga lo que parece –pero no es– una contradicción, de la aporía en la controversia científica, menor la magnitud de las consecuencias, tanto en términos de daños a terceros como de residuo moral. Esta hipótesis se irá transparentando en la medida misma del relato de cada caso, aunque una demostración empírica requeriría a la vez un cierto número de casos de cada tipo de dilema que, como se verá, pueden ser muy difíciles de reunir. De tal suerte, al menos la evolución de cada uno pudiera servir como demostración anecdótica de esta hipótesis para casos futuros.

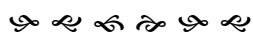
Análogamente, al igual que la ciencia no se hace a partir de primeros principios sino de hechos que se corroboran empíricamente, así pueden construirse análisis y propuestas éticas específicas, no de algo en

abstracto -como una moral sin conexión con los hechos, una moral popular intuitiva, emocional, de sentido común- sino una moral para la situación concreta que nos ocupa.

Sin embargo, hay ocasiones en que el componente epistémico es entendido cabalmente pero no aceptado frente al componente axiológico; tal es el caso de algunos dilemas al principio y al final de la vida. Bien puede entenderse que exista una malformación congénita, que para simplificar llamaré catastrófica, y que la opción del aborto sea inaceptable, y que, dados principios morales fundamentales, entendidos como compromisos axiológicos fuertes y no revisables, se prefiera traer al mundo a un ser humano con discapacidades irreparables. Bien puede entenderse que el estadio avanzado de una enfermedad haga inútil todo tratamiento y que, aún ante la certeza del sufrimiento, la eutanasia o el suicidio asistido sean inaceptables. Una pregunta fundamental que investiga este trabajo es *para quién son inaceptables las opciones de acción* respecto de las opciones de omisión. (Rescher 1975)

Otra razón por la que el componente epistemológico genera el problema moral es que, al contrario que los códigos morales, el conjunto de valores epistemológicos de la ciencia está dirigido por fines que son variables, mientras que los códigos morales suelen tener medios rígidos para fines fijos.

Esto supone aún otro problema, y no menor; si los valores epistémicos de la ciencia son variables, entonces también es posible que surjan dilemas epistémicos en la investigación científica y en las aplicaciones tecnológicas. Ejemplos particularmente interesantes, pero además proveedores de dilemas morales, son precisamente las ciencias biomédicas y las ciencias de la salud, entendidas éstas últimas como ciencias aplicadas que dirigen el uso de la ciencia y la tecnología a los sistemas de atención de la salud.



2 MARCO TEÓRICO Y METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

La *hipótesis* es que los presupuestos ontológicos y epistemológicos y los productos tecnológicos y las técnicas mismas entran en conflicto con los presupuestos axiológicos de los sistemas morales, y esas colisiones tienen consecuencias. Este es un conflicto entre la subdeterminación en la ciencia, que causa la disonancia cognitiva del agente, y la sobredeterminación en la ética, que el agente percibe como un conjunto de conductas obligatorias, que se ven entonces presionadas o hasta violentadas por esa disonancia.

Para el estudio de la génesis y consecuencias de dilemas bioéticos a partir de controversias científicas propongo tres instrumentos de análisis.

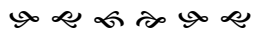
[1] El primer instrumento es una tipología de acuerdo con esos presupuestos, con la relación que existe entre controversias científicas y polémicas no científicas. La tipología es el resultado de observar el desarrollo de las controversias que se tratan en este trabajo y de analizar sus características comunes según su origen. Con base en ella propongo dos instrumentos más, dos tipos de análisis:

[2] El segundo instrumento es un análisis del nudo epistémico, que además tiene dos etapas; la primera es el diagnóstico de la anomalía y la disonancia cognitiva. La segunda etapa es el conflicto psicológico, el dilema mismo que consiste en la disyuntiva *fight or flight*, (*fight or flee*) una respuesta de estrés agudo que se resuelve mediante una evaluación que no es analítica y tampoco es un arco reflejo, pero sí es cognitiva y puede ser muy rápida. (Cannon 1929, Jansen 1995.)

Con el nudo (el dilema propiamente) puede contenderse de 3 maneras; mantener, disolver, o resolver.

[3] El tercer instrumento es el análisis del residuo moral del dilema, tras el punto de quiebre del conflicto epistémico-axiológico. El conflicto entre la subdeterminación en la ciencia y la sobredeterminación en la ética, entendido como un conflicto entre sistemas de creencias, tiene como consecuencia alguna combinación de la tríada pesar, remordimiento, culpa a la luz de una racionalización *post-hoc* de la decisión. El residuo de ese conflicto es una combinación de estados mentales que no siempre anula, y sí puede aumentar, la culpa.

Tanto del análisis del *nudo epistemológico* como del análisis del *nudo moral* de cada controversia podría, si no comprobarse con significancia estadística, al menos tenerse una presunción más sólida de la segunda hipótesis planteada, que la magnitud de los daños varía de acuerdo con la comprensión del problema científico de fondo (carga teórica) y con el bagaje axiológico (carga moral).



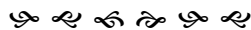
3 ESTADO DE LA CUESTIÓN E INVESTIGACIONES PRECEDENTES.

La propuesta de estudiar los dilemas desde estas particulares perspectivas teóricometodológicas es el estudio de la relación entre la *subdeterminación* -entendida como el problema en que la evidencia médica disponible no es suficiente para determinar una creencia- y la *génesis de dilemas epistémicos*, que entiendo aquí como problemas de decisión frente a opciones de diagnóstico y tratamiento que pudieran parecer equivalentes en el contexto de la gran variabilidad entre los seres vivos.

No sé de algún estudio del problema como *sobredeterminación en la ética*,

que entiendo aquí como el exceso de proposiciones fundamentales,² normas y preceptos como algoritmos que explique epistemológicamente la génesis de dilemas morales a partir de controversias científicas. El problema es todavía más intrincado cuanto esas proposiciones no pueden rastrearse hasta una sola fuente sino, de nuevo la variabilidad, a una plétora de valores culturales, por tanto sin un significado ni unívoco ni claro. Menos aún de cómo se justifican los juicios morales respecto de la poca evidencia disponible que respalda los enunciados de la medicina; ni de cómo justificar ante la incertidumbre epistémica, la certeza de las premisas axiológicas y los principios morales. Y me parece, de acuerdo con los casos estudiados aquí, que eso es un problema frecuente.

Así las cosas, propongo una investigación del dilema moral en tanto análisis epistemológico de su génesis a partir de una disonancia cognitiva, del nudo propio del dilema, de las posibilidades de mantenerlo, disolverlo o resolverlo, de las consecuencias y secuelas de alguna de estas tres acciones, a partir de un conflicto epistémico-axiológico, entre la subdeterminación y la sobredeterminación.



² El concepto original refiere al exceso de causas que se proponen para explicar un efecto en un fenómeno natural. Aquí lo adapto a los sistemas morales.

4 CAPITULADO

El trabajo se divide en tres partes.

PARTE 1. EL PROBLEMA: EPISTEMOLOGÍA DE LA CONTROVERSIA.

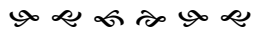
- TIPOLOGÍA DE LOS DILEMAS A PARTIR DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.
- DESCRIPCIÓN DE LAS CONTROVERSIAS Y DE SUS ASPECTOS EPISTEMOLÓGICOS.
 - TIPO 1 Extracelulares a la controversia. Los disidentes y negacionistas del SIDA, los Postulados de Koch y la evolución del concepto SIDA.
 - TIPO 2 Intra-extracelulares entre controversias científicas y polémicas no científicas. El papel de los genes *BRCA1* y *BRCA2* como causalidad del cáncer de mama y el papel del virus ZIKA en la génesis de malformaciones cerebrales.
 - TIPO 3 Intracelulares a la controversia. El médico como investigador vs el médico como médico en los protocolos fase III. El estudio de la eficacia del tratamiento con antirretrovirales *HIV Prevention Trials Network*, HPTN 052; HAART vs SIDA.
 -

PARTE 2. LOS DILEMAS. DISCUSIÓN BIOÉTICA Y ANÁLISIS DE CASOS

- GÉNESIS: CONFRONTACIÓN ENTRE LA SUBDETERMINACIÓN Y LA SOBREDETERMINACIÓN
- EPISTEMOLOGÍA - TRES MOMENTOS DEL DILEMA

1. DISONANCIA COGNITIVA: CONFRONTACIÓN CON EL PROBLEMA CIENTÍFICO. RECOLECCIÓN DE DATOS Y OPINIONES. TOMA DE CONCIENCIA DEL DILEMA.
2. EL NUDO EPISTEMOLÓGICO-AXIOLÓGICO. PUNTO DE QUIEBRE Y DECISIÓN.
 - Mantener el nudo: el Asno de Buridán
 - Disolver el nudo: los Errantes de Descartes
 - Resolver el nudo: el motivo auxiliar
3. SECUELAS Y RESIDUO MORAL.
 - ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE CASO. EN CADA UNO: LA DISONANCIA, EL NUDO, EL COSTO DE MANTENER, DISOLVER O RESOLVER. SECUELAS EN TÉRMINOS DE DAÑO Y DE RESIDUO MORAL.

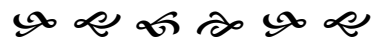
PARTE 3. CONCLUSIONES POSIBLES





*GÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE DILEMAS
BIOÉTICOS*

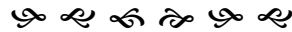
A PARTIR DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.



PARTE 1. EL PROBLEMA: EPISTEMOLOGÍA DE LA
CONTROVERSIAS



GÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE DILEMAS BIOÉTICOS A PARTIR DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.



1ª PARTE.

LAS CONTROVERSIAS

EL PROBLEMA: EPISTEMOLOGÍA DE LA CONTROVERSIA EN LA GENERACIÓN DEL DILEMA.³

Existe abundante literatura sobre dilemas médicos cuyos análisis varían en la diversidad de temas y la profundidad con que se abordan.
(citas)

También se han estudiado los dilemas morales per se, desde el punto de vista filosófico, mayormente in abstracto. Aquí me interesa explorar la génesis de los dilemas morales concretamente a partir de las controversias en la ciencia, particularmente en las ciencias de la vida.

Clave fundamental para entender este trabajo es que de la manera como se comprenda el problema científico dependerán la magnitud del dilema epistémico y del dilema moral, las dificultades en la

³ En ocasiones abreviaré el término como DM.

decisión en caso de resolución o disolución, y las consecuencias en ambos casos y, en el caso del dilema moral, los residuos morales.

TAXONOMÍA DE LOS DM A PARTIR DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.

INTRODUCCIÓN.

Las controversias científicas se llevan a cabo, *grosso modo*, en el seno de la ciencia, entre científicos, a puertas cerradas, en lo que decidí llamar el medio intracelular, en donde suceden y se discuten problemas internos a la ciencia. Como expuse en la introducción, cuando salen del ámbito de las discusiones científicas, siguiendo la metáfora, al medio extracelular, generan choques entre creencias, de tal suerte que las decisiones llevan, además de una carga teórica, una carga moral, y la interacción entre estos dos componentes puede producir dilemas.

Aquí iré en sentido inverso, de fuera adentro; he clasificado los dilemas en cuatro tipos, de acuerdo con sus componentes epistemológicos y axiológicos, designados como T1, T2 y T3 según con su posición entre los medios externo e interno a la ciencia. Sin embargo, los cuatro tipos tienen componentes epistemológicos y morales.

El tipo 1 (T1), en el que existe en el público la percepción de un dilema cuando hay una controversia científica o aún si una determinada controversia ha sido resuelta. Su característica principal es la actitud

negativa, la percepción de riesgo por parte de quienes están *fuera* de la controversia, quienes no siendo científicos no tienen un papel activo en ella y perciben tanto los resultados de las investigaciones como los tratamientos propuestos como nocivos. Por esta razón, a pesar de que las indicaciones de tratamiento puedan ser, por falta de mayor evidencia, imperfectas, ellos los rechazan indefinidamente o hasta que la enfermedad es francamente notoria e irreversible.

En el tipo 2 (T2) se generan tensiones dilemáticas mientras las controversias son aún vigentes, cuando la controversia científica todavía no ha sido resuelta y varios grupos de interés añaden a la discusión temas no necesariamente relacionados con *el problema científico de fondo* pero con agendas propias, que pueden ser afines o ajenas al problema. La diferencia con T1 es que, mientras en el primero no se cuestionan las indicaciones de tratamiento, en los T2 la actitud es ambigua en ambos medios, intra y extracientíficos y la aceptabilidad de las indicaciones son limítrofes.

El Tipo 3 (T3) se genera en el seno mismo de la ciencia (intracelulares) cuando existe tensión entre el médico como investigador y el médico en tanto procurador de cuidados, cuando el sujeto a quien se cuida también está sujeto al riesgo de un protocolo de investigación, cuando hay tensión entre la perspectiva utilitaria y la perspectiva moral.

Finalmente el tipo 4 (T4), dilemas en el núcleo mismo de la práctica, cuando decisiones morales y códigos deontológicos (no son sinónimos) se enfrentan y cuando, ante las transgresiones morales

del medio (intracelulares), la disyuntiva se presenta entre el deber de denunciar o protestar (en el interior o en el exterior) o, siguiendo el instinto de conservación (profesional), callar.

En T1 y T2 predomina el *componente epistemológico*. Por ejemplo, en T1 los médicos no tienen conflicto moral en prescribir antirretrovirales (en adelante ARVs), están convencidos de su utilidad a pesar de los efectos secundarios adversos que puedan tener en algún individuo. Conocen los beneficios de los tratamientos pero no puede conocerse por adelantado si un individuo tendrá una reacción de *alergia o idiosincrasia* a algún componente de la fórmula.⁴

En T2, a pesar de no existir la certeza teleológica de una enfermedad sólo por tener activo un gen o ser detectado un antígeno marcador tumoral, los médicos pueden proponer un tratamiento, ya para jugar del lado seguro, ya ante el miedo de la paciente, tratamiento que puede tener una indicación epistémicamente insuficiente y moralmente no justificada o, cuando epistémicamente justificada,

⁴ Una alergia es una reacción adversa que resulta de sensibilización previa a un químico particular o a alguno que es estructuralmente similar. Tales reacciones son mediadas por el sistema inmune. En medicina se entiende por idiosincrasia la reactividad anormal a un químico, que es peculiar a un individuo dado. La respuesta idiosincrática puede tomar la forma de extrema sensibilidad a dosis bajas o de extrema insensibilidad a altas dosis de las drogas. Puede resultar de variaciones genéticas que causen diferencias individuales en la farmacocinética de la droga, de factores farmacodinámicos tales como las interacciones droga-receptor o de variabilidad en la magnitud de la actividad enzimática. (Cf. Osterhoudt y Penning 2011)

moralmente cuestionable. Excluyo situaciones de dolo, cuando no hay indicación, porque no implican dilemas sino fraude.

En T3 *predomina el componente moral*. Se enfrentan criterios utilitarios a criterios morales, aunque los primeros frecuentemente toman mayor importancia. La investigación clínica necesita sujetos humanos, tarde o temprano los modelos animales tienen que ser probados por primera vez en un tipo de experimento llamado ensayo clínico. Este paso es inevitable; la única forma de asegurar que un fármaco promisorio sea efectivo es conducir ensayos clínicos limitados en humanos antes de ser comercializados. El componente moral se subordina al componente epistemológico; el descubrimiento de fármacos efectivos se hace *a expensas* del riesgo de producir daño. Con un factor agregado, los humanos que participan, son voluntarios; para ellos la decisión no siempre es un dilema, frecuentemente es la última alternativa en que la apuesta es todo o nada.

Todos los fármacos, aun los ya aceptados y de uso corriente, tienen efectos adversos. Además, los efectos adversos pueden saltar a la vista mucho tiempo después de haber sido aprobado un fármaco, cuando es consumido por poblaciones mucho más grandes que aquéllas en las que se hizo el protocolo, entonces pueden hacerse aparentes efectos que antes, durante el ensayo clínico no fueron estadísticamente significativos.

Respecto de la toma de decisiones, adelanto también que puede haber

en T1 y T2 una mayor *reticencia del componente no científico* a la acción. Ante la seguridad de quienes prescriben en carne ajena se encuentra el miedo de quienes se duelen en carne propia los problemas patológicos y terapéuticos. Éstos tienen que hacer el mismo recuento costo/beneficio desde una perspectiva personal, sin tener las competencias que les permitan entender cabalmente los riesgos. Aun si se *documentaran* en la red, no hay garantía; peor, son presa de informaciones engañosas e imitaciones de remedios que magnifican los riesgos de los tratamientos establecidos para promoverse como productos alternativos.

En T3 puede haber mayor *reticencia de los científicos* a la acción. Mientras el problema se mantenga en el secreto intracelular tal vez sea preferible callar; si los problemas alcanzan tal magnitud que salgan de control y *entonces sí*, además del riesgo social haya el riesgo personal de ser implicado, tal vez sea mejor denunciar. Pero habría que tener todos los pelos en la mano, ese es un factor, sin garantía, del punto de inflexión.

En lo que sigue, ejemplificaré la tipología que propongo con estudios de caso, intercalando la descripción de cada controversia-polémica con análisis epistemológicos parciales que permitan entender los puntos dilemáticos. Ésto hará más fácil la comprensión de la interacción y retroalimentación entre el medio interno y el externo de cada controversia. Hacer una descripción de cada una para emprender en otro capítulo un análisis epistemológico obligaría a un vaivén largo e impráctico entre ambos. En el siguiente capítulo haré

un análisis de los dilemas propiamente, desde un punto de vista cognitivo primero y bioético luego, con alusiones a los estudios de caso aquí presentados.

TIPO 1. DM EXTERNOS A LA CONTROVERSIA CIENTÍFICA, DM DE LA POLÉMICA NO CIENTÍFICA.

Este tipo de dilema se caracteriza por su predominio extracelular; mientras que para los científicos no hay duda de que el tratamiento o la técnica en cuestión producen beneficios, la percepción pública es de riesgo. Los beneficios no están exentos de efectos colaterales secundarios, pero aunque éstos últimos no se presentan ni en todos los enfermos, ni en toda su magnitud, cuando lo hacen, pueden tener consecuencias peores que si tales medicamentos o procedimientos no se hubieran utilizado.

En términos generales su indicación es clara, respecto del riesgo y, para estimarlo –que no calcularlo– en un paciente específico, lo más que puede hacer un médico es preguntar al enfermo si no sabe de antecedentes heredofamiliares o personales de idiosincrasia o reacción adversa a lo que se quiere administrar aunque, a pesar de no existir o no conocerse, no es imposible que éstos se presenten y, de hacerlo, no puede saberse su magnitud antes de tiempo. A pesar de los estudios farmacológicos previos en poblaciones de voluntarios, su poca frecuencia no significa ausencia ni puede descartarse que algún enfermo tenga un desenlace fatal. Nadie puede prever ni la

alergia ni la idiosincrasia a algún componente.

“En tiempos de Sir William Osler, en el S. XIX, era fácil y seguro el principio de primero, no dañar; las oportunidades de hacer daño eran muy limitadas.” El descubrimiento ⁵de fármacos efectivos ha transformado la situación y los riesgos son muy reales; “las curas de las leucemias, la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma testicular han sido alcanzables mediante una preparación para aceptar un grado de daño *contenible*. En otras áreas de la enfermedad aplican consideraciones similares. Todas las drogas efectivas tienen efectos adversos.” (Ritter et al. 2008, 3, *cursivas mías*.)

No sin razón, los afectados tienen una actitud negativa hacia la ciencia llamada *convencional*; hay razones justificadas para esa impresión de riesgo. Su actitud va del franco rechazo al tratamiento, a retrasar el inicio hasta que la enfermedad ha pasado de la etapa subclínica e incluso, los signos y síntomas son ostensibles o insoportables, y a la elección de un tratamiento inadecuado. De tal suerte, se eligen terapias *alternativas*, con la idea de que, siendo *naturales*, no son dañinas. En este tipo de dilemas entra en juego una

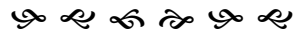
⁵ En la prensa internacional se autodenominan *AIDS denialists*. Para ellos uso el término disidentes, por la cualidad de disenso de la teoría; hay que notar que entre los *denialists* hay tanto investigadores como pacientes, periodistas, etc. Con el término disidentes excluyo a los enfermos; uso en cambio *negacionistas* para éstos últimos y todos aquellos que, siendo seropositivos negaban estar enfermos y cobijaban su raciocinio y discurso con los argumentos de los disidentes. En la prensa internacional ambos grupos forman parte del mismo caldo de cultivo.

retórica opuesta a la de un tratamiento convencional. Si es artificial, la retórica es que lo artificial es nocivo, tanto o más que el mal que se busca curar; entonces los tratamientos naturales son mejores porque no contravienen (y están en armonía con) la naturaleza.

Si el SIDA es una enfermedad causada por el estrés, que disminuye los anticuerpos, entonces una vida libre de estrés y complementada con algunas vitaminas, aumenta los anticuerpos y el SIDA se cura solo, aunque los complementos vitamínicos sean sintéticos y se fabriquen con tecnología; que se diga “los componentes vitamínicos incluidos en una fórmula son naturales” es otro enunciado cuya condición de verdad habría que probar en cada caso.

Si algunas vacunas causan autismo debido al timerosal (un conservador) entonces lo mejor es no vacunar, no inocular conservadores (vistos como nocivos por artificiales) y dejar que el cuerpo se defienda solo, de manera natural, ante las infecciones. (chck y poner New Age TLK 2010, chck biblio contra lo sagrado del cuerpo.

Para entender este tipo de controversia y los dilemas, que puede generar, veamos un estudio de caso, el de los llamados *disidentes y negacionistas del SIDA* y cómo es que diferentes supuestos teóricos entran en competencia. Cuando estos supuestos trascienden el ámbito de la ciencia y se convierten en tema público, al generarse la polémica no científica, diferentes grupos sociales afectados llegan a un punto de decisión dilemática.



LOS DISIDENTES DEL SIDA

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha estado y aún está sujeto a controversias varias. Si bien para la comunidad científica no hay duda de que es causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los años ochenta el proceso propio del descubrimiento del virus sí estuvo sujeto a fuertes controversias en frentes cruzados. Los *disidentes del SIDA*, investigadores que insistían en contender contra el *establishment* de la ciencia en numerosos puntos no defendibles: la inexistencia del virus, la falta de cumplimiento de los postulados de Koch requeridos para demostrar la existencia de un agente infeccioso, la acción de oncogenes, diferentes agentes posibles que se llamaron *cofactores*, el uso de drogas inhaladas o intravenosas *per se* (no como portal de entrada) las conductas sexuales de riesgo *per se* (no como portales de entrada), el estrés oxidativo o el estrés, simplemente. También hubo controversias sobre los métodos y criterios diagnósticos, la morbilidad y mortalidad a largo plazo, la calidad de vida con los efectos secundarios de los medicamentos antirretrovirales (en adelante ARVs).

Cada uno de éstos ha implicado controversia, pero también polémica fuera de la ciencia. Las controversias con los disidentes del SIDA se hicieron más complicadas con la introducción de factores externos —

los actores sociales de las comunidades afectadas amalgamados con la prensa en un fenómeno complejo y autoorganizativo, con picos autónomos.

En esta controversia me centraré en la idea de inferencia causal. En el contexto de una enfermedad infecciosa pueden fijarse estándares sobre los cuales se establezca que una infección, y no otra cosa, pueda (o no) causarla. Esos estándares aceptados serán más tarde los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión no son dados *a priori*, fijos, a los que todos los hallazgos debieran ajustarse para ser válidos; al contrario, se ajustan conforme la nueva teoría se va conformando con los datos disponibles, y ajustan su capacidad predictiva para los nuevos casos. En ese sentido, los postulados de Koch son un muy buen ejemplo de juicios sintéticos y de cómo los juicios sintéticos evolucionan con la teoría.

El 5 de junio de 1981 se publicó en *Morbidity and Mortality Weekly Report* el primer reporte, sobre “5 pacientes jóvenes, todos homosexuales activos [...] tratados de neumonía por *Pneumocystis carinii* confirmada por biopsia en 3 hospitales diferentes en Los Ángeles, California” con lo que después se llamaría síndrome de inmunodeficiencia adquirida.⁶ Los pacientes tenían o habían tenido

⁶ Nota bene: *Pneumocystis carinii* es un hongo unicelular descrito en 1909 por Carlos Chagas y confirmado en 1910 por Antonio Carini. (Bartlett y Smith 1991, 137) Aunque los organismos del género *Pneumocystis* son muy similares, son genéticamente diferentes y huéspedes-

infección por citomegalovirus (en adelante CMV) y candidiasis oral, no se conocían entre ellos, no tenían contactos comunes ni conocimiento de otros pacientes con enfermedades similares. (Gottlieb *et al.* 1981)

Un mes después se reporta una asociación entre sarcoma de Kaposi (en adelante KS) y neumonía por *pneumocystis* (en adelante PCP), en 20 pacientes de entre 26 y 51 años (con una media de 39). Entre 1961 y 1979 se habían registrado únicamente 3 casos de KS entre menores de 50 años. Era un tumor muy raro, multifocal, que invadía la piel y otros órganos y cuya evolución podría ir de lo indolente a lo fulminante; previamente era una enfermedad crónica de varones viejos, predominantemente judíos de oriente medio que solían sobrevivir entre 8 y 13 años. (MMWR 1981)

Ya en ese entonces se había demostrado la asociación específica entre KS e infección previa por CMV y virus del herpes; también se había formulado la hipótesis de que la inmunosupresión –de cualquier origen– podría permitir la activación de algunos oncogenes, como por ejemplo después de quimioterapias prolongadas por otros tumores. (Giraldo *et al.* 1972, Myers *et al.* 1974 Giraldo *et al.* 1975, Kapadia y Krause 1977, Gange y Jones 1978, Giraldo *et al.* 1978, Klepp *et al.* 1978, Stribling *et al.* 1978, Harwood *et al.* 1979, Penn

específicos. *Pneumocystis jirovecii* infecta humanos, *P. carinii* infecta ratas. (Smulian y Walzer 2013, 1108).

1979, Hoshaw y Schwartz 1980.)

Uno de varios problemas, el más importante para fines de esta descripción, es el debate que muestra los criterios, ontológicos y epistemológicos inamovibles⁷ de que se servían los *disidentes del SIDA*, para negar el virus como su causal, específicamente que no cumplía con los postulados de Koch en tanto argumentos necesarios y suficientes para la patogénesis del síndrome. Para ello, los *disidentes del SIDA* citaban una publicación de Koch, *Die Aetiologie der Tuberkulose, La etiología de la tuberculosis*, de 1932. (Koch 1932) Veamos la historia de los postulados.

T1 PRIMERA CONTROVERSIA. EPISTEMOLOGÍA DE LOS POSTULADOS DE KOCH.

En un primer artículo, de 1876, Robert Koch ligaba al *Bacillus*

⁷ Sospecho que ‘epistemológicos e inamovibles’ es un oxímoron.

*anthracis*⁸ con el carbunco⁹ pero con argumentos de ausencia, es decir, “si no está presente *X*, la enfermedad *Y* no se da”. ($\neg p \rightarrow \neg q$) Esto excluye la posibilidad de que *Y* sea causada por otro agente. En un segundo artículo, de 1878, aparece la primera formulación de los postulados “[1] el *microorganismo* debe ser demostrado en todos los casos de la enfermedad, [2] la distribución del microorganismo debe correlacionarse y explicar los fenómenos de la enfermedad, [3] para cada enfermedad diferente debe identificarse *morfológicamente* un microorganismo.” Este último postulado no estaba exento de problemas, como por ejemplo, que un agente pueda tener varios efectos, de tal suerte que fue cambiado por “el organismo debe ser diferente de otros organismos asociados con otras enfermedades”. Haden (1992, 251)

Koch publicó en 1884 su trabajo sobre la etiología de la tuberculosis; habitualmente sus postulados se citan de este trabajo. El artículo

⁸ Causante del ántrax, es una bacteria con forma de bastón; los herbívoros lo adquieren al ingerir esporas de pasturas infectadas; los carnívoros al comer carroña infectada; los humanos se infectan por contacto con animales infectados, sus excreciones infectadas o contaminación con productos animales. La espora (L. *spora*, semilla) es un estado en la vida de algunas células, que consiste en una cápsula de proteína que la envuelve y confiere una alta resistencia a los cambios ambientales. Cf. Anderson DM *et al.* (ed.) *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (32^a ed.) Elsevier-Saunders, Philadelphia (2012, 1755). Venes D *et al.* (ed.) *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary* (22^a ed.) F. A. Davis, Philadelphia (2009, 2189).

⁹ “CARBUNCO, ‘rubí’; ‘ántrax’, ‘peste que ataca a los animales’; tomado del lat. *carbunculus* ‘carboncillo’”. Cf. Corominas Joan y José A. Pascual. *Diccionario crítico etimológico castellano e hispánico*. Tomo I. A-CA. Madrid, Gredos. (1984, 857)

incluye la reformulación de [1] en todos los casos de la enfermedad debe demostrarse una *estructura extraña* y [3] debe demostrarse que esa estructura extraña sea un organismo *viviente* distinguible de todos los demás microorganismos, y se agregaron *dos más* [4] el microorganismo debe *cultivarse fuera del animal* enfermo y ser aislado de todos los productos de la enfermedad que pudieran ser causalmente significantes y [5] el microorganismo *aislado y puro* debe ser inoculado en animales de prueba y esos animales deberán entonces mostrar los mismos síntomas que el animal originalmente enfermo. Koch podía postular argumentos de necesidad, pero no argumentos de suficiencia ($p \rightarrow q$) porque en casos de *tifoidea* y *cólera* por ejemplo, no había podido infectar animales con cultivos puros. De tal suerte era necesario modificar los postulados para establecer tanto la etiología de enfermedades virales como la de enfermedades causadas por organismos intracelulares estrictos, como las rickettsias.¹⁰

¹⁰ Nombradas en honor del patólogo Howard T. Ricketts, son bacterias cocobacilos gram negativos intracelulares. Producen enfermedades como el tifo epidémico y la fiebre de las Montañas Rocosas. Se ha demostrado que *Coxiella burnetii* (Fiebre Q) *Rickettsia prowazekii* (tifo epidémico) y *R. typhi* (tifo murino) pueden sobrevivir fuera del vector y son muy infecciosas. Todas producen signos y síntomas similares durante el periodo agudo de enfermedades que en realidad son diferentes, si se considera que hay 12 agentes etiológicos con diferentes mecanismos de transmisión y distribución geográfica; entre otros, rash, fiebre, cefalea, náusea, vómito, tos, neumonitis y meningoencefalitis, que varían de una enfermedad a otra. Sus vectores son artrópodos como pulgas, garrapatas, ácaros y piojos, de los que son parásitos. Cf. Walker David H., J. Stephen Dumler y Thomas Marrie (2008, 1059-1067). Rickettsial

Con este contexto como fondo se produce el desacuerdo en la comunidad científica sobre el agente causal, sólo que unos discutían con argumentos de los años 80 y los otros disentían con argumentos de fines del XIX. Algunas nuevas técnicas que aparecieron durante la primera mitad del siglo XX, como la microscopia electrónica, el cultivo de tejidos y estudios serológicos.¹¹ Más tarde exigirían el cumplimiento de [4] y [5], que los viriones pudieran cultivarse *fuera* del organismo y que pudieran ser aislados *puros*, lo cual fue posible hasta más tarde, en los años noventa. (Fiore *et al.* 1990, Nyberg *et al.* 1990, Bayliss *et al.* 1990, Bayliss 1991, Bankowski *et al.* 1992)

El propósito de las diferentes versiones de los postulados de Koch ha sido proveer mecanismos que permitan satisfacer argumentos lógicos de necesidad y suficiencia – esto implica cambiar algunas particularidades de las reglas, así como también cambios en las técnicas para resolver problemas en la medida en que la Medicina cambia. El problema entre necesidad y suficiencia del tercer postulado de Koch estriba en que “X es *necesario* para que se produzca Y” no es un enunciado igual a “X es *suficiente* para que se produzca Y”. Los disidentes argumentaban que el VIH es *necesario*,

Diseases. En Fauci, Anthony S., Braunwald, Eugene, Kasper, Dennis L. *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. (17^a ed.) McGraw-Hill. 2008.

¹¹ Para más detalles sobre la historia de la detección de otros virus como los de las hepatitis A y B y el virus Epstein-Barr (causante de la mononucleosis infecciosa), además del VIH, *cf.* el excelente artículo de Victoria Harden (1992).

pero no *suficiente* para que se dé el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Exigían la demostración ontológica del virus pero no aceptaban que, de existir, fuera suficiente para causar una inmunodeficiencia de tal magnitud. Hoy se sabe que el virus es causa suficiente para el desarrollo del SIDA, dadas sus cualidades para depletar el sistema inmune.

La controversia con los disidentes del SIDA inició con la publicación de Peter H. Duesberg (1987) de un artículo intitulado “Retroviruses as Carcinogens and Pathogens: Expectations and Reality” en el que argumenta que los retrovirus sin genes onc (genes que causan cáncer) son virus de paso, comunes, benignos y sin efectos patológicos significativos.¹² En un segundo artículo objetó que el VIH sea la causa del SIDA, puesto que no satisface los postulados de Koch. En la versión de Duesberg, el postulado [1] es el argumento de necesidad, sin el organismo no hay enfermedad; sin embargo los postulados [2], [3] y [4] indican que el organismo *debe* ser cultivado y demostrar que inducen la enfermedad, es decir que de acuerdo con éstos los argumentos de suficiencia no se cumplen.¹³ (Haden 1992) Además, dado que los huéspedes pueden reaccionar de manera diferente tras el contacto con patógenos, estos argumentos de

¹² *Cancer Research*. 1987 (47) 1199-1220.

¹³ *Treponema pallidum* tampoco puede ser cultivado. De hecho, su metabolismo se conocía poco hasta que su genoma fue secuenciado en 1998.

suficiencia son más difíciles de probar.

Duesberg ignora dos postulados fundamentales de Thomas Rivers del Rockefeller Institute for Medical Research, quien argumentaba que rickettsias y virus filtrables son parásitos intracelulares *obligados*, lo que significa que no podían ser cultivados en medios inertes como postulaba Koch, sino en cultivos de tejidos –técnica que en 1927, 60 años antes del artículo de Duesberg apenas iniciaba– razón por la que los postulados debían ser modificados. (Rivers 1927)

Rivers proponía entonces sólo dos reglas para establecer la etiología de las enfermedades virales, [1] que en asociación con una enfermedad debe encontrarse un virus específico con *cierta regularidad* y [2] que el virus no debe encontrarse de manera incidental o accidental, sino como la causa de la enfermedad que se investiga.¹⁴ Estos son argumentos de necesidad; aunque no todos los virus fueran susceptibles de ser cultivados, esto no los invalidaba como agentes causales – por esa razón Rivers omite esta regla en su demostración; además Rivers también reconocía la existencia de portadores sanos. Duesberg, quien conocía el trabajo de Rivers, se apega rígidamente al criterio estricto de Koch de que *debe* encontrarse el VIH en *todo* caso de SIDA, para no debilitar su propio

¹⁴ Un fenómeno incidente es el que está incluido en esa cadena causal. Lat. de *in*, dentro y *cadere*, caer. Así como hay incidentes también hay accidentes, sucesos que son causales sin ser parte de la cadena, que siéndole próximos le afectan. Lat. de ad- ac- proximidad, y *cadere*, “que caen cerca”.

argumento de necesidad, pues en ese entonces no era posible detectar virus libres o RNA viral en todos los casos.

Duesberg propuso varios otros argumentos sobre el comportamiento del VIH para demostrar que no producía el SIDA, pero estos argumentos fueron refutados en un foro publicado en *Science* (1988) en el que debatió contra William Blattner y Robert Gallo del National Cancer Institute y Howard Temin de la Universidad de Wisconsin en Madison. (Duesberg 1988; Blattner, Gallo, Temin 1988, Duesberg 1988 a, Blattner, Gallo, Temin 1988 a)

Lo importante es que con base en pruebas serológicas en grupos estudiados prospectivamente, demostraron que a la seroconversión seguían la inmunodeficiencia progresiva y posteriormente el síndrome clínico en una secuencia predecible de eventos. También citaron casos de hijos de madres infectadas, y el hecho de que al rastrear y desechar sangre de donadores positivos la incidencia de SIDA en receptores de transfusiones se había detenido. Concluyeron que “un virus causa una enfermedad si el virus se asocia consistentemente con la enfermedad ($p \rightarrow q$) y si la interrupción de la transmisión del virus previene la ocurrencia de la enfermedad.” ($\neg p \rightarrow \neg q$) Este es de nuevo un argumento de necesidad que semeja fuertemente al argumento de Koch, sin VIH no hay SIDA (*supra*), pero también dos argumentos de suficiencia: en la mayor parte de los casos, a la presencia de VIH sigue el establecimiento del SIDA, y en la mayoría de los casos de SIDA se ha identificado el VIH.

Duesberg (1996) persistiría diez años después en la idea de que la evidencia serológica y epidemiológica no era suficiente, a pesar de evidencia serológica en contrario y de que el SIDA ya se comportaba como una epidemia en la que además tres trabajadores de laboratorio se habían infectado accidentalmente, dos en 1985 y uno en 1991. Ninguno tenía antecedentes de ningún tipo salvo la exposición a una cepa de VIH-1 filogenéticamente verificable entre los tres. (O'Brien y Goedert 1996) Esto muestra de nuevo el cumplimiento de los postulados [1] y [3] de Koch en su primera formulación y de los dos postulados de Rivers de la transmisión y patogénesis del VIH.

A pesar de que se cumplen los postulados de Koch, como lo demuestra la infección accidental de los tres trabajadores de laboratorio Duesberg insistía que no, que sólo se trataba de una *baja severa* [sic] en los T CD4+. Aquí parece que la maniobra es jugar con uno de los criterios de inclusión del SIDA, la disminución de los CD4+, sin considerar la pregunta sobre qué otra cosa pudo haber causado una baja tan severa en el accidente de laboratorio, que no fuera un evento inmunológico. (Cohen 1994 c) También parece que la maniobra es simplemente jugar con el lenguaje.

También soslaya el hecho de que existen los *sobrevivientes a largo plazo*, y los *no progresivos a largo plazo*.¹⁵ La teoría de Duesberg carecía desde un principio de capacidad predictiva sobre la historia

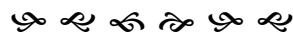
¹⁵ Long-term survivor y long-term nonprogressor, respectivamente.

natural de la enfermedad; no podía tener esa capacidad en un tiempo tan corto, no podía dar cuenta lógicamente de algunos *sobrevivientes a largo plazo* cuando el periodo medio de latencia entre la infección y los primeros síntomas es de ≈ 10 años. Actualmente se definen los *sobrevivientes a largo plazo* como aquellos pacientes vivos con ≥ 20 años desde la primoinfección; si bien en algunos la enfermedad ha progresado incluso hasta hacer que sus cuentas de linfocitos T CD4+ sean $\leq 200/\mu\text{L}$.

En contraste, los *no progresivos a largo plazo* comprenden un grupo más variado, que han estado infectados ≥ 10 años y cuyos T CD4+ se han mantenido en el rango normal sin haber recibido tratamiento con ARVs y algunos de los cuales tienen concentraciones de viremia plasmática detectables pero muy bajas. Aun en los raros pacientes con concentraciones de ARN viral < 50 copias/mL y en ausencia de terapia, siempre hay cierto grado de replicación. Fauci y Lane (2008, 1089)

Después de la primoinfección, el *no detectar* cargas virales *no significa que no existan*, se sabe que el virus nunca desaparece del organismo y que permanece oculto en reservorios celulares, principalmente en los T CD4+ no activados. *No detectar* significa simplemente que las pruebas utilizadas no tienen suficiente poder de resolución para descubrir cargas tan pequeñas. De nuevo, el que no se detecte no significa que no exista, solamente significa que no se ve. *La ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia.*

Este aspecto de la controversia fue retomado por un sinfín de defensores con diferentes registros lingüísticos y calidades de argumentación. Abordaré este aspecto en la sección siguiente.



LOS NEGACIONISTAS DEL SIDA

Cuando la controversia salió a la luz pública, bastante tempranamente, se sumaron a ella grupos no científicos que incluían desde personas infectadas hasta periodistas con poco rigor, grupos musicales, médicos alternativos, que señalaban como causantes el estrés, los compuestos oxidantes en la dieta, la vida agitada, la teoría del complot en su versión de la colusión del estado con las farmacéuticas, la terapia con vitaminas y alimentos antioxidantes, la curación mediante un estilo de vida sano, más espiritual y sereno, y otras ideas con diferentes sesgos. A éstos denominaré *negacionistas*, pues no disentían en cuestiones teóricas o metodológicas para la demostración del virus y sus efectos, sino que negaban la existencia del virus y de la enfermedad con opiniones con fundamentos muy variados.

La siguiente cita extensa da cuenta de la calidad de uno de los negacionistas más activos; de paso, permite un atisbo a su retórica,

“Otro de los hechos que más [sic] favoreció llegar al error cometido está en la crisis [sic] que vive el establecimiento científico y por consiguiente en sus fallas en la metodología investigativa [sic], es decir, en el incumplimiento de los requerimientos epidemiológicos. Ninguno de los postulados en que se basa la teoría infecciosa del SIDA cumple los requisitos del método investigativo. [sic] El SIDA no cumple los postulados de Koch (cita el artículo de 1932) ni los demás requisitos de la epidemiología para ser una enfermedad infecciosa. Ninguna de las bases de la hipótesis VIH-sida, ha sido demostrada a nivel objetivo. No son más que simples suposiciones teóricas creadas por las mentes de los generadores de esa teoría.” (Giraldo 2007).

Así daba cuenta Roberto Giraldo del criterio epistemológico. Su explicación del criterio ontológico era más sencilla, el virus no existe; de donde, lo que no existe no satisface postulados, ni nada.

MAGGIORE, DE LA NEGACIÓN AL ÍCONO, AL ENCUBRIMIENTO.

La confusión epistemológica respecto de la evolución y aplicación de criterios llevó a la fatalidad a la más tristemente célebre de las negacionistas, Christine Maggiore, por su activismo tan dañino y de efectos persistentes, aun *postmortem*. Su historia es al mismo tiempo evidencia del mecanismo de negación llevado de la neurosis por

distorsión cognitiva, a la distorsión de la realidad.

Christine Joy Maggiore nació en Chicago en 1956. Fue fundadora de la organización *Alive and Well AIDS Alternatives* y autora del libro *¿Qué tal si todo lo que pensabas que sabías sobre el SIDA fuese equivocado?*¹⁶ Era una persona con buena educación, graduada en mercadotecnia, que había viajado por Europa y vivido Florencia unos años. En 1992 como parte de un examen rutinario dio positiva para una prueba de VIH. Entonces se involucró como voluntaria en varios proyectos de ayuda para enfermos con SIDA, — la *American Foundation for AIDS Alternatives*, *AIDS Project Los Angeles*, *L.A. Shanti* y *Women at Risk*. Maggiore alguna vez declaró al Times de Los Ángeles que pensaba estar haciendo algo bueno.

Pero las cosas cambiaron cuando conoció a Duesberg en 1994. Maggiore cambió del activismo al negacionismo duro; graduada en mercadotecnia, reitero, empezó a cuestionar la literatura sobre el VIH. Creía que la seropositividad para el HIV podía deberse a vacunas contra la influenza, infecciones virales comunes e incluso el embarazo. (Gorman y Zavis 2008) En 1995 empezó a cuestionar que el virus de la inmunodeficiencia causara SIDA; en 1998 causó el enojo de la gente cuando amamantó a su hijo Charlie en público. Cuando nació su hija Eliza Jane (EJ), Maggiore, que entonces era

¹⁶ Christine Maggiore (2000) *What If Everything You Thought You Knew About AIDS Was Wrong?* Amer. Foundation for Aids Alternatives. (4^a ed. rev.)

asintomática, también la amamantó, argumentando que “la leche materna provee importantes anticuerpos de inmunidad [...] quería dar a mis hijos todas las ventajas, y haciendo eso con Charlie tuve un hijo hermoso y sano. Amamantando a Eliza Jane tuve una hija hermosa y sana”. Hay que notar que su primer argumento es un argumento verdadero, salvo que el VIH pasa la barrera mamaria, y la leche producida los contiene, de modo que es infecciosa. Confundió la percepción de dos bebés asintomáticos como sanos. Si lo que no se ve no existe, las percepciones sensoriales son consideradas como reales; los procesos subyacentes, desconocidos, son percibidos por los enfermos como irreales.

La controversia había pasado de las revistas científicas a los medios. Respecto de no hacer pruebas para detección de VIH Maggiore decía “¿por qué arriesgarse al estigma, la etiqueta médica, las drogas tóxicas? No tenía sentido para mí someterla a eso. Como madre, es mi trabajo proteger a mis hijos, y hacer todo lo que puedo para asegurar que tengan una vida larga, sana, feliz y productiva.”¹⁷ En 2005 Maggiore aseguraba estar en perfectas condiciones de salud sin tratamiento con ARVs. Su esposo Robin Scovill había dado resultados negativos a pesar de lo que Maggiore describía como “una década de relaciones normales y libres de látex”. Había pasado del negacionismo

¹⁷ Did HIV-Positive Mom's Beliefs Put Her Children at Risk? ([http:// abcnews. go. com/ Primetime/ print?id=1386737](http://abcnews.go.com/Primetime/print?id=1386737)). *ABC Primetime Live*. Diciembre 8, 2005. Consultado en diciembre 20, 2011.

duro a *poster girl*, ícono de la lucha contra la falsedad del *establishment*.

Pero en abril de ese año su hija, EJ, presentó síntomas que parecían un resfriado común, con tos y jadeo que se agravaron rápidamente. Fue vista por Paul Fleiss quien conocía su seropositividad; sin embargo no se hicieron más pruebas. El Dr. Jay Gordon, declaró a *Primetime* que no había nada alarmante sobre la enfermedad de EJ. Maggiore consultó luego a Philip Incao, uno de los médicos miembros de la mesa directiva de *Alive and Well*. Incao, practicante de medicina holística, hizo el diagnóstico de una infección del oído, y prescribió amoxicilina. Luego declaró a *Primetime* que “EJ estaba levemente enferma, no hay modo de que (yo) la considere en peligro.” Cerca de la media noche del 15 de mayo la niña tuvo un colapso respiratorio; fue llevada urgentemente al hospital, donde el deceso se pronunció a las 5:40 a.m. La autopsia reveló que EJ tenía bajo peso y baja talla para su edad; además, atrofia del timo y de otros órganos linfáticos, y sus pulmones estaban infectados con *Pneumocystis*. El tejido cerebral mostraba cambios consistentes con encefalitis, con lo que se concluía que la niña tenía SIDA avanzado.

Maggiore negó los resultados de la autopsia hecha por el Dr. James Ribe, del Forense de Los Ángeles, argumentando que había un sesgo político, y a continuación hizo revisar los resultados por el médico negacionista Mohamed Al-Bayati quien concluyó que la niña había muerto por una reacción contra la amoxicilina. En un análisis de las causas que llevaron a EJ al paro cardíaco, Al-Bayati publicó que la

muerte de la niña se debió a una alergia aguda a la amoxicilina, pero también refiere que la infección respiratoria que tuvo tres semanas antes habrían sido causadas por un parvovirus. (Al-Bayati 2005)

La muerte fue investigada por la policía de Los Ángeles sobre la base de negligencia médica o de poner en peligro a un menor; sin embargo no se hicieron cargos puesto que en Maggiore efectivamente llevó a su niña con los médicos. El *Medical Board* de California hizo cargos contra el pediatra Paul Fleiss, argumentando que éste sabía de la seropositividad de la madre y que aun así no le aconsejó evitar alimentación al pecho lo cual constituyó una grave violación a la práctica médica estándar. Se le revocó la licencia para practicar, pero esta sentencia fue cambiada en favor de un periodo probatorio de 35 meses durante el cual debería tomar cursos de educación médica continua. En cuanto al doctor Incao, fue advertido de que cualquier otra instancia de práctica médica por debajo del estándar aceptado podría resultar en procedimientos disciplinarios.¹⁸

Maggiore siguió manteniendo sus convicciones a pesar de todo y sin cuestionar su entendimiento sobre el asunto. (Ornstein y Costello 2005) La negación de Maggiore se convirtió en algo “literalmente maligno [...] se dio a tergiversar, distorsionar y socavar la ciencia del SIDA, los programas médicos y las políticas públicas [...] la negación de Maggiore causó daño primero a ella, luego a su hija y en última

¹⁸ <http://www.aidstruth.org/denialism/legal> Acceso diciembre 20, 2011.

instancia a quién sabe cuántos otros, ilustrando claramente la progresión de la negación psicológica ordinaria, a la negación maligna, al negacionismo.” (Kalichman 2009, 4)

El 27 de diciembre de 2008 Maggiore murió a la edad de 52 años de una neumonía; la oficina forense del Condado de Los Ángeles certificó que había muerto por una neumonía de seis meses de evolución. Sus compañeros negacionistas argumentaban que la neumonía no estaba relacionada con el SIDA y sugirieron que pudo haber muerto de una "limpia holística" (*holistic cleanse*) o de estrés, o de resfrío y neumonía. Su certificado de defunción establece que murió de herpes diseminado, neumonía bilateral y candidiasis oral; también se revela que no se hizo autopsia.¹⁹ En la página que publicita su libro se la presenta como una emprendedora exitosa.²⁰ En un *mensaje de la autora* Maggiore escribe “lo que tenemos en común no es una cualidad genética única, sino la habilidad de *liberarnos* a nosotros mismos *de temores infundados* y abrazar nuestra *habilidad natural* para vivir en salud.” (*cursivas mías*)

A la luz de los datos actuales parece que la relación VIH y SIDA es (casi) una tautología; un 40% de los paciente VIH positivos progresan a SIDA en el lapso del primer año a partir del diagnóstico (Mark 2008, 21). Es más, la magnitud de la viremia (carga viral) en un *punto de*

¹⁹ Cf. <http://www.aidstruth.org/new/sites/default/files/maggiore-death-certificate.pdf>

²⁰ http://whatifeverything.com/whatif/the_author.html

ajuste a un año tiene implicaciones de pronóstico para la progresión de la enfermedad por VIH.²¹ Se ha demostrado que la mortalidad de las personas con un punto de ajuste bajo entre los 6 meses y el primer año es también baja, comparada con personas cuyo punto de ajuste es muy alto para el mismo período. Hay que recordar también que en ausencia de tratamiento incluso personas con menos de 50 copias de RNA-VIH, siguen teniendo replicación viral – la replicación nunca cesa.

Todos los individuos infectados progresan al SIDA, que tiene a largo plazo una fatalidad del 100 por ciento. En términos de algunos investigadores, “[n]o hay nada como el VIH, no hay ninguna enfermedad, ninguna enfermedad infecciosa que característicamente mate a todo aquél que la contrae.” (Francis

²¹ *Viral set point, punto de ajuste viral.* Un *set point* es cualquier punto de ajuste de alguna variable de un sistema de control. Un sistema de control se define como el conjunto de componentes que pueden regular su propia conducta o la de otro sistema con el fin de lograr un funcionamiento. La teoría del control trata el comportamiento de sistemas dinámicos mediante inputs (entradas, datos) y feedback (retroalimentación). Cf. Wiener, Norbert (1948) *Cybernetics, or the Control and Communication in the Animal and the Machine*. En sistemas vivos se conoce también como variable esencial (*essential variable*), que debe mantenerse dentro de los límites asignados para alcanzar una meta particular, p.ej. la supervivencia. Desviarse de ese punto es salir de la regulación, del uso de la retroalimentación para regresar el sistema a su estado estable. Cf. *Cybernetics: Effective Methods for the Control of Complex Systems*. En Achtenberg, Jan y Dirk Vriens *Organizations. Social Systems Conducting Experiments* (2a. ed.) Berlín, Springer (2010, 47).

2009)²² “Hay este sentido de complacencia de que [algo] está mejor y no está mejor, toda esta gente, estos más de cuarenta millones de personas que viven con el virus morirán de SIDA. Las estadísticas están creciendo, todas excepto por una, la cantidad de gente curada; aun cuando hay remisiones muy largas, aún es cero. (Cole 2009)²³

MBEKI, EL GENOCIDIO POR PREJUICIO.

Las afirmaciones negacionistas tuvieron eco en Sudáfrica, donde las políticas de negación del SIDA del presidente Thabo Mbeki (junio 1999-septiembre 2008) resultaron en miles de muertes innecesarias. Para tener una idea de la mortalidad del síndrome, en un estudio de la Escuela de Salud Pública de Harvard²⁴ se estima que se perdieron

²² Donald P. Francis es epidemiólogo, ex director del CDC (Centro de Control de Enfermedades) actualmente director ejecutivo de GSID (Global Solutions for Infectious Diseases) en entrevista para Brent Leug (director) House of Numbers: Anatomy of an Epidemic. 2009. En V. O. <https://www.youtube.com/watch?v=MH0NWPu7bMg>

En V. O. S. <https://www.youtube.com/watch?v=azetBmX1pY0>

²³ Kenneth Cole es Chairman of the Board de amfAR (American foundation for AIDS Research, Fundación Americana para la Investigación sobre el SIDA) en entrevista para Brent Leug (director) House of Numbers: Anatomy of an Epidemic. 2009.

En V. O. <https://www.youtube.com/watch?v=MH0NWPu7bMg>

En V. O. S. <https://www.youtube.com/watch?v=azetBmX1pY0>

²⁴ Department of Immunology and Infectious Diseases; Harvard School of Public Health AIDS Initiative.

más de 320,000 vidas y 2.2 millones de años/persona por no implementar el programa de tratamiento con ARVs en Sudáfrica. 35,000 bebés nacieron con SIDA, lo que significa 1.6 millones de años/persona perdidos; en total 3.8 millones de años/persona perdidos entre 2000 y 2005. Un problema serio es que, frecuentemente, las prácticas apropiadas de salud son determinadas por un número pequeño de políticos que no saben de ciencia y que además son mal asesorado; en Sudáfrica miles de personas perdieron la vida por no aceptar la disponibilidad de ARVs para prevenir el SIDA a tiempo. (Chigwedere *et al.* 2008) Mbeki decidió la opción de la medicina tradicional, con el argumento de prueba de la antigüedad como criterio empírico; como falacia argumental es la muy frecuente apelación a la tradición. Digamos, “si lo natural ha funcionado desde siempre, la medicina natural funciona”. , de su fundamento natural y por tanto sano, en contra de lo artificial y por tanto perjudicial. El problema particular en este caso es que los efectos secundarios indeseables de la terapia con ARVs son de presentación en el corto plazo, mientras que la historia natural del síndrome es muy larga, lenta, insidiosa a veces, y puede parecer entonces que en el balance costo/beneficio una persona asintomática estime que son mayores los riesgos del coctel farmacológico. Lo ‘ancestral’ es sinónimo de ‘universal’ y por tanto ‘benigno’.

Este es un ejemplo de la cuesta resbalosa, el sesgo consiste en que no tenemos evidencia ni de la benignidad de lo natural, ni de la benignidad de lo antiguo, ni de que sean más seguros que cualquier

cosa provista por la tecnología; además, otro sesgo dentro del sesgo, e insospechado, que las técnicas tradicionales, por ancestrales que sean no son naturales, son tecnología, son producto del hombre. Esa decisión sesgada y con información deficiente es muy costosa en términos de mortandad. En la cuesta resbalosa los diferentes sistemas de pensamiento ya no luchan, coexisten – el intelecto deriva.

El estado actual del conocimiento científico es que el VIH existe, que los postulados de Koch se cumplen y que el virus es causante del SIDA. El VIH 1 es detectable en todos los individuos seropositivos, sintomáticos o asintomáticos, se contagia por vía sexual y por vía sanguínea; el VIH causa la muerte de los linfocitos TCD4+. Pero, incluso cuando pareciera que algunos puntos de discusión han quedado establecidos, luego de un tiempo la polémica se reactiva. Podría decirse que a consecuencia del miedo, que rebasa otro *set point*, ahora un punto de ajuste *social*, el número crítico de personas recién seropositivas que inician sus pesquisas, su *via morbi*, entra al debate a gran escala. Bien que ante el abanico de procesos patológicos del síndrome, el camino sería mejor llamado *via morborum*.

Cada primero de diciembre, *Día Internacional de la Acción Contra el SIDA* resurgen las dudas ontológicas sobre el VIH; los recién seropositivos reinician un círculo vicioso de dudas entre lo convencional y lo alternativo. Estos temores se hacen patentes en los

foros en México. (Alejandro Brito Lemus²⁵ 2011) Luego el pico decrece, y crece al año siguiente, y decrece; diríase un camino de eterno retorno, de la ignorancia al horror de la ignorancia, y de la muerte, la ignorancia máxima.

T1 SEGUNDA CONTROVERSIA. EPISTEMOLOGÍA DEL CONCEPTO 'SIDA'.

Así como he descrito la evolución de los postulados de Koch, es preciso tratar ahora la evolución de los criterios de inclusión utilizados para las diferentes definiciones de caso del concepto 'SIDA'. Es importante por razones epidemiológicas, que permiten el reporte, rastreo y estadísticas sobre el avance de la pandemia, pero también es importante por razones epistemológicas, que permiten conocer cómo se construyen y evolucionan los conceptos de acuerdo con la experiencia acumulada y hasta qué punto estos conceptos construidos se ajustan a (o reflejan...) la evolución de un proceso patológico. Proceso que, además, tiene diferentes ritmos en diferentes enfermos.

El estudio de la evolución del concepto nos permitirá conocer los problemas que las definiciones implican; entre otros, en este caso, los

²⁵ Director de Letra S, Sida, Cultura y Vida Cotidiana A.C., director del suplemento *Letra S, Salud, Sexualidad, Sida*, que se publica en el diario La Jornada. (Comunicación personal).

problemas de una “epistemología del imaginario popular”, que fuera del ámbito médico se entienda ‘seropositividad’ como sinónimo de ‘no enfermo’ (todavía) y que se confunda el término ‘seropositividad’ con ‘anticuerpos positivos’ y por tanto con ‘inmunidad’.

Las expresiones médicas, a menudo sobreentendidas en el colectivo de la profesión, son mal entendidas en el exterior. Decir “con anticuerpos *positivos*” significa que se detectaron (positivamente) en un análisis apropiado. En el caso de la infección por VIH ‘positivos’ no significa que sean benignos, no significa que confieran protección como otros anticuerpos producidos contra otros virus. La presencia de anticuerpos contra el VIH tiene un significado paradójico, pues una mayor concentración sanguínea refleja una tasa mayor de replicación del virus y un pronóstico peor en el corto plazo.

Cuando la concentración de anticuerpos decrece, no lo hace por una disminución de la población viral sino por la destrucción masiva de glóbulos blancos, productores de anticuerpos, que el virus causa; reflejan entonces lo contrario, una evolución catastrófica, la inmunodeficiencia, la depleción de las defensas.

Entremos de lleno a la evolución del concepto. Una controversia médica evoluciona impulsada por conceptos que se reformulan mediante consensos y en la medida en que se adquiere nueva evidencia de las interacciones entre los diferentes procesos patológicos. Así como los postulados de Koch evolucionaron para hacer frente a las necesidades predictivas de la teoría infecciosa de la

enfermedad, así evolucionaron el concepto ‘SIDA’ y la categorización de sus estadios clínicos para fines de pronóstico. Antes del concepto ‘SIDA’ los nombres provisionales de esta enfermedad eran inapropiados y restrictivos. En la medida en que el concepto evolucionó se utilizaron categorías de estadificación con mayor concordancia predictiva.

La enfermedad se llamó en principio GRID, *Gay-Related Immune Deficiency*, un concepto epidemiológico o sociológico, no etiopatológico. A manera de analogía baste recordar que la sífilis se llamó también *morbus gallicus* (el mal francés)²⁶, la *malatia napoletana* (la enfermedad napolitana), el mal español; gentilicios carentes de significado etiopatológico. Con GRID se hablaba de una nueva enfermedad en una *etnia* precisa y marginal, en tanto la ciencia recurría a modelos teóricos que hubieron de ser refinados, como la “disfunción de la inmunidad celular” o postulados como los de Koch. (O'Brien y Goedert 1986) Dado que no había unidad causal ni etiopatogénica, se adoptaron términos como ARC (*AIDS-Related Complex*), LAS (*Lymphadenopathy Syndrome*), PGL (*Persistent Generalized Lymphadenopathy*), *Gay Pneumonia*.

Estas definiciones son una mezcla de preferencias sexuales con enfermedades sociales, trabajos impuros y asuntos raciales. Tienen

²⁶ Cf. Fracastoro, Girolamo. *Hieronymi Fracastorii Syphilis siue Morbus Gallicus*. Veronae, Stampata da Stefano Nicolini da Sabbio e fratelli, 1530; *Hieronymi Fracastorii Syphilis, siue Morbus Gallicus*. Impressum Romae: apud Antonium Bladum Asulanum, 1531.

como causa los diferentes registros lingüísticos *ab initio* usados por los investigadores y asociaciones de hecho y valor; el lenguaje natural no es aséptico en la ciencia. Algunas de sus consecuencias son, precisamente, que las controversias científicas expresadas en estos términos originan polémicas externas no científicas y cargadas de valor, que estos intercambios dialógicos pueden evolucionar por cuevas resbalosas de confusión y producir efectos bola de nieve. Producen también miedo, real o percibido, y reactivan estigmas. “Mucho como la sífilis en otros tiempos, los nombres más tempranos de las enfermedades recientemente conceptuadas son erróneos. Revelan el error médico, la insuficiencia del concepto y el prejuicio moral.” (Grmek 1990, 32)

En 1982 el Centro de Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta, GA, (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) estableció el primer concepto de SIDA *antes de la identificación del VIH* como agente causal. Un concepto en términos del CDC se llama definición de caso (*case definition*). La publicación hace hincapié en que la definición “podía no incluir el espectro completo de las manifestaciones de SIDA, que podían ir de la ausencia de síntomas [...] a síntomas inespecíficos, *e.g.* fiebre, pérdida de peso o linfadenopatía generalizada persistente, a enfermedades específicas insuficientemente predictivas de inmunodeficiencia celular [...] *e.g.* tuberculosis, candidiasis oral, herpes zoster o neoplasias malignas que causan, o resultan de, inmunodeficiencia.” (CDC 1982a) Era un síndrome, un proceso patológico sin unidad etiológica, un concepto

clínico. Pero en realidad era *menos* que un síndrome, un amasijo de enfermedades inconexas o conectadas sólo por su aparición en esa *etnia* precisa y marginal.

Para 1985 se tenía la sospecha de un virus, con dos denominaciones (HTLV-III/LAV) cuyas manifestaciones clínicas iban de ninguna a trastornos neurológicos, infecciones oportunistas y cánceres. La revisión de la definición de caso incluía sólo manifestaciones secundarias que reflejaban de manera confiable la presencia de inmunodeficiencia y las manifestaciones leves no eran reportadas en todos los casos. Por ello se adoptaron, además de las pruebas serológicas, otros criterios de inclusión: histoplasmosis, isosporiasis con diarrea mayor de un mes de duración, candidiasis broncopulmonar (y no sólo oral), linfoma no-Hodgkin y sarcoma de Kaposi (en adelante KS).

Pero muy importantemente, un criterio *casi* de necesidad: no se incluían pacientes en quienes la prueba de detección anticuerpos (Ac) contra HTLV-III/LAV era negativa y no tenían linfopenia (disminución de los linfocitos) T, *a menos* que cumplieran con otros criterios, neumonía por *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis carinii pneumonia*, PCP), CMV o KS. *En ausencia de prueba*, cuando no era posible efectuar la prueba de detección de Ac (por razones de disponibilidad), prevalecían los criterios previos. (CDC 1985)

De aquí se desprende que las pruebas negativas, la ausencia de detección de anticuerpos y la cuenta normal de linfocitos, no

significaban que el individuo estuviera sano. En 1985, en ausencia de PCP, CMV o KS, la negatividad de las pruebas no significaban nada. Si una persona hubiera hecho las pruebas disponibles en ese entonces, con la especificidad y sensibilidad de ese entonces, la ausencia de evidencia *sobre* el virus le habría significado evidencia de ausencia *del* virus. Desde la perspectiva de la polémica no científica habría tenido razones suficientes para tener la (falsa) tranquilidad de no haberse contagiado ni ser infectante.

La tranquilidad de creer que “no pasa nada” le permitía continuar libremente, y (acaso) sin prevención, prácticas como sexo anal, sexo grupal, sexo casual, prostitución, sin considerarlas prácticas de riesgo. ‘Sexo seguro’ era un concepto casi vacío, sinónimo, poco más o menos, de ‘libre de embarazo’.²⁷ En términos epistemológicos, no obstante, para fines de la controversia entre los científicos, la ausencia de evidencia no era evidencia de ausencia. Eso lo abordaré al tratar los conceptos ‘seroconversión’, ‘ventana de seroconversión’, ‘indeterminadas’, ‘pruebas no reactivas’ y ‘seropositividad’.

La definición de caso se refinó y amplió en 1987 dependiendo de indicadores de infección en ausencia de detección de Ac contra VIH o en caso de pruebas no concluyentes; además de los inculcados habituales, se definieron otros indicadores presuntivos del espectro

²⁷ En 2017, desgraciadamente, ‘sexo seguro’ sigue teniendo para algunos sectores sociales, el mismo significado.

de manifestaciones de infección por VIH no incluidos previamente como encefalopatía, emaciación, septicemia, abscesos profundos y cuentas de linfocitos T CD4+ ²⁸ <400/mm³. De esta forma se buscó afinar el filtro, aun a riesgo de diagnosticar falsamente a algunos como positivos para incrementar el reporte de casos *posibles*, buscando para el paciente individual un diagnóstico correcto. (CDC 1987)

Las versiones de definición de caso incluían diferentes enfermedades oportunistas que se presentaban de acuerdo con las circunstancias epidemiológicas particulares de diferentes regiones. Por ejemplo, en los EE. UU. la PCP era más frecuente entre los hombres que tienen sexo con hombres (en adelante HSH), mientras que las infecciones por mycobacterias y *toxoplasma* lo eran en el Caribe y *cryptococcus* en otros países en desarrollo. (Blattner, Gallo, Temin 1988, 1988a)

Dos conceptos más; ‘seroconversión’ refiere a la detección de Ac específicos como resultado de infección o inmunización, y ‘ventana de seroconversión’ refiere al periodo en el que los recién infectados son capaces de transmitir el VIH pero no han desarrollado todavía los Ac o éstos se encuentran en cantidades tan pequeñas que no son detectables por los procedimientos de laboratorio disponibles. Las primeras pruebas de detección de Ac no eran suficientemente sensibles para detectar la seroconversión, es decir, que no detectaban

²⁸ CD4: Cúmulo de Diferenciación 4, *Cluster of Quadruple Differentiation*.

cantidades muy pequeñas de partículas virales, de modo que podía haber pruebas falsamente negativas. Por otra parte, si no se conocía exactamente el momento de la infección como por ejemplo una transfusión sanguínea o de un contacto sexual, no podía estimarse el tiempo de ventana, y eso confundía enormemente a los negacionistas.

Reportar una prueba como *indeterminada* es, a mi juicio, un eufemismo para referir una reacción sin asumir su certeza; por no ser la reacción francamente evidente en las tiras reactivas sino “*parcialmente positiva*” (una limitación de la tecnología disponible) o porque los reactivos no fuesen lo suficientemente específicos (puros), que pudieran por tanto *positivizar* al reaccionar con otros productos.

El hecho de que algunas pruebas fueran reportadas como ‘*non-reactive*’ (no reactivas) quiere decir dos cosas, que la prueba, el kit, la técnica en ese momento, no era lo suficientemente sensible para detectar (reaccionar el sustrato ante) cantidades muy pequeñas, o que los pacientes estaban en la ventana de seroconversión, el periodo en el que los infectados no han desarrollado todavía todos los Ac al VIH o éstos pueden existir en cantidades aún indetectables. De tal suerte, los tiempos de seroconversión, de la *positivización* del suero, son variables de una persona a otra. Esto nos lleva a otro concepto.

‘Seropositividad’ es un concepto problemático. Cuando se habla de seropositividad, habitualmente se entiende que el sistema inmunológico ha producido Ac contra un agente patógeno y que estos Ac le confieren inmunidad contra infecciones futuras. En el caso de

la infección por VIH, he dicho antes, la seropositividad no implica inmunidad, refleja el tamaño de la población viral y la magnitud de la infección. A mayor seropositividad, mayor infectividad.

Importantemente, un individuo seropositivo para el VIH no es un *portador sano*, es infeccioso y tiene mecanismos de defensa inmunológica ineficientes. (Fauci 1988) El término '*portador sano*' es otro concepto epidemiológico problemático; yo diría que es un oxímoron. Un *portador asintomático* no es sano, aunque un *enfermo asintomático* realmente *crea* que está sano; asintomático solamente es sinónimo de no sentir, de no percibir un proceso oculto. En ese sentido, por ejemplo, el dolor y la fiebre siguen manteniendo su preeminencia como augurios de mal presagio. Sin signos externos, la vida sigue *normal*.

Actualmente existen ensayos para la detección de ARN o ADN viral²⁹ en cantidades muy pequeñas; son *positivos* (los productos pueden ser detectados) en un tiempo muy corto después de la infección y resuelven el problema del retraso en la detección de la seroconversión. (Saiki et al. 1988)

Las primeras definiciones de caso tienen un enfoque tan estrecho en el SIDA *per se*, la última etapa clínica, que las personas piensan más en términos de las manifestaciones (reales) y menos del virus (lo que

²⁹ ARN: Ácido Ribonucleico, *Ribonucleic Acid* (RNA); ADN: Ácido Desoxirribonucleico, *Deoxyribonucleic Acid* (DNA).

subyace). (Redfield, Wright, Tramont 1986; Redfield y Burke 1988) Con todo, en países con infraestructura de laboratorio limitada para detectar Ac virales persisten las definiciones de caso con criterios y recomendaciones para vigilancia epidemiológica sin pruebas serológicas; por ejemplo, Abiyán/OMS, Bangui/OMS, Caracas/OPS y Caracas revisada OPS. (Levy, JA 1993, OPS 2001)

CD4 Categories	Clinical Categories		
	(A) Asymptomatic	(B) Symptomatic, Not A or C Conditions	(C) AIDS-Indicator Conditions
(1) ≥ 500 cells/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200 cells/mm ³ or CD4% < 14	A3	B3	C3

La clasificación para 1993³⁰ sustituyó la definición de caso de 1987 para caracterizar mejor la morbilidad y permaneció en uso hasta el 2008; en ella se incluye, además de la detección de Ac, la identificación antígenos (Ag)

del VIH. Se categoriza según la cuantificación de linfocitos T CD4+ y se agregan tres criterios clínicos: tuberculosis pulmonar, neumonía recurrente y carcinoma invasivo del cuello uterino. En esta definición de caso se establece una matriz de 9 categorías posibles con base en el estado clínico (A, B, C) y en el estado inmunológico (1, 2, 3) reflejado por la cuenta linfocitaria más *baja*, no la más reciente, sea $\geq 500/\text{mm}^3$, $200-400/\text{mm}^3$ y $< 200/\text{mm}^3$. Con esto se buscó reflejar *la etapa clínica* más avanzada y el peor estado inmunológico a pesar de una aparente mejoría. (CDC 1992)

³⁰ 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *Morb Mortal Wkly Rep.* Recomm Rep. 1992, 41 (RR-17): 1-19.

2008 CDC Case Definition for HIV Infection: Summary Table		
Stage	Laboratory Evidence*	Clinical Evidence
Stage 1	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> CD4 count >500 cells/mm ³ or CD4% ≥29	None required (but no AIDS-defining condition)
Stage 2	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> CD4 count 200—499 cells/mm ³ or CD4% 14-28	None required (but No AIDS-defining condition)
Stage 3 (AIDS)	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> CD4 count <200 cells/mm ³ or CD4% <14†	or Documentation of AIDS-defining condition (with laboratory confirmation of HIV infection)‡
Stage unknown§	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> No information on CD4 cell count or percentage	<i>and</i> No information on presence of AIDS-defining conditions

* The CD4+ T-lymphocyte percentage is the percentage of total lymphocytes. If the CD4+ T-lymphocyte count and percentage do not correspond to the same HIV infection stage, select the more severe stage.

† Documentation of an AIDS-defining condition supersedes a CD4+ T-lymphocyte count of >200 cells/mm³ and CD4+ T-lymphocyte percentage of total lymphocytes of >14.

‡ Every effort should be made to report CD4+ T-lymphocyte counts or percentages and the presence of AIDS-defining conditions at the time of diagnosis. Additional CD4+ T-lymphocyte counts or percentages and any identified AIDS-defining conditions can be reported as recommended.

La definición de caso de 2008³¹ combinaba las categorías clínicas (A, B y C) con la categoría linfocitaria (1, 2, 3) y mantiene las 26 condiciones definitorias

de entidades patológicas asociadas. Ya *requiere confirmación de infección* por VIH mediante ensayos de laboratorio, con lo que las definiciones anteriores, que no la requerían, no sirven para fines de vigilancia epidemiológica. Se requiere detectar Ac y confirmarlos mediante pruebas suplementarias (*v.gr.* Western Blot o inmunofluorescencia indirecta), un resultado positivo, es decir, detección de del RNA viral, o del Ag p24 (una proteína de la cápside viral) o un cultivo. La categorización contempla 4 estadios (1, 2, y 3 y desconocido). Esta definición de caso se recomienda, reitero, para fines de vigilancia, no para fines de evolución clínica en un determinado paciente. (CDC 2008)

El término SIDA causó confusión entre negacionistas y disidentes por el abanico tan grande del síndrome, y dio mucha agua para el molino disidente. ‘SIDA’ es el término de un constructo científico, denota un

³¹ Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents and Children Aged < 18 Months to < 13 Years. *Morb Mortal Wkly Rep.* Recomm Rep. 2008, 57 (RR-10): 1-12.

CDC STAGE 3 (AIDS)-DEFINING OPPORTUNISTIC ILLNESSES IN HIV INFECTION

Bacterial infections, multiple or recurrent^a
 Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs
 Candidiasis of esophagus
 Cervical cancer, invasive^b
 Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
 Cryptococcosis, extrapulmonary
 Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month's duration)
 Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes, onset at age >1 month)
 Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
 Encephalopathy attributed to HIV
 Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month's duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age >1 month)
 Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
 Isosporiasis, chronic intestinal (>1 month's duration)
 Kaposi's sarcoma
 Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
 Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
 Lymphoma, primary, of brain
Mycobacterium avium complex or *Mycobacterium kansasii*, disseminated or extrapulmonary
Mycobacterium tuberculosis of any site, pulmonary?^c disseminated, or extrapulmonary
Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
Pneumocystis jirovecii (previously known as *Pneumocystis carinii*) pneumonia
 Pneumonia, recurrent^b
 Progressive multifocal leukoencephalopathy
Salmonella septicemia, recurrent
 Toxoplasmosis of brain, onset at age >1 month
 Wasting syndrome attributed to HIV

^aOnly among children age <6 years. ^bOnly among adults, adolescents, and children age ≥6 years.

conglomerado de enfermedades, sean malignas, infecciosas o alguna combinación de ambos tipos. Podríamos decir que 'SIDA' es un término epistemológico, que reificado adquirió un estatuto ontológico; *el SIDA no es una cosa en el mundo*, es un cúmulo de enfermedades desencadenadas por el VIH y potenciadas por *cofactores* (otro término ambiguo y que confunde, pero que significa solamente otros agentes, otros actores, otros virus, cánceres varios, infecciones múltiples), todos ellos en una sinergia que compromete mortalmente al sistema inmunológico. Bien que el término

'SIDA' fue acuñado en la incertidumbre sobre el agente causal, 'SIDA' refiere ahora a la etapa de una enfermedad etiológicamente definida.

En tanto un hecho científico, no es estrictamente un síndrome sino

una enfermedad infecciosa causada por el virus de la inmunodeficiencia humana, con estadios clínicos de gravedad y duración variables. (Grmek 1990, 33) a clasificación actual del CDC categoriza con base en las

CDC HIV INFECTION STAGES 1–3 BASED ON AGE-SPECIFIC CD4+ T LYMPHOCYTE COUNT OR CD4+ T LYMPHOCYTE PERCENTAGE OF TOTAL LYMPHOCYTES^a

Stage ^a	Age on Date of CD4 T+ Lymphocyte Test					
	<1 Year		1–5 Years		6 Years through Adult	
	Cells/μL	%	Cells/μL	%	Cells/μL	%
1	≥1,500	≥34	≥1,000	≥30	≥500	≥26
2	750–1,499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

^aThe stage is based primarily on the CD4+ T-lymphocyte count; the CD4+ T-lymphocyte count takes precedence over the CD4 T-lymphocyte percentage, and the percentage is considered only if the count is missing.

MMWR 63 (No. RR-03), April 11, 2014.

condiciones clínicas que se asocian con la infección por VIH y la cuantificación de TCD4+. La enfermedad avanzada (SIDA) se clasifica en 3 estadios cuando se diagnostica una o más enfermedades oportunistas específicas en la tabla de la izquierda. Una vez

confirmados los casos mediante detección de productos del virus³², se clasifican en uno de cinco estadios de infección (0, 1, 2, 3 o desconocido) de acuerdo con resultados de las pruebas de TCD4. Si hay manifestaciones clínicas asociadas con el síndrome y disminución de la cuenta de TCD4+ pero la detección de VIH es negativa (no se ha detectado) el estadio es 0, y permanece 0 hasta 6 meses después del diagnóstico.³³ De lo contrario el estadio se determina por cuentas de CD4 y criterios inmunológicos (ver tabla).³⁴ Si no aplica ningún criterio por falta de información sobre los TCD4 el estadio es U (*unknown*, desconocido). (Fauci y Lane 2015)

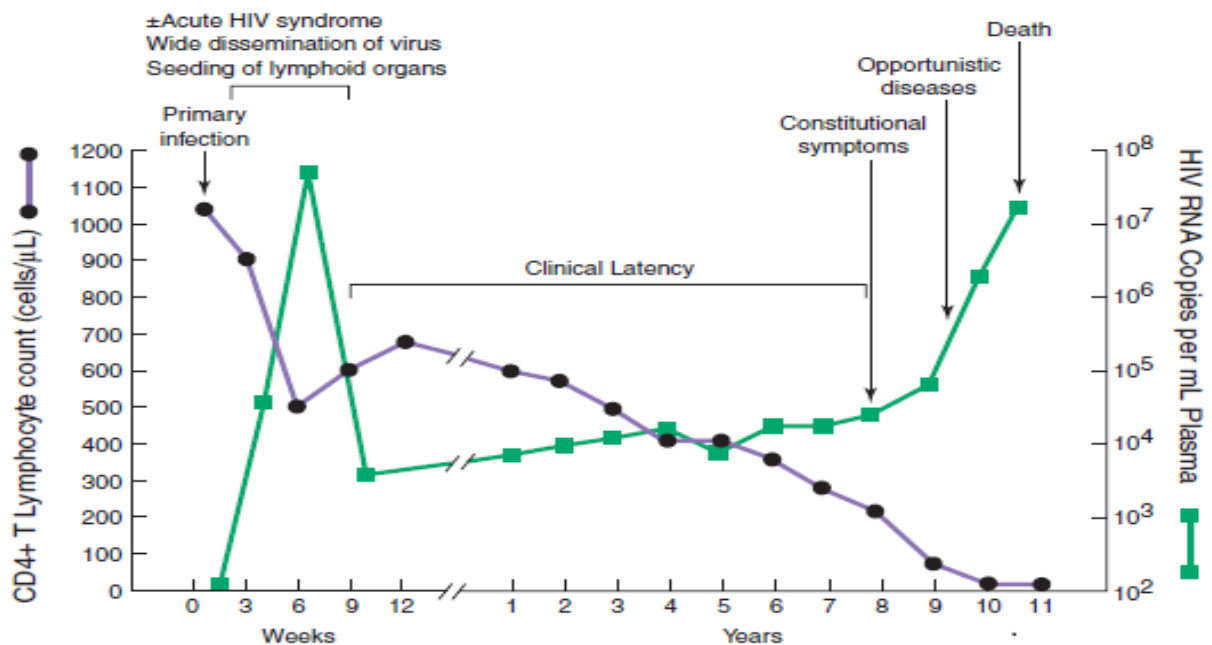
Los parámetros mostrados en la siguiente gráfica muestran la correlación de la concentración de TCD4+/ μ L y de copias de RNA-HIV/ μ L con la historia natural de la enfermedad en individuos no tratados. (Pantaleo *et al.* 1993)

³² Por ejemplo, fragmentos de los genes principales del VIH, *gag*, *pol*, *env*, o de sus proteínas p24, gp41 y gp120/160.

³³ La razón de la espera de 6 meses es que la duración del periodo de ventana, el tiempo de espera entre la infección y el desarrollo de anticuerpos era en promedio 3 meses. Las nuevas técnicas (detección de ácidos nucleicos, *nucleic acid testing*, NAT, y detección del Ag p24) permiten la detección (para fines de cribado) en un periodo de entre 12 y 16 días a partir de la infección; se sabe que los anticuerpos pueden aparecer en la circulación a partir de las 3 semanas. Es importante aclarar que estos periodos refieren a la detección de rutina en los bancos de sangre, para fines de transfusión. El individuo de la calle, siendo asintomático, puede llegar al laboratorio mucho más tarde.

³⁴ Ambas tablas en *Morb Mortal Wkly Rep.* 2014, 63 (RR-03).

Nótese que en su parte superior izquierda se señala el periodo de diseminación aguda y luego, en el centro, el periodo de *latencia clínica*, que puede ser de años, antes de que aparezcan los *síntomas constitucionales* (clínicos). La historia natural correlaciona con los estadios clínicos mostrados en las tablas previas en las que se muestra la combinación de la cuenta de linfocitos TCD4+ con las enfermedades oportunistas definitorias del SIDA.



Y pues menciono SIDA como síndrome –para los investigadores y especialistas, un concepto más o menos claro a fuerza de costumbre del lenguaje– será conveniente citar la definición de ‘síndrome’ en un intento de dejar atrás la confusión por la vaguedad del término.

“syndrome (sīn´drōm) [Gr., a running together] A group of

symptoms, signs, laboratory findings, and physiological disturbances that are linked by a common anatomical, biochemical, or pathological history.” (Venes D *et al.* 2009).³⁵

“syn•drome (sin´drōm) [Gr. *syndromē*. concurrence] a set of symptoms that occur together; the sum of signs of any morbid state; a symptom complex.” (Anderson DM *et al.* 2012)³⁶

Puede entenderse así que los *negacionistas*, gente común y corriente, enfermos, aun con diferentes condiciones de instrucción, estuvieran confundidos ante un término que a los médicos parece que va de suyo, tanto que a veces lo usamos con un cierto *aire* ontológico, como si fuera una cosa en el mundo, una *entidad patológica*, acaso no bien definida pero *evidente*; sólo que los conceptos tampoco son evidentes. Ludwik Fleck explica con argumentos epistemológicos y sociológicos por qué algo que es el caso para los científicos -intracolectivamente, como una comunidad- no es visto así por miembros de otras comunidades. (Cf. Fleck 1935/1986) Para los pacientes es casi imposible ligar toda esa combinación anatómica, bioquímica, patológica común, interdependiente, retroalimentada y compleja.

³⁵ Venes D *et al.* (ed.) *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary* (22^a ed.) F. A. Davis, Philadelphia (2009, 2265).

³⁶ Anderson DM *et al.* (ed.) *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (32^a ed.) Elsevier-Saunders, Philadelphia (2012, 1819).



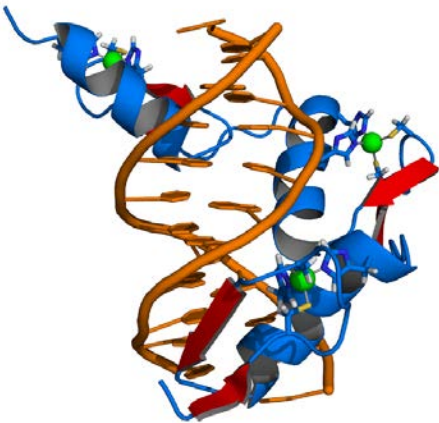
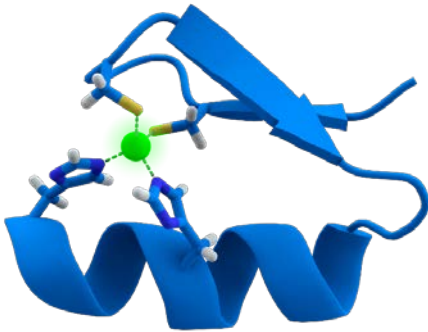
TIPO 2. DM INTERNOS-EXTERNOS. ENTRE LA CONTROVERSIA CIENTÍFICA Y LA POLÉMICA NO CIENTÍFICA.

T2 PRIMERA CONTROVERSIA, GENES *BRCA* Y TELEOLOGÍA EN EL CÁNCER DE MAMA Y DE OVARIO. EL DETERMINISMO GENÉTICO COMO INDICACIÓN DE TRATAMIENTO.

Finally, the focus of a controversy is not always some statement, hypothesis, or theory. In some instances, what is in dispute is *the significance of particular questions or the reliability of an instrument*. [...] Now, many scientific controversies surely do focus on *some disputed statement about the natural world*, but others are concerned with different *components of practice*. (Kitcher 2000, 22, *itálicas añadidas*.)

Para entender mínimamente esta controversia es preciso tener alguna noción, aunque muy elemental, de una relación variable de causalidad entre un tipo de cáncer concreto y los genes que pueden influir en su evolución. Pero también será necesario considerar que

intervienen otros factores para desarrollar un tumor específico; factores del medio ambiente, del medio interno, hábitos higiénico dietéticos como tabaquismo, alcoholismo, obesidad, uso de anticonceptivos hormonales, entre otros.



El cáncer (Ca) mamario es una enfermedad clonal³⁷ en la que varias células (una clona es población diferenciada de células producto de una serie de mutaciones adquiridas o de un linaje o rama germinal) crecen incontroladamente e invaden localmente o a distancia (metástasis). Los cánceres que pueden ser relacionados con una línea germinal constituyen menos del 10%, y en casos de cáncer familiar se han implicado varios genes. Los genes *BRCA1* y *BRCA2*³⁸ son genes supresores de tumores. El gen *BRCA1* se ha identificado en el cromosoma 17, codifica una proteína en *dedo de cinc* que funciona como factor de

³⁷ Clona; del gr. klōn, ramita, brote.

³⁸ De acuerdo con el comité HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee; HUGO, Human Genome Organisation), el símbolo oficial BRCA1 se escribe en *itálicas* para el gen y en redondas para la proteína.

transcripción en la reparación. Un dedo de cinc es una estructura que utiliza iones de cinc para estabilizar sus pliegues; funciona uniendo, mediante dominios (regiones de unión, *DNA-binding domains*, DBD), secuencias específicas de ADN adyacentes a un gen y regulan así la expresión (función) de este gen.

La primera imagen muestra el dedo de cinc; la segunda, un complejo DNA-dedos de cinc.³⁹ Tiene 125,951 pares de bases, 30 transcripciones (variantes) 11, 213 SNPs ⁴⁰ y 9 elementos reguladores, tales como promotores y sitios de construcción de transcripciones.

De acuerdo con diferentes estudios, las mujeres que heredan un alelo⁴¹ mutado de este gen tienen una probabilidad de desarrollar cáncer de mama de entre 50% y 80% y una probabilidad de desarrollar cáncer de ovario de entre 30% y 50%. Los varones con este gen tienen una incidencia mayor de cáncer de próstata.

³⁹ Cf. Thomas Splettstoesser, www.scistyle.com

⁴⁰ Single Nucleotide Polymorphism, polimorfismos de nucleótido único, variaciones en la secuencia de ADN que afectan a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) de una secuencia del genoma.

⁴¹ Gr. allèllōn, uno u otro. Uno de dos o más formas (variaciones) genes alternativos que contienen características heredables específicas y que ocupan un lugar (locus) correspondiente en un cromosoma. Se dice de un individuo con un par idéntico de alelos, dominantes o recesivos que es homocigótico para ese gene.

Un segundo gen, el *BRCA2*, que se localiza en el cromosoma 13, también se asocia con un aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres y varones, y también de próstata. Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* pueden detectarse fácilmente. Cerca de una cuarta parte de los casos de cáncer de mama se debe al aumento en la expresión de un oncogen dominante miembro de la familia de receptores del factor epidérmico de crecimiento, llamado *erbB2* (HER/2neu), que contribuye a la transformación del epitelio mamario. (Roy *et al.* 2012, Lippman 2017)

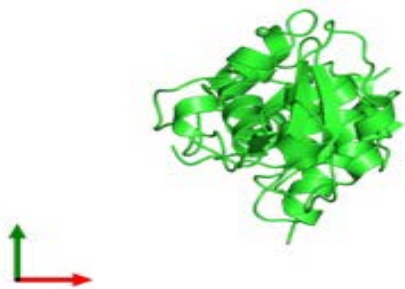


Las imágenes son una reconstrucción bioinformática de la difracción de rayos X de la estructura de la región BRCT de la proteína BRCA1; arriba, la vista frontal; en medio, la vista superior; abajo, la vista lateral. El dominio tiene dos repeticiones que adoptan estructuras similares y se unen en un arreglo vectorial cabeza con cola (*head-to-tail*). (Williams *et al.* 2001)⁴².

La región (dominio) BRCT del gen *BRCA1* es un módulo señalador en la respuesta al

⁴² La reconstrucción tridimensional de encuentra en el Banco de Datos de Proteínas en Europa (PDBe) En.; <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1jnx>

daño del ADN (*DNA damage response*, DDR). La DDR es una red de señales proteicas en cascada, que coordina la respuesta celular para mantener la integridad del genoma. Las mutaciones o amputaciones de fragmentos en la interfase entre dos repeticiones de ese arreglo desestabilizan la estructura y con un aumentan del riesgo para cánceres de mama y ovario. Los dominios BRCT existen en miles de proteínas que tienen la función de reparación de ADN. (Williams et al. 2001; Leung y Glover 2011)



El origen del síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (*hereditary breast and ovarian cancer*, HBOC) es la mutación de una copia de cualquiera de esos dos genes en la línea germinal (el linaje celular encargado de producir células reproductivas) Se hereda de forma autosómica dominante y se asocia, además del cáncer de mama de comienzo temprano, con un aumento del riesgo de que ocurran cánceres de ovario, páncreas, estómago, laringe, trompas de Falopio y próstata. Además de esas características, ambos genes funcionan el principal mecanismo de protección del genoma, la recombinación homóloga (*homologous recombination*, HR), un intercambio de secuencias de nucleótidos entre dos moléculas idénticas o muy similares de ADN no dañado para reparar rupturas de ADN de doble cadena (*double-strand breaks*, DSB), la peor forma de daño al genoma, puesto que ataca ambas cadenas. Luego de un atisbo mínimo al trasfondo genético, veamos

la controversia sobre la causalidad de BRCA1 y BRCA2.

Parece ser que las funciones de *BRCA1* y *BRCA2* siguen una vía común mediada por sensores que detectan extremos rotos de ADN, efectores que hacen las reparaciones y mediadores que facilitan las interacciones entre éstos, la ya mencionada respuesta al daño de ADN. Una de las hipótesis es que los mediadores mutan, y esas mutaciones son el factor predisponente del llamado *síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario*; ésto sugiere que la vía BRCA1-BRCA2-HR es *supresora* de la génesis tumoral. (Roy et al. 2012)

Otra hipótesis, aún especulativa, es que el crecimiento celular estimulado por hormonas durante cada ciclo menstrual produce daño al ADN por especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS).⁴³ Las ROS son un subproducto natural del metabolismo del oxígeno y juegan un papel importante en la señalización celular. Cuando aumentan, estas especies reactivas pueden dañar las estructuras celulares mediante un proceso llamado estrés oxidativo. El exceso de estrés oxidativo requeriría de un aumento en la replicación reparadora del ADN, lo que echaría a andar

⁴³ Se denominan *especies químicas* a los átomos, moléculas, iones, etc. que se encuentran en un mismo espectro de resonancia magnética nuclear (*NMR spectroscopy*), que tienen afinidades electromagnéticas y en tanto grupos funcionales se comportan similarmente. Las especies reactivas de oxígeno, *reactive oxygen species* (ROS) incluyen los peróxidos, superóxidos, radicales hidroxilo (OH), y oxígeno único, no en su forma O₂.

la vía BRCA1-BRCA2-HR, y esto podría dar cuenta de algunas características comunes en la predisposición al Ca de mama y al Ca de ovario por efecto de una inestabilidad genética, probablemente por deficiencia de *BRCA1* y *BRCA2* que, al perder control de reparación sobre las mutaciones, predisponga al cáncer. (Roy et al. 2012; Yu y Shao 2012)

Eso explicaría el tropismo⁴⁴ del tejido mamario que ocurre con las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* aunque, al parecer, las mutaciones no serían los determinantes únicos de la génesis del tumor, sino una respuesta a la acumulación de ROS causada por el metabolismo hormonal y a una baja capacidad de recombinación homóloga. (Yu y Shao 2012)

Con todo, no es una hipótesis uniformemente aceptada (Joosse 2012; Roy et al. 2012a) Las observaciones reportadas sobre la frecuencia con que *BRCA1* y *BRCA2* se comportan como supresores de tumores son inconsistentes, pero por otra parte sería difícil sostener la hipótesis de que su influencia sea tardía en el proceso de carcinogénesis y que sólo ocurra después de una respuesta al estrés oxidativo. (Roy et al. 2012a) El papel causal de *BRCA1* y *BRCA2* no es único, ni determinante ni teleológico de ninguna manera; la controversia sobre la causalidad del Ca de mama sigue viva y en

⁴⁴ Del gr. *tropē*, orientación, movimiento o crecimiento de un organismo o parte de un organismo en respuesta a un estímulo externo. Cf. Anderson DM et al. (ed.) *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (32^a ed.) Elsevier-Saunders, Philadelphia (2012, 1972).

plenitud.

Un punto clave de la controversia desde un panorama clínico es la pregunta sobre si la mutación de *BRCA1* y *BRCA2* afecta el resultado terapéutico. Si se toman en cuenta el tamaño tumoral, el estatus de invasión ganglionar, la presencia o ausencia de metástasis (estadificación TNM)⁴⁵ y el perfil de biomarcadores tumorales, entonces el efecto de ser portadora de una mutación parece ser pequeño *per se*. La sola portación de la mutación genética no sería determinante. (Roy et al. 2012a)

Otro problema por dilucidar es que, de acuerdo con unos, la presencia de *BRCA1* promueve la expresión de los receptores estrogénicos (*estrogen receptors*, ER) (Yu y Shao 2012), aunque otros hallazgos sugieren que la expresión de receptores no se ve directamente afectada. (Joosse 2012) Hay hipótesis interesantes para explicar por qué las portadoras de mutaciones *BRCA1* desarrollan predominantemente ER-negativos, mientras que las portadoras de mutaciones *BRCA2* muestran el mismo rango de subtipos moleculares que el cáncer esporádico. Una explicación plausible es que las células de origen, las células estaminales mamarias (*mammary stem cells*, MaSCs), de las que se originan las células epiteliales mamarias, son ER-negativas.

⁴⁵ TNM; tumor, nódulo, metástasis. Sistema codificado por la International Union Against Cancer y el American Joint Committee on Cancer.

Además de su papel en la recombinación homóloga y otros procesos, se requiere *BRCA1* para la diferenciación de células progenitoras a células ER-positivas intraluminales maduras; consecuentemente, esas células progenitoras intraluminales acumularían en conjunto más mutaciones *BRCA1* en la medida en que sean incapaces de diferenciarse. Al tener una vía defectuosa de recombinación homóloga y ser menos capaces de renovarse y diferenciarse, es más probable que se conviertan en células cancerosas indiferenciadas ER-negativas.

Ese no es el caso para *BRCA2*, que no se requiere para la diferenciación. Esto sugiere que *BRCA1* y *BRCA2* derivan de diferentes linajes celulares, por eso es que el cáncer por *BRCA2* tiene una mayor variedad de subtipos moleculares, lo que explica también que se comporten más como los cánceres esporádicos que los que provienen de la estirpe de *BRCA1*.

De tal suerte, dada la vasta gama de diferencias entre tumores de mama asociados a *BRCA1* y *BRCA2* puede ser que, además de la sola deficiencia de recombinación homóloga, otros factores todavía no conocidos jueguen un papel importante en el desarrollo del cáncer mamario hereditario. (Joosse 2012)

Vista brevemente la dimensión de la controversia científica, tenemos suficientes elementos para ir ahora a la polémica no científica, a la génesis del dilema terapéutico a partir de la interpretación clínica de un examen de laboratorio, la detección de una mutación en alguno

de los genes *BRCA1* o *BRCA2*, para determinar si una mujer cuya prueba resulte positiva, desarrollará con *certeza* el *síndrome* hereditario de cáncer de mama y ovario (*hereditary breast and ovarian cancer*, HBOC). Escribo ahora ‘*síndrome*’ en itálicas, para recordar la vaguedad del término expuesta unas páginas antes; en cuanto a *certeza*, porque del determinismo genético, en este caso no la hay.

JOLIE, DEL TERROR DEL ÍCONO AL POSTER SOCIAL COMO PLACEBO.

Examinemos el estudio de caso ya conocido en la prensa, incluso médica, con el epónimo *efecto Jolie*. Refiere al miedo, rayano en terror, de morir por un Ca de mama por el sólo hecho de portar una mutación de los genes *BRCA1*, *BRCA2* o ambos.

En mayo (14) de 2013 el *Times* de Nueva York publicó un artículo de opinión de Angelina Jolie intitolado *My Medical Choice*, “Mi elección médica”, en el que revelaba ser portadora de una mutación en *BRCA1* y, dado que la mutación implica, un *lifetime risk*⁴⁶ de hasta 80% de

⁴⁶ La definición circular del *NCI Dictionary of Cancer Terms*, *Diccionario de términos de cáncer* del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los EE. UU. dice: “*Lifetime risk*. A measure of the risk that a certain event will happen during a person’s lifetime.” (En: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=712884>) La entrada, aun más vaga, de un diccionario de epidemiología dice: “The risk to an individual that a given health effect will occur at any time after exposure without regard for the time at which that

desarrollar Ca de mama y de hasta un 50% de desarrollar CA de ovario, había decidido someterse a una mastectomía bilateral *profiláctica*. (Jolie 2013)

En esa editorial, Jolie se refería a la mutación del gen como portar “un gen defectuoso” (*a faulty gene*), y una vez que supo que esa era “su realidad”, decidió “ser proactiva y minimizar el riesgo tanto como pudiera.” Jolie confiesa haberse sometido primero a la mastectomía bilateral profiláctica porque su riesgo de cáncer de mama era “más alto que [su] riesgo de cáncer de ovario y la cirugía más compleja.” Luego de tres meses de procedimientos escribe porque “espera que otras mujeres se *beneficien* de su experiencia” [*sic*] pues ‘cáncer’ es una palabra que produce un “profundo sentido de impotencia.” Algo más abajo refiere que las mastectomías, seguidas de la colocación de implantes expansores provisionales de la piel -para evitar que se retraiga y se adhiera a los tejidos profundos- que luego serían sustituidos por los implantes cosméticos definitivos le daba “la sensación de una escena de filme de ficción científica”.

Jolie agrega un comentario axiológico, que no se siente “menos mujer” sino *empoderada* por haber tomado una decisión que de ninguna manera disminuye su feminidad. Finalmente nos enteramos en esa misma nota, que fue operada en el *Pink Lotus Breast Center*

effect occurs.” Cf. Porta Miquel (ed.) *A Dictionary of Epidemiology*. Nueva York, Oxford University Press. (2014, 169)

(Centro Mamario Loto Rosa), muy evocador nombre para un hospital, y que quiere “alentar a toda mujer, especialmente con historia de cáncer de mama, a buscar la información y los expertos médicos que puedan ayudar en este aspecto de la vida para tomar *sus propias* decisiones *informadas*.”

El artículo tiene una buena dosis de retórica pedagógica; luego de un párrafo con datos *duros* sobre mortalidad anual del cáncer de mama de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, OMS, Jolie reconoce que el costo de la prueba para detectar BRCA1 de \$3,000.00 dólares de EE.UU. puede ser un obstáculo. La prueba en cuestión, el BRACAnalysis® test, es la extracción y secuenciación de ADN en busca de mutaciones que, de acuerdo con el portal del fabricante (Myriad Genetics, Inc.) “permite el desarrollo de un plan de tratamiento médico paciente-*específico* para reducir *significativamente* el riesgo de cáncer.”⁴⁷ (Las *itálicas* en *específico* y *significativamente* son mías.) Ya es posible vislumbrar algún indicio de la retórica, así como una inducción en la toma de decisiones *propias* e *informadas* de Jolie. Discutiré más adelante, en el análisis, como se da la inducción para que el dilema sea resuelto.

En otra editorial en la misma sección de opinión del *Times*, dos años

⁴⁷ Cf. BRACAnalysis® Overview. Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) Syndrome.

En: <https://new.myriadpro.com/products/bracanalysis-overview/#1479841758876-99a68d39-15f7>

después, Angelina Jolie da cuenta del proceso por el que llegó a la salpingooforectomía bilateral profiláctica. En ese escrito, calificado por algunos medios como cándido, luego de un recuento de su historia y genealogía revela que fue vigilada mediante cuantificación de un marcador tumoral, el CA-125⁴⁸ junto con “una cantidad de marcadores inflamatorios” (*a number of inflammatory markers*) [sic] que estaban elevados.”⁴⁹

La revelación es importante, pues agrega otro hilo en la madeja epistemológica de las controversias sobre los procesos de la carcinogénesis. Así como la detección de variaciones de polimorfismos (SNPs) de algún nucleótido (una unidad fundamental, *building block*, del ADN) es tecnología genómica, de este milenio, el Ag CA-125, descubierto en 1985 mediante un anticuerpo monoclonal⁵⁰ murino (conocido como el Ac monoclonal número 125 que se produjo

⁴⁸ Los marcadores tumorales son proteínas producidas por algunos tumores y que pueden ser detectados mediante herramientas analíticas que combinan procesos químicos e inmunológicos. Uno de ellos es el CA-125, cuya titulación normal es 20-35 U/mL. CA-125 es una glicoproteína que se encuentra en las células del Ca de ovario pero que también puede ser producido por células *normales* de pleura, peritoneo y pericardio, trompa de Falopio, *endocervix*, *endometrio* (el revestimiento del útero) y el *fondo de saco vaginal*.

⁴⁹ No dice cuáles, aunque sabemos que son inespecíficos, indicadores de inflamación, no de tumor.

⁵⁰ Los anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*, mAb) son producidos por células idénticas, clonas de una línea celular estaminal (madre) única. Son monovalentes, pues se unen siempre al mismo determinante antigénico(epítipo) de un antígeno reconocido por el sistema inmune. Los Ac policlonales, se unen a diferentes epítipos y son producidos por diferentes tipos de células.

contra un linaje celular de Ca de ovario, es tecnología de hace más de 30 años. Bast et al. 1981)

Como método de detección de cáncer, el CA-125 no es confiable, pues muchos tumores de ovario no lo producen en cantidades detectables. Por el contrario, frecuentemente se obtienen resultados *falsos positivos*, en mujeres sanas con concentraciones elevadas sin tumor detectable; por ello no se recomienda como prueba de detección sino para monitorear los efectos de la quimioterapia

En el momento de diagnosticar un tumor la concentración de CA-125 es importante como línea basal para comparar su concentración como indicador de éxito o fracaso de la terapia quirúrgica o complementaria. En una mujer con cáncer ovárico, una elevación en la CA-125 generalmente significa que la enfermedad ha progresado; una disminución significa que la enfermedad está respondiendo al tratamiento. Pero en general, este examen no se usa para evaluar a mujeres *sanas* en busca de cáncer ovárico cuando todavía no se ha hecho un diagnóstico.

Entonces, bien que el exceso es un indicio, una concentración normal no indica que no haya tumor, puede ser que un tumor existente no sea productor de ese antígeno. Recordemos lo dicho antes, *la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia*. Su uso es preferible, reitero, como reflejo de la *carga tumoral*, y su actividad después de alguna intervención terapéutica, comparando su concentración plasmática con la titulada antes de la intervención

terapéutica.

Para responder a la pregunta sobre si la cuantificación de CA-125 aumenta la capacidad de detección temprana de cánceres de ovario y si ésta aumenta la sobrevida, se llevó a cabo un estudio multicéntrico aleatorizado controlado de 78,216 mujeres entre los 55 y los 74 años de edad, seguidas durante una media de 12.4 años, el *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) del Instituto Nacional de Cáncer (*National Cancer Institute*, NCI).

Los hallazgos demostraron que el escrutinio mediante cuantificación de CA-125 más ultrasonido transvaginal sí aumentó la tasa de diagnóstico de Ca de ovario pero no redujo el número de muertes asociadas con éste. Además, los exámenes complementarios para evaluar los hallazgos anormales durante el escrutinio tuvieron complicaciones. De las 3,285 mujeres con resultados *falsos positivos* 1,080 fueron sometidas a confirmación quirúrgica, y de ellas 163 (15%) tuvieron cuando menos una complicación seria. (Buys et al. 2011)

Una de las críticas al estudio es que probablemente hubo un sesgo de sobrediagnóstico de cánceres de ovario, que de todos modos, aún inadvertidos, no habrían causado la muerte puesto que algunos, como ocurre con los cánceres de próstata y mama, son de crecimiento lento. Otra crítica es que el umbral para echar a andar el protocolo de la rama de intervención en dicho estudio, la titulación comúnmente aceptada de 35 U/mL parece cuestionable, dado que los

valores de CA-125 pueden variar en mujeres normales, de 5 a más de 50 U/mL. (Schmidt 2011)

Llama la atención entonces, como crítica al protocolo de estudio de Jolie, que luego de técnicas *de vanguardia* para la detección de *un factor de riesgo* se utilizaran marcadores poco específicos y poco sensibles para dar seguimiento. Combinar tecnologías de muy alta y de muy baja sensibilidad y especificidad es combinar uno de los microscopios con mayor potencia con el cristalino opaco de un viejo que ve siluetas poco definidas.

Pregunta clave es ¿cuál fue el diagnóstico? No le fue diagnosticado cáncer mamario ni cáncer de ovario ni cáncer de endometrio. Puede decirse que el diagnóstico fue una probabilidad, sin confirmación empírica (histopatológica).

Tras haber consultado a *Eastern and Western doctors, surgeons and naturopaths* (itálicas mías) “quienes estuvieron de acuerdo en que se le extirparan las trompas y los ovarios” accede a la intervención, una salpingooforectomía bilateral, solamente la extirpación de los ovarios, y no una histerosalpingooforectomía, esto es, además de la ablación de trompas y ovarios, una histerectomía total. Como medida de sustitución hormonal se le aplican parches dérmicos de estrógenos y se le inserta un DIU (dispositivo intrauterino) con progesterona. La justificación es “mantener el equilibrio hormonal, pero más importante, ayudar a prevenir el cáncer uterino”, y justifica la elección de conservar el útero “porque el cáncer en esa ubicación no

es parte de [su] historia familiar.” (Jolie 2015)

El criterio para la vía de administración local del progestágeno, a la luz de una paridad satisfecha y ya sin ovarios, parece poco claro, se dejó *in situ* un órgano inútil. En comparación con la mastectomía, las cirugías reconstructivas y la salpingooforectomía, la histerectomía no habría supuesto un incremento considerablemente mayor del riesgo quirúrgico. Por el contrario, en otra línea de discusión y sin conocer sus antecedentes personales patológicos, sí se deja un riesgo, ciertamente desconocido, de un cáncer cervicouterino

Es de notarse la dificultad de la toma de decisiones cuando se requiere transpolar datos epidemiológicos a decisiones personales. El cáncer hereditario de mama es un problema de minorías, entre un 5 y un 7% de todos los tumores, y de éstos sólo un porcentaje menor se debe a mutaciones de *BRCA 1* y *BRCA 2*. Sin embargo para la paciente, la estadística personal se convierte en un problema binario, cero o uno.

Angelina Jolie no es el primer caso; lo puso, como ella misma, bajo los reflectores. Bien que la mastectomía bilateral profiláctica es un intento drástico de reducir el riesgo, no hay datos epidemiológicos que den sostén a la hipótesis de que retirar el tejido mamario sano reduzca el riesgo. Mujeres no famosas ya han tenido esta disyuntiva, a edades más tempranas que Jolie, y han optado por diversos regímenes de vigilancia, que les han permitido tener hijos cuando no los tenían, y en algunos casos amamantarlos, para luego con la

paridad satisfecha proceder a la salpingooforectomía. (Noveck 2013) La opción no es fácil, pero el caso Jolie no es extrapolable así, sin más. Puede argumentarse que ella, con paridad y lactancia satisfechas, inició primero con la mastectomía y luego de un par de años la salpingooforectomía; pero ese raciocinio no es una receta, como también lo comentan médicos entrevistados a propósito del *efecto Jolie*. (Noveck *op. cit.*)

Jolie atrajo la atención mundial, aunque por razones opuestas. Algunas mujeres la admiran, se identifican con ella, la consideran valiente, proactiva, femenina y toda una serie de sinónimos. Otras, y no pocos médicos, la consideran francamente parte de un plan, o al menos de una ingenuidad palmaria (que se percibe en sus editoriales) y de una reacción al miedo que la hacen manipulable para fines no estrictamente del bienestar de las pacientes. (Noveck *op. cit.*)

Las decisiones tomadas son, por decir lo menos, discutibles. Tanto en forma como en tiempo como en riesgo. Se ve claramente el dilema epistémico, hasta dónde llevar una solución, cuando se llega a la aporía entre acción y abstención sin tener claros los argumentos en una u otra dirección. Pero otro problema no menor es que, mientras la decisión de Jolie es personal y merece respeto, cuando en tanto celebridad –lo que sea que eso signifique, en notabilidades y reputaciones hay magnitudes y cualidades– decide discutir su problema en público utilizando los medios para alardear generalidades médicas discutibles y entendidas a medias, entonces el problema es causa de preocupación social. Otras mujeres que

supongan aún más cualidades a Jolie y que identifiquen su problema y su miedo con la bravura de aquélla, crearán sus argumentos *prima facie* y tomarán sus consejos emocionales al pie de la letra.

Reconsideremos de nuevo la función de los genes *BRCA*; son genes *supresores*, *no son generadores* de tumores, vimos que son genes reparadores de DNA, de hecho algunos de esos polimorfismos, esas variaciones, pueden reducir el riesgo de cáncer; la mutación causa *que dejen de hacer* sus funciones normales. El DNA está sujeto a epifenómenos, como los factores ambientales, el sobrepeso, la edad a la primera menstruación, las terapias con estrógenos, anticonceptivas o complementarias, el tabaco. Los genes *BRCA* reparan varios de los defectos causados por esos epifenómenos. Depurar cada uno para saber exactamente el riesgo de la mutación *per se*, requerirá un protocolo de muchos años de duración; sólo los estudios de sobrevivencia postoperatoria, por ejemplo, han llevado más de 30 años de seguimiento para tener alguna validez, depurando además confusores en los protocolos. Decir entonces que el DNA es el destino de la persona es una simplificación desmesurada.

A continuación argumentaré que las decisiones *terapéuticas* en mujeres sanas, si no son verdaderos dilemas epistémicos, son todavía más desmesuradas. Quitar un órgano sano por un riesgo es apostar que un daño certero, la cirugía, será menor que un daño probable, el cáncer futuro por la mutación *BRCA*.

Un primer problema de decisión es intrínseco a la controversia. Desde

el punto de vista estrictamente *biológico* cómo ha de determinarse la probabilidad de desarrollar cáncer si no se conoce un punto de partida ni la *secuencia completa* de eventos en la mutación de un gen para el proceso específico de la transformación tumoral de las células ductales de una paciente específica.

A propósito de decisiones terapéuticas en pacientes sanas, sabemos que uno de los principios de la práctica médica es el clásico *primum non nocere*. Parentéticamente diré que el origen del aforismo no es claro; no existe como tal en el *Corpus Hippocraticum*, no es paráfrasis de Galeno, quien escribió en griego,⁵¹ y aún menos parte del Juramento; parece ser producto del médico inglés Thomas Sydenham, frecuentemente referido como “el Hipócrates inglés” en el s. XIX, y la primera cita como tal, en la literatura *médica*, en latín, es de 1860. (Smith 2005)

Haré entonces un excursus hacia fines del s. V a.C., al tiempo de los textos hipocráticos tempranos, para citar esta idea de no dañar, directamente de su fuente, el libro primero de las *Epidemias*, con lo que quiero mostrar que aún podemos obtener una enseñanza diferente. Si el excursus puede parecer extraño, paciencia, son más de 2,500 años.

El *primum non nocere* ha producido un fenómeno psicolingüístico llamado saciedad verbal o saciedad semántica. És una especie de

⁵¹ Cf. Sarton, George 1954. *Galen of Pergamon*. Kansas, University of Kansas Press.

fatiga en la que la mente (las diferentes tareas cognitivas), a fuerza de la repetición algunas palabras, se anestesia y hace refractaria al estímulo provocado por ellas, hasta que pierden su sentido. Los términos calificativos, de valor, son muy buen ejemplo de esto. Si se repiten en la escuela y la academia, sin ton ni son, sin argumentaciones inteligentes, sin demostración de su contenido mediante el ejemplo, diluidos por la repetición, devienen lugar común. Quiero a sacar al “*primum*” de ese lugar común.

En la introducción general al volumen I de *Hippocrates*, William Jones explica que

“[e]l centro de interés de estos tratados tempranos es ciertamente la enfermedad y no el paciente. El escritor es un *observador* frío de los fenómenos mórbidos, quien se ha desprendido por un momento de la piedad por el sufrimiento. Pero esta restricción -sigue- es en realidad una virtud; el *concentrarse en el tema que se discute* es tal vez el primer deber de un científico.” (Jones 1923/1957, xviii, *itálicas* mías.)

La cita completa de la edición bilingüe va más allá del dictum repetido hasta el cansancio y fuera de contexto. En realidad, ahí no hay ninguna noción de que sea “lo primero”. *Epidemias* no es un texto “humanista”, es un texto epistemológico. La cita, en traducción de Jones, dice

“*[d]eclare the past, diagnose the present, foretell the future ; practice these acts. As to diseases, make a habit of two things—to help, or at least to do no harm. The art has three factors, the disease, the*

patient, the physician. The physician is the servant of the art.” (Jones 1923/1957, 164-165., *itálicas mías.*)

Ir a las fuentes prueba ser una recompensa. Reinterpretemos cada fragmento.

“Registra (*progenómena*) el origen, diagnostica el presente, predice (*prolégein*) el futuro”.

Luego el mal citado *dictum*, que en griego es: ἀσκεῖν περὶ τὰ νοσήματα δύο, ὠφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν.⁵² ejercita alrededor de la enfermedad dos (cosas), ayuda o no dificultades.

Luego del llamado triángulo hipocrático, “la enfermedad, el paciente, el *físico*” (quien conoce la *fysis*, la naturaleza),

el remate, “el físico es el sirviente del arte.”

[1] y [4] resumen todo el empirismo...

Ya desde entonces puede verse la preocupación por registrar el origen, diagnosticar el presente, predecir el futuro. Pero, cómo

⁵² ὠφελέω ὄφελος I .to help, aid, assist, succour, to be of use or service to anyone. βλάπτω I. to disable, hinder, stop. Cf. Henry George Liddell y Robert Scott. *A Greek-English Lexicon*, Clarendon Press, Oxford, 1843/1940.

evaluar el futuro personal con base en experiencias estadísticas, *ergo*, informaciones poblacionales, pasadas, cómo se hace epistémicamente esa inferencia, es un problema muy actual.

El caso Jolie sugiere una idea de determinismo genético detrás. Tomarlo al pie de la letra equivale a decir que probabilidad es igual a predictibilidad e igual a destino, y en la mutación de *BRCA1* y *BRCA2* no hay tal determinismo. Además, el riesgo de cáncer varía dependiendo de si el HBOC es causado por una variante patológica de *BRCA1* o de *BRCA2*, pues parece ser que el Ca de ovario se comporta como un cáncer esporádico. (Petrucci 2016)

Hay dos ideas que escapan cuando uno toma los metaanálisis al pie de la letra, sin reparar en algunas de las críticas que he mencionado arriba. La primera es la idea de la determinación en la ciencia, la segunda, las leyes de la naturaleza. Popper ya había considerado la primera, como su problema central, la validez de lo que llama determinismo ‘científico’ como “la doctrina de que la estructura del mundo es tal que *cualquier evento puede ser racionalmente predicho, con cualquier grado deseado de precisión, si se nos da una descripción suficientemente precisa de eventos pasados, junto con todas las leyes de la naturaleza.*” (Popper 1988, *itálicas en el original.*)

De entrada no es posible. Aun la idea de un evento causalmente explicado, critica Popper, es mayormente cualitativa, y la idea de causa también es mayormente cualitativa porque las condiciones iniciales de ese evento nunca se dan con precisión suficiente; de modo

que la teoría tiene que dar cuenta de la imprecisión de la predicción.

Por consiguiente, tendría que ser posible calcular las condiciones iniciales suficientes para dar tanto una predicción precisa como el error permisible en los datos y así obtener un grado definido de aproximación. Para definir determinismo ‘científico’, la exigencia de obtener predicciones con un grado estipulado de precisión si se nos dieran condiciones iniciales “*suficientemente precisas*” sería demasiado vaga, y entonces la definición sería trivial. (Popper 1988, 12-13, *itálicas* mías). Por consiguiente, una cualquier definición satisfactoria de ‘determinismo’ tendría que fundamentarse en el *principio de justificación (principle of accountability)*, de que fuera posible calcular el grado de precisión de las condiciones iniciales del fenómeno. La condición de Popper deviene aún más fuerte si cambiamos calcular por *conocer*. Sobra decir que no puede calcularse ni predecirse con precisión lo que no se conoce con precisión.

La tesis del indeterminismo científico de Popper refiere a Duhem, aunque la mira de este último es diferente. Duhem lo formula diciendo que para ser útil una deducción matemática, debe ser probado que sea *más o menos*, exacta (*à peu près*) cuando la primera proposición es sólo *más o menos (à peu près)* verdadera, y que aún eso no es suficiente, sino que es necesario delimitar la amplitud de esos dos *más o menos* (“*délimiter l’amplitude de ces deux à peu près*”) que se puede cometer en el resultado cuando se conoce el grado de precisión del método de medición (de los datos); “es necesario definir el error que puede ser cometido en el resultado cuando se conoce el

grado de precisión de los métodos que han servido para medir los datos; definir el grado de incertidumbre que se puede acordar a los datos si queremos conocer un resultado con una *aproximación determinada*.” Duhem termina el capítulo diciendo que estas “matemáticas de aproximación” no son una forma más simple y más cruda, sino una más completa y refinada de matemáticas, que exigen la solución de problemas a veces fuertemente difíciles.” (Duhem 1914, 1954, *itálicas mías*)

Un fenómeno biológico no puede ser considerado con un determinismo ingenuo cuando de entrada no son conocidas todas las condiciones iniciales, cuando su cadena de sucesos no es fija ni aislada de eventos biológicos circundantes. Calcular las condiciones iniciales de las mutaciones de *BRCA1* que fueran suficientes para que Jolie iniciara un carcinoma ductal saldría del sentido común, pero si lo anterior fuese posible, todavía restaría conocer *todas las leyes de la naturaleza*. Nancy Cartwright (1983) dirá que las leyes de la naturaleza mienten porque se encuentran en el papel, en el modelo, y un modelo no es una situación real sino hipotética y aislada, libre de las influencias de los fenómenos en la naturaleza.

El estado del arte está lejos de predecir quiénes desarrollarán o morirán de Ca de mama. Parecería entonces, que la decisión de efectuar una mastectomía bilateral profiláctica (en adelante MBP) en una mujer sana, con base en una prueba que *no es diagnóstica de cáncer* sino de una mutación genética, a la luz de lo que se sabe, es un dilema epistémico.

Un estudio estima que la mayoría de las pacientes con riesgo familiar (no necesariamente por *BRCA1* y *BRCA2*) no habrían muerto de cáncer aún sin cirugía. (Ernster 1999) Incluso las mutaciones *BRCA1* *BRCA2* tienen una penetrancia incompleta que se estima de 70%, por lo que las mastectomías bilaterales profilácticas parecerían no ser terapéuticas sino innecesarias en un 30%, aunque la ineficiencia de la vigilancia y la alta mortalidad por diagnóstico tardío pudieran ser buenos argumentos como estrategia razonable para llevarlas a cabo. (Roukos, Kappas, Tsianos 2002)

La paradoja es que mientras la mayoría de las mujeres con Ca de mama real, actual, se somete a cirugía conservadora, la MBP extirpa mamas de mujeres sin cáncer. Por otra parte, aunque la mastectomía contralateral profiláctica (en adelante MCP)⁵³ reduce la incidencia de cáncer en la otra mama, habría que juzgar muy bien e individualmente cuál es el mal menor. Hay evidencia limitada acerca de si la MCP en verdad mejora la supervivencia, y el riesgo de mortalidad por enfermedad contralateral debe estimarse contra el riesgo de mortalidad por metástasis del tumor primario. (van Sprundel *et al.* 2005)

⁵³ Las intervenciones consisten en la ablación de ambas mamas. ‘Mastectomía *contralateral* profiláctica’ denota aquella efectuada en una paciente que *ya tiene cáncer* de mama y a quien se extirpa la otra, con el razonamiento de extirpar microtumores no detectados; ‘mastectomía *bilateral* profiláctica’ denota aquella efectuada en una paciente *sana*. La lógica no es exactamente la misma en ambos casos, la razón costo/beneficio tampoco.

Bien puede ser que, sin haber evaluado apropiadamente la inexistencia de metástasis regionales y óseas del tumor primario, de la mama originalmente enferma, se lleve a cabo una MCP y se deje tumor en otras áreas. Por otra parte, aún después de un estudio completo de extensión tumoral, que incluya marcadores, imágenes sofisticadas, estudios con radioisótopos y toda la parafernalia clínica, es posible que no pueda detectarse tumor alguno, simplemente por ser microscópico, que ni los cúmulos de células tumorales ni sus productos alcancen la magnitud para ser detectados. Estas son limitaciones de las técnicas.

Por otra parte, la tendencia al uso de terapia adyuvante incluso para cánceres pequeños sin metástasis ganglionares ha reducido la incidencia de MCP en un 3% anual desde 1985. (Nichols *et al.* 2011) Esto cambiaría la dirección del *paradigma*, de la actitud quirúrgica conservadora de efectuar una tumorectomía o una cuadrantectomía con exploración ganglionar más terapia adyuvante, a la radicalización de la indicación quirúrgica. La controversia, que parecía resuelta se reactiva con la idea de que, en mujeres que han tenido cáncer en una mama, por tanto con un riesgo mayor de desarrollar cáncer en la otra, la MCP podría reducir la incidencia de cáncer en esa mama contralateral, aunque hay evidencia insuficiente de mejoría en la sobrevida y los estudios revisados tienen limitaciones metodológicas. (Lostumbo 2010)

A pesar de esto, la Sociedad de Oncología Quirúrgica (*Society of Surgical Oncology*) sí sugiere considerar una MCP, específicamente en

pacientes con una mutación *BRCA1*, *BRCA2* u otra conocida, o una historia familiar de al menos dos parientes en primer grado con Ca de mama u ovario y sin mutaciones demostrables. (Giuliano *et al.* 2007) Se estima que menos de 10% de las mujeres con diagnóstico nuevo de Ca unilateral de mama tienen una o ambas indicaciones. (Herrington *et al.* 2005; van Sprundel *et al.* 2005 ; Tuttle *et al.* 2010) Paradójicamente, a pesar de un planteamiento cuidadoso, parece que la frecuencia ha aumentado durante los últimos años. (Tuttle *et al.* 2007; 2009 y 2010; Morrow 2011; Yao *et al.* 2010).

Una de las razones puede ser la mayor capacidad de detección y no un problema epidemilógico. A mayor sofisticación del instrumental diagnóstico mayores las complicaciones terapéuticas y más las complicaciones de ese saber. La tecnología genómica, al mismo tiempo que permite detectar alteraciones antes inadvertidas, complica la evaluación de la elección terapéutica. De no conocerse los efectos de los genes *BRCA*, una mujer se presentaría con su tumor cuando apareciera clínicamente o se le detectara mediante cualquier programa –digamos- convencional, autoexamen o mamografía de rutina. El advenimiento de técnicas para detectar mutaciones *BRCA* hace que más mujeres acudan a efectuarse una prueba que, de ser positiva, ocasiona un número mayor de “mastectomías blancas” es decir sin lesión, con el aumento correspondiente de la morbilidad quirúrgica. No ha sido probado aún que se haya hecho un buen *tratamiento* a estas mujeres hasta ahora sanas.

La verdad es que el riesgo no es tan alto como puede creerse a primera

vista. Un *average risk* y un porcentaje dicen poco al individuo. El riesgo de cáncer no es uniformemente alto para todas las mujeres portadoras de una mutación *BRCA1* o *BRCA2*, y no se sabe qué portadoras tienen el mayor riesgo porque no se sabe qué factores modifican el riesgo de cáncer; además de los factores externos ya mencionados pudiera haber otros genes. Por ejemplo, la estimación de Ca de mama para una mujer individual norteamericana de origen askenazi ronda el 50%. No se ha descubierto en los EE. UU. ninguna otra mutación étnico específica con una frecuencia tan alta como la específica para las judías askenazi, que es mayor que las estimadas para todas las mutaciones de *BRCA 1* y *BRCA 2* para la población general de los EE. UU. y muchas de las más de 100 alteraciones en cada uno de los *BRCA 1* y *BRCA 2* identificados son únicas para una única *familia*, no una población. (National Human Genome Research Institute 1997)

Las mutaciones genéticas contribuyen sólo con un 5% a 10% de todos los tumores mamarios y ni todo el cáncer mamario familiar es heredado, ni con la sola presencia de mutaciones pueden predecirse el desarrollo del cáncer y su severidad. Las familias comparten factores culturales y ambientales que inciden sobre el riesgo de cáncer tanto como de otras enfermedades. Algunos de esos factores, mencionados arriba en tanto confusores en los estudios epidemiológicos, son por ejemplo una dieta alta en calorías y grasas, además del tabaco y el alcohol, la *exposición* a hormonas, la toxinas y pesticidas ambientales, radiación solar o de otro tipo, incluyendo la

radiación diagnóstica.

Curiosamente, los comportamientos culturales se *heredan* como los genes (se enseñan, se condicionan, se adquieren irreflexivamente como improntas mentales) de familia en familia y son, como los genes, de penetraciones variables, *v. gr.* los patrones de consumo de alimento, de tabaquismo y alcoholismo, de sedentarismo. Sigo con la metáfora, esos comportamientos interaccionan con comportamientos sociales, como los genes *wild-type*⁵⁴, y esos comportamientos *wild-type* también modifican el comportamiento de la carga genética; el medio externo modifica al medio interno. Para terminar el bosquejo del panorama, la ocurrencia de cánceres en familias también puede ser coincidente.

Las pruebas genéticas proveen información que resulta inútil a la paciente que no puede ponerlas en contexto, no dicen cuándo se desarrollará la enfermedad ni qué tan severas sus manifestaciones, sólo dirán si se tiene una mutación o no; es todo. La información así, cruda, puede causar más daño que beneficio, las pacientes se vuelven vulnerables a las compañías farmacéuticas, a las prestadoras de

⁵⁴ En la jerga genómica son los genes encontrados en estado natural, silvestre, salvaje. Vimos arriba que los alelos de los individuos constituyen su genotipo. La expresión de esos genes produce un conjunto de características observables, el fenotipo. En una población el genotipo más común se denomina *wild-type*. La designación se sustenta en una representación numérica de lo que luego se considera lo normal o estándar en una población. Aquí, otros comportamientos predominantes, normales o estándar en la sociedad, *ergo* naturales, silvestres, salvajes.

servicios y las aseguradoras, por desconocer los límites de una prueba. El límite de una prueba es la información que la prueba provee, que puede ser, parafraseando a Duhem, *más o menos, (à peu près)* exacta, *más o menos* verdadera y aún queda ponerla en el contexto de la discusión previa.

Para ser útil, la cantidad de información debe ajustarse a lo que la persona necesita; su exceso es perjudicial, crea una disonancia cognitiva tan angustiante como inútil, porque la paciente no puede resolverla, no tiene cómo, no sabe. A propósito de esto, trataré en el capítulo siguiente la “variable” Myriad Genetics, la compañía que fabrica la prueba de detección de “genes defectuosos” que desencadenó en fenómeno Jolie.

Hay otro aspecto más importante que la prueba en sí, y es la epistemología de la prueba, la interpretación de la prueba implica saber cuál es la tecnología en cuestión, qué detecta, qué rangos serán aceptados como normales. La interpretación no depende de la prueba sino de quien recibe la información y la pone en contexto. Cuando ese contexto no es apropiado la interpretación es inútil. Vuelvo a la paráfrasis de Duhem para decir que la veracidad de la prueba y su exactitud *más o menos, (à peu près)*, dependen entonces del experto. Pero la sensibilidad de los expertos para la interpretación de las pruebas también es variable, y las actitudes hacia las pruebas también lo son. Para ilustrar este aspecto, a propósito del cáncer de mama, plantearé ahora otra controversia, el papel de la mamografía de escrutinio en la detección temprana y sobrevivida.



T2 SEGUNDA CONTROVERSIA, LA MAMOGRAFÍA DE DETECCIÓN *REDUCE LA PROBABILIDAD DE MORIR POR CA DE MAMA*. EL PODER DE RESOLUCIÓN DE LA IMAGEN COMO COMO INDICACIÓN LIMÍTROFE DE TRATAMIENTO.

La mamografía, la técnica de escrutinio más usada, tiene más de 50 años. Albert Salomon hizo la primera descripción de radiografías en especímenes quirúrgicos para demostrar la diseminación del tumor hacia los ganglios axilares. Entre los años 50 y 60 los equipos de rayos X se modificaron para adaptarse a la anatomía de la mama *in situ*. En 1949 Raúl Leborgne en Uruguay hizo las primeras descripciones radiográficas de las microcalcificaciones de los cánceres y además reconoció la importancia de la compresión mamaria para mejorar las imágenes.



Entre 1963 y 1966 Philip Strax, Louis Venet y Sam Shapiro, bajo los auspicios del Plan de Seguro de Salud (Health Insurance Plan) de Nueva York organizó el primer estudio controlado de escrutinio periódico con examen médico y

mamografía, para determinar si era posible reducir la mortalidad por Ca mamario. El seguimiento a 5 años mostró una reducción de casi

un tercio de la tasa de mortalidad de las mujeres sometidas a escrutinio, respecto del grupo control. Strax fue el primero en desarrollar una unidad móvil autónoma para escrutinio mamográfico. (Foto en Gold, Bassett y Widoff 1990.)

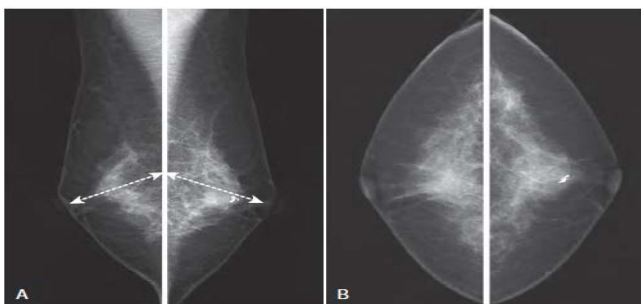
En la misma línea de pensamiento de que a mayor sofisticación del instrumental diagnóstico mayores serán las complicaciones terapéuticas, las tecnologías de imagen con mayor poder de resolución complican las decisiones terapéuticas e incluso, indirectamente y como consecuencia de las decisiones mismas, al aumentar el desconcierto incrementan la morbilidad.

Algunos estudios muestran que la detección y el tratamiento tempranos incrementan la sobrevida a largo plazo. (Shen et al. 2005) Mientras que la *American Cancer Society*, Sociedad Americana de Cáncer recomienda mamografías *anuales a partir de los 40 años*, la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF, Fuerza de Tarea Preventiva de los EE. UU.), un panel independiente de expertos designado por el *Department of Health and Human Services*, Departamento de Salud y Servicios Humanos, emitió nuevas recomendaciones para que las mujeres de *entre 50 y 70 años* se hagan mamografías *cada dos años*.

De entrada, el médico se confronta con varias opciones de rastreo, cada año o cada dos, y a partir de los 40 o de los 50 años de edad. Entre más opciones, mayores dificultades cognitivas y mayores dificultades de decisión. El panorama de la controversia se complica

con el arribo de otro factor; la resonancia magnética nuclear (RMN) hace posible detectar lesiones todavía más pequeñas cuyo tratamiento, debido al comportamiento propio de los tumores de mama, de todos modos no mejorará con una resección ni tan temprana ni tan extensa. (Brennan *et al.* 2009; Miller *et al.* 2012; Jatoi *et al.* 2013)

El aumento de las posibilidades tecnológicas, el avance de la ciencia (lugar tan común que se da por sentado) puede ser un problema, más que filosófico, iatrógeno. Si el aumento de las opciones implica más dificultades de elección es verdad de Perogrullo, entonces una manera más productiva de razonar el problema es sentar la condición de que no es posible construir un modelo simple cuando quieren satisfacerse todas las necesidades que el modelo en cuestión pretenda resolver. Un buen diseño implica la buena elección, y ésta no siempre significa escoger una opción, sino rechazar otras; la navaja de Ockham aplicada a las alternativas de diagnóstico.

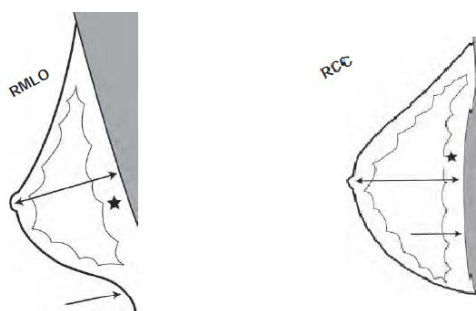


El buen diseño de una vigilancia epidemiológica, de una política de salud, requiere trazar un modelo adecuado que sea relativamente fácil de seguir, una guía (no un

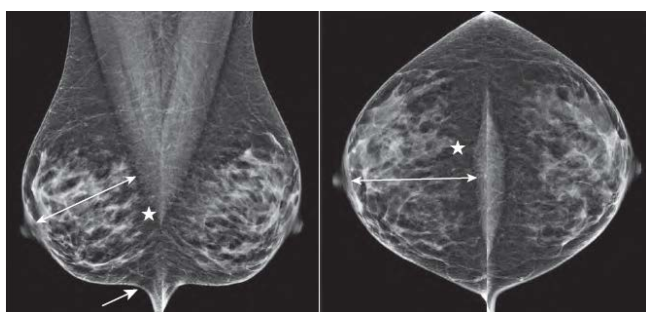
recetario) para el clínico. En este sentido, parece que la guía para la detección imagenológica del cáncer de mama se ha complicado con un exceso de opciones cuyo discernimiento dificulta la tarea del

clínico común y podría producir el efecto contrario, aumentar la morbilidad y tal vez la mortalidad, porque un método no es mejor que el otro sin el discernimiento del médico.

La gran mayoría de los cánceres de mama son diagnosticados mediante la biopsia de un nódulo detectado por mamografía o por palpación; la mamografía tiene por objeto, además de su exacta localización, revisar el resto de la mama para detectar lesiones intercurrentes a fin de efectuar la biopsia. Con la mamografía se buscan microcalcificaciones, aumentos en la densidad radiográfica o distorsiones en la arquitectura de la mama, aunque un estudio



interpretado como normal no descarta la presencia de un tumor, que puede tener una densidad radiográfica muy similar al tejido normal o ser muy pequeño.



La primera condición para interpretar una imagen mamaria es el posicionamiento correcto de la paciente y de la mama en la placa radiográfica y una adecuada compresión,

detalle que un libro no especializado en radiología e imagen omite. La imagen superior muestra buen posicionamiento de una mama normal; a la izquierda la vista mediolateral oblicua derecha (RMLO) y

a la derecha la proyección cráneocaudal (CC). La línea posterior del pezón (flecha doble) es perpendicular al pectoral mayor, que se aprecia netamente y con una curvatura oblicua, y con una buena exposición de la grasa retroglándular (□) y un pliegue inframamario abierto (flecha), que refleja una buena tracción anterior y superior; la mama está bien expuesta. La imagen inferior muestra una mama colgada, el pectoral sobreexpuesto y en la imagen CC el pezón aparece excéntrico y plano; la placa está rotada lateralmente. En la mama izquierda se aprecia una calcificación que correspondió a un fibroadenoma. (Hendrick, Ikeda, Miyake 2017.) Primera fuente de sesgo en la interpretación, en una mala imagen no pueden hacerse buenos diagnósticos.

En los libros de texto suele haber afirmaciones simplificadas con el objeto de que sean accesibles para los estudiantes, evitar confusiones y dar directrices. Esto no es necesariamente malo, salvo que el médico no actualice sus conocimientos de ciencia de manual, con conocimientos de ciencia de revista ⁵⁵ y continúe pensando toda su vida profesional que lo que viene en un libro de texto es verdad fija e inamovible, o que no sepa interpretar lo que un metaanálisis *dice*.

Uno de esos enunciados podrá apreciarse en esta cita extensa del

⁵⁵ Cf. Fleck *Op. cit.*

Harrison's,⁵⁶

“Breast cancer is virtually unique among the epithelial tumors in adults in that screening (in the form of annual mammography) improves survival. Meta-analysis examining outcomes from *every randomized trial of mammography conclusively shows* a 25–30% reduction in the chance of dying from breast cancer with annual screening after age 50 years; the data for women between ages 40 and 50 years are *almost as positive*; however, since the incidence is much lower in younger women, there are more false positives. While controversy continues to surround the assessment of screening mammography, *the preponderance of data strongly supports the benefits of screening mammography.*” (Lippman 2017,526, *itálicas añadidas.*)

Para cuando los libros de texto han sido ideados y sus temas escogidos, editados, revisados, publicados, distribuidos, vendidos y abiertos sobre la mesa del estudiante, una buena parte de los datos y procedimientos ahí consignados son en algún sentido ciencia antigua. Y si se considera el tiempo que toma decidir, emprender y revisar una traducción al idioma local de un lector (sub)monolingüe, el contenido puede ya ser obsoleto. Nótese además el sesgo (en *itálicas mías*) del autor del capítulo, de quien se intuye la buena intención de poner en guardia a futuros médicos para que no pase inadvertida

⁵⁶ *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed.) McGraw Hill, 2017.

alguna lesión. Pero antes de tomar a pie juntillas la recomendación del autor es preciso considerar dos problemas epistemológicos.



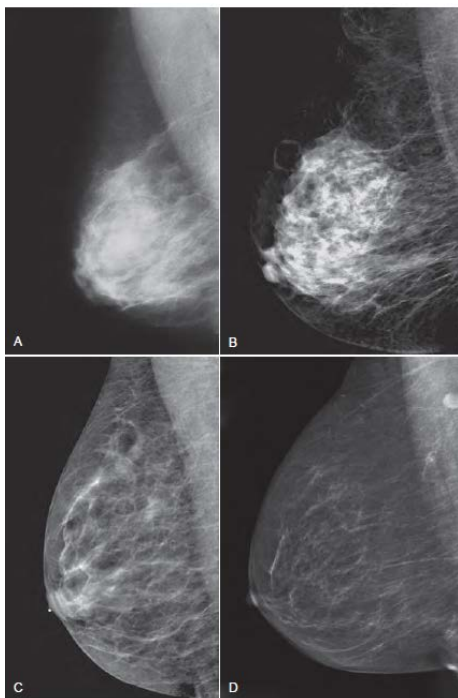
PRIMER PROBLEMA.

Un primer problema, entender lo que *dice* una mamografía. El médico puede ver la imagen sin entender lo que ésta traduce; puede confiar en la interpretación del radiólogo experto, que a su vez confía en la destreza de un técnico radiólogo que posiciona a la paciente y toma las placas. Para la paciente es ver imágenes que tienen la forma de una mama, (casi) nada más. Si al médico le resulta difícil a la paciente puede resultar aterrador, el diagnóstico y lo que sigue, la mutilación, la certeza de la radio, quimio, alopecia, náusea. El resto de su vida depende de las decisiones que tome ahora, o no. También vale la pena cuestionar el concepto ‘consentimiento *válidamente* informado’ [*sic*] del que tan irreflexivamente se abusa, en las discusiones sobre bioética, en el *motto* “cuídate a ti mismo”, en los consultorios y hospitales. Los médicos suelen decir, y es constatación personal, “ese no es mi dilema, es su dilema.” Es una frase diagnóstica que pudiera explorarse como un trabajo aparte; qué profesa el médico.

Para interpretar el *Libro de la naturaleza* es necesario saber con qué

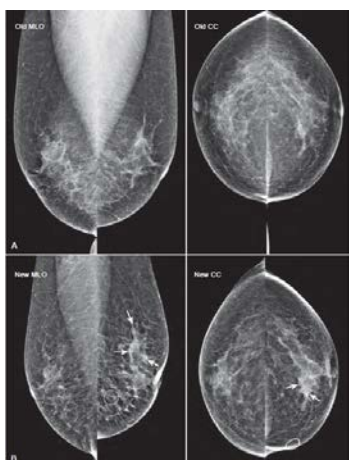
codificación se escribe; antes de entrar en la controversia, en el capítulo “Mamografía” de ese libro es preciso entender varias cosas, porque los signos pueden ser difíciles de descifrar.

En la mama normal los conductos galactóforos y el tejido glandular se extienden en abanico en sentido posterior, la mayor parte del tejido glandular se encuentra en el cuadrante superior lateral, cerca de la axila. El tejido glandular está rodeado por grasa y hay una zona de grasa retromamaria en la que no debiera verse tejido glandular; detrás de ésta se encuentra el músculo pectoral mayor. El contraste en una mamografía se debe a la atenuación de la radiación que producen las diferentes densidades de los tejidos, sean grasa, tejido fibroglandular o carcinoma. El tejido fibroglandular, músculo y ganglios linfáticos son más densos (hiperdensos) y radiopacos, se ven más blancos que el tejido graso, que es francamente oscuro. El cáncer y los quistes llenos de líquido pueden ser más densos y más blancos que el tejido fibroglandular que los rodea. Los ganglios linfáticos tienen márgenes bien definidos, son masas densas, blancas, ovales o lobuladas y con un hilio grasoso radiolúcido (hipodenso). No frecuentemente, puede haber ganglios dentro del tejido mamario, y una imagen magnificada puede mostrar su hilio hipodenso.



La densidad es importante, es una variación genética; describe cuánto del volumen mamario es tejido glandular, blanco en la imagen. Una mama densa tiene mucho tejido glandular, al contrario de una mama grasa. La mama es normalmente muy densa en la juventud, y eso dificulta el examen en mujeres premenopáusicas; la progresión mamográfica con la edad es hacia la hipodensidad. En la imagen de la izquierda los cuatro tipos de densidades, (A) densa, la mama de mujer joven, (B) densidad heterogénea –que puede ocultar pequeñas masas– (C) con densidades dispersas, (D) la mama hipodensa de una mujer vieja. (Clasificación, *cf.* D’Orsi *et al* 2013; imágenes, Ikeda, Miyake 2017, 37)

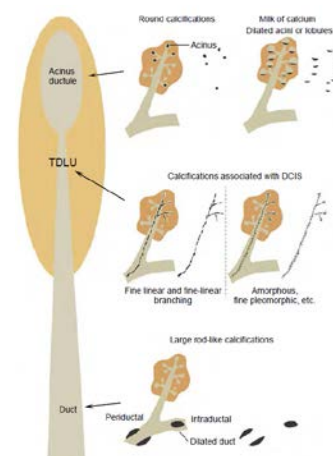
Los



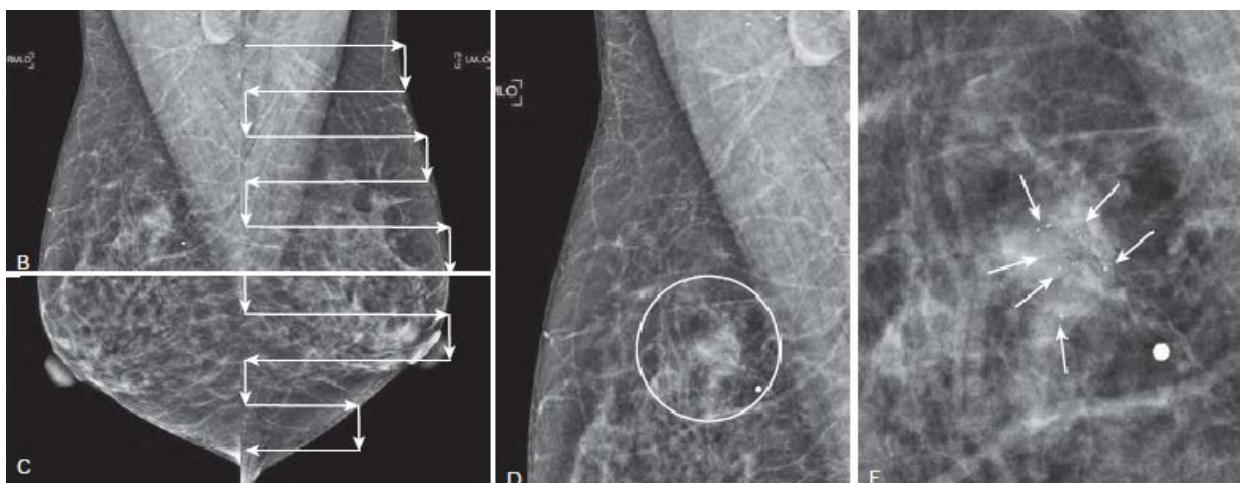
tumores alteran la arquitectura fibroglandular normal. Pueden encontrarse masas redondas, espiculadas, calcificadas, puede haber calcificaciones dispersas de distintas formas, crecimiento ganglionar o dilatación de algún conducto, puede suceder también que un tumor subyacente cause retracción de la piel o del pezón. Puede haber asimetrías localizadas, p.ej. la

que se muestra en las dos radiografías oblicuas y coronales de la izquierda; arriba se encuentra una asimetría discreta en la zona medial superior de la mama izquierda; abajo, 3 años después, la asimetría se ve bien conformada (flechas). El estudio histopatológico mostró un carcinoma ductal invasivo. El cáncer puede ser mamográficamente invisible, a veces detectable por la sola percepción (intuición) del radiólogo de que algo es anormal. (Ikeda, Miyake 2017, 40)

Las calcificaciones son otro problema que es preciso dilucidar; las redondas y las calcificaciones lácteas (leche de calcio, *milk of calcium*) se forman en los acinos y conductillos. Dado que el carcinoma ductal *in situ* inicia en el epitelio de la unidad ductal terminal y puede extenderse hacia los conductos, para distinguir calcificaciones aparentemente benignas de las aparentemente malignas es preciso analizar la forma de las calcificaciones individuales y su distribución. A la derecha un esquema. (Ikeda, Miyake 2017, 80)



Las técnicas de digitalización de imagen permiten hacer cortes tomográficos muy finos y magnificación de zonas sospechosas; sólo una revisión sistemática, siempre en el mismo orden y zona por zona permite un análisis adecuado para deslindar lo normal de lo



artefactual y de lo radiográficamente patológico. En la imagen una revisión sistemática en zigzag, primero la parte superior (B) luego la inferior (C) de la mama derecha. Una vez identificadas las calcificaciones asociadas con una masa en (B) la amplificación en (D) muestra la masa y calcificaciones (círculo); una amplificación mayor muestra las calcificaciones blancas dentro de la sombra de la masa (flechas). El punto claro regular en (D) y (E) es un marcador cutáneo (*BB marker*). La biopsia reveló un carcinoma ductal invasivo. (Ikeda, Miyake 2017, 81)



SEGUNDO PROBLEMA.

El segundo problema de las recomendaciones es que los datos solos no dan sostén a nada, hay que saber cómo se obtienen, analizan y seleccionan; con qué criterios y por quién son seleccionados para publicación y con qué intención se quiere publicar. Todo esto forma parte de la controversia, que para el clínico termina con una recomendación, el último eslabón de la cadena de información a la enferma. Y si para el médico terminan los problemas siguiendo el libro *a cierra ojos*, para la paciente empiezan.

Decía un refrán en las facultades que “todo médico que quiera mantenerse medianamente al día sabe que la vigencia de un libro de texto es de unos cinco años.” Ese médico, egresado, tendría que consultar la mayor cantidad de revistas que le sea posible para su área de especialidad, varias de ellas de publicación semanal y casi todas en otro idioma. Además necesitará llevar a cabo sus actividades terapéuticas, asistenciales y fisiológicas, y todo eso requiere tiempo. Cuando no le sea posible, a lo largo de su vida recurrirá de tanto en tanto a su libro, como buscando pasajes en una biblia; de hecho, existen expresiones como ‘el *Textbook of x* es ‘la biblia de... *y*’.

El *Harrison's*, de cuyo capítulo “Breast Cancer” tomé la cita, es la biblia de la medicina interna, y la sentencia dice: “meta-analysis examining outcomes from *every* randomized trial of mammography *conclusively shows* a 25–30% reduction in the chance of dying from breast cancer with annual screening after age 50 years.” *Liber dixit*,

veamos la controversia.

Es preciso entender la expresión sesgada ‘*every randomized trial*’, los *Randomized Controlled Studies* (RCT) ⁵⁷ son herramientas de análisis de datos. También es importante no tomar una herramienta (metaanálisis) como algoritmo para la toma de decisiones en la práctica. El clínico común, sin conocimiento adecuado de cómo se diseñan los protocolos de investigación ni de las herramientas estadísticas para evaluarlos, puede simplemente leer y tomar a pie juntillas las conclusiones, y sin profundizar en reflexiones metodológicas dar un voto de confianza a los RCT de grandes centros de investigación, como una receta. Una forma incorrecta de razonamiento, una falacia argumental, la apelación a la autoridad.

A pesar de que parece obvio que el conocimiento médico se basa en evidencia, la Medicina Basada en Evidencia (MBE) representa un encuadre muy restringido y específico de lo que cuenta como calidad de esa evidencia. Hay una relación epistémica problemática entre la MBE y las llamadas guías clínicas (*clinical guidelines*), pautas para establecer diagnósticos en el caso de las enfermedades, o directrices de tratamiento en caso de procedimientos, que se elaboran por consenso de expertos con base en diferentes criterios.

Con la expresión ‘relación epistémica problemática’ entre estas

⁵⁷ *Randomized Controlled Studies*, estudios aleatorizados controlados; usaré RCT por encontrarse así en la literatura internacional.

herramientas quiero señalar la tensión entre lo que los expertos que hacen las guías entienden o conocen de un problema biomédico, o clínico, con base en su interpretación de los metaanálisis, y lo que el clínico, no experto en estadística ni en metaanálisis, entiende a partir de lo que *los expertos entendieron* para elaborar las guías. Y esto es así por el proceso mismo de su elaboración, desde que se identifica el problema hasta que las guías llegan a los clínicos. (Shekelle *et al.* 1999.)

Cierto es que el juicio sobre la utilidad de la herramienta depende siempre del elemento subjetivo de quien la aplica, pero también es cierto que la recomendación está sujeta a fallas que ese médico no avezado en metaanálisis no puede ver. Esto es claro en el debate sobre la mamografía para la detección temprana de cáncer de mama, que puede convertirse en un dilema para las pacientes, sus médicos y para la misma MBE. El dilema consiste en hacer o no mamografías seriadas a mujeres menores de cincuenta años y luego en emprender acciones (punciones, biopsias, cirugía) de diferentes magnitudes con fundamento en los hallazgos de imagen.

Teniendo ya una idea –muy somera– de lo que hay en una mamografía y de que con esos datos recolectados durante años y analizados pueden hacerse afirmaciones pronósticas verosímiles sobre una enfermedad compleja, vayamos a la controversia.

En una evaluación de siete RCT de tamizado mamográfico de cáncer de mama, Ole Olsen y Peter Gøtzsche rechazaron todos los estudios

analizados excepto el *Canadian National Breast Screening Study* y el estudio de Malmö, Suecia, catalogados, por cierto, como de mediana calidad, pero con una línea basal comparable para las edades de las mujeres incluidas y con una adecuada aleatorización. Los otros estudios, de Gotemburgo, Estocolmo y *Two-County*, fueron evaluados como de mala calidad y los dos restantes, de Edimburgo y Nueva York, defectuosos.⁵⁸ Olsen y Gøtzsche afirman que algunas cifras indican que en los ensayos existentes sobre mamografías hubo inconsistencias (disparidades) en el número de mujeres incluidas en los grupos y desequilibrios en las líneas basales, con la consecuencia de que los estudios no fueron comparables.

Encontraron también otras fallas de diseño, *v. gr.* aleatorización inadecuada de los grupos estudiados, falta de enmascaramiento en la evaluación de los resultados, incluso exclusiones post aleatorización y atribuciones no ciegas de la causa de muerte –ajustes *post hoc* en la interpretación de los datos. Concluyen entonces que la mamografía de escrutinio no se justifica, pues no hay evidencia confiable de que, *per se*, reduzca la mortalidad. De acuerdo con ellos la revisión proporcionó “evidencia de que la causa de muerte no es

⁵⁸ El juicio sobre la calidad de un estudio puede ser subjetivo, y esa controversia, dentro de otra controversia mayor, puede ser resuelta por consenso. Por ejemplo, En el estudio de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), abajo, se consideró el estudio de Nueva York (*Health Insurance Plan (HIP) of Greater New York*) como razonable (*fair*), con “fallas importantes, pero no mayores [sic] (*not major flaws*)”, lo que “implica que los hallazgos son probablemente válidos [sic] (*probably valid*)”. Cf. Humphrey *et al.* 2002.

confiable y tiene un sesgo en favor del escrutinio” radiográfico. (Olsen y Gøtzsche 2001a.)

Encontraron que la cirugía –mastectomía radical (20%), mastectomía simple y tumorectomía (30%)– fue significativamente más frecuente en los grupos tamizados; además, el reporte de biopsias reportadas con el diagnóstico de lesiones benignas fue de dos a cuatro veces mayor en los pacientes diagnosticados por mamografía durante todo el periodo de la revisión. Esto ya habla de un primer efecto directo, el aumento en la cantidad de procedimientos complementarios en el estudio de cada paciente para corroborar la apreciación de una imagen aparentemente anormal; esos eventos tienen morbilidad y aumentan el costo, aunque también puede argumentarse que valen la pena para salvar a una paciente, argumento difícil de refutar.

En los únicos dos grupos comparables no encontraron “evidencia *confiable* de que el escrutinio mamográfico *reduzca la mortalidad general*” (*itálicas mías*), esto es, que los análisis no tuvieron el poder de detectar un efecto benéfico o dañino. Paradójicamente, en los estudios con mediana calidad no se encontró una reducción en la mortalidad por cáncer de mama, en contraste con los de mala calidad en los que sí se encontró este efecto, a pesar de que en algunas mujeres las mamografías se hicieron en intervalos muy largos y otras emprendieron el escrutinio sistemático después de varios años de iniciado el estudio (3 a 5) o se hicieron con mastógrafos de muy mala calidad. Esto sugiere que los resultados de estos estudios no se deben propiamente a la calidad de las mamografías ni de los programas de

detección sino a la mediocridad de los protocolos. (Olsen y Gøtzsche 2001b.)

Algunos argumentan que el incremento en la cirugía, quimio y radioterapia es *normal*, como si el incremento de la frecuencia de escrutinio aumentara la *incidencia* de cáncer de mama y de ahí el incremento en la cirugía y la terapia adyuvante. Ésto es una ilusión. 'Incidencia' denota el número de casos *nuevos* de una enfermedad en un periodo particular; de tal modo, es lógico que un aumento en la cantidad de pruebas de detección revele un mayor número de lesiones, sobre todo si el escrutinio se hace muy frecuentemente. Esto no quiere decir que el número de lesiones *nuevas* aumente, sólo quiere decir que se detectan lesiones que, de no haberse llevado a cabo los estudios no se habrían detectado, habrían pasado inadvertidas.

El contraargumento, mencionado arriba es que en el largo plazo también debiera esperarse un aumento en la morbilidad, tanto de las biopsias y punciones como de cirugías indicadas sobre diagnósticos falsamente positivos. Además de la morbilidad, ésto significa un aumento en la mortalidad por complicaciones de los tratamientos, lo que no ocurriría por tumores pequeños que no se detectarían y que no evolucionarían hasta causar la muerte de la mujer en su tiempo de vida, por ejemplo, alteraciones que histológicamente son cánceres, pero biológicamente son benignos, es decir, no indiferenciados, no

invasivos, como por ejemplo un carcinoma *in situ*.⁵⁹ Esos cánceres se desarrollarían tan lentamente que la mujer moriría por otras causas antes de que el tumor se hiciese aparente. A pesar de ésto, puesto que algunas de estas lesiones frecuentemente se encuentran diseminadas en todo el tejido mamario, algunos cirujanos piensan que es justificado tratarlas mediante mastectomía, incluso bilateral.

Sin embargo, es necesario explorar mejor la relación entre el uso de mamografía y la incidencia de carcinoma ductal *in situ* para dilucidar si las nuevas técnicas de imagen *modifican el comportamiento clínico* [sic] *de lesiones muy tempranas* (Virnig *et al.* 2010 *itálicas* añadidas), o si se trata de una epidemiología resultante de la tecnología, como parece indicar un estudio de vigilancia epidemiológica del Instituto Nacional de Cáncer de los EE. UU. (*National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER*) de 1973 a 1992 que reveló un aumento de carcinoma ductal *in situ* de 5.2 a 18.1% en mujeres de 50 años o más y un 200% más de lo esperado en el número total de casos con base en las tendencias de 1973 a 1983 como consecuencia del escrutinio mamográfico; con otra consecuencia, “que la proporción de casos tratados mediante mastectomía pudiera ser inapropiadamente alta, particularmente en algunas áreas de los EE. UU.” (Ernster *et al.* 1996)

⁵⁹ El carcinoma *in situ* o carcinoma intraepitelial está formado por células malignas no invasivas, es decir, confinadas a los conductos galactóforos sin rebasar la membrana basal.

El carcinoma ductal *in situ* ⁶⁰ no es una enfermedad sino un grupo heterogéneo de enfermedades que difieren en comportamiento clínico y biológico. Si bien antes de 1980 representaban menos del 1% de las lesiones de mama, con el incremento en el uso de la mamografía ahora representan entre el 15% y el 20% de los cánceres diagnosticados. Es importante señalar que las lesiones *in situ* no son habitualmente detectadas mediante examen clínico. Además, en estudios de autopsias de mujeres fallecidas por otras causas, se ha encontrado hasta un 18% de lesiones *in situ* que nunca invadieron, lo que corrobora que el aumento en la detección de estas lesiones se debe al uso extendido de la mamografía. (Van Cleef *et al.* 2014).

Olsen y Gøtzsche concluyen que, si los RCT suecos analizados se consideran como adecuados y libres de sesgo entonces, de acuerdo con los datos, por cada 1000 mujeres tamizadas cada dos años durante 12 años solamente se evitó una muerte por cáncer (0.8%, NS ⁶¹), mientras que el número total de muertes se incrementó seis veces. Concluyen también que el efecto de los programas de detección, “si alguno” (*if any*), es pequeño, y que “la proporción entre los efectos benéficos y perjudiciales es muy delicada”. De acuerdo con ellos, se necesita un seguimiento más largo para poder identificar otros subgrupos de mujeres adecuadamente aleatorizados y entonces

⁶⁰ En la literatura internacional *ductal carcinoma in situ*, DCIS.

⁶¹ NS, no significativo.

evaluar el efecto real de la mamografía de detección. (Gøtzsche & Olsen 2000.)

Otros estudios muestran que hasta un 49% de mujeres tamizadas tendrá al menos, en una mamografía de diez, un resultado falso positivo, y un 22.3 % de ellas será falsamente diagnosticada después de un examen clínico; de éstas un 19% será sujeta a una biopsia para descartar o confirmar el hallazgo. Otro dato que no es precisamente epidemiológico es que son más comunes los hallazgos mamográficos anormales en los EE. UU. (11%). (Elmore *et al.* 1998) En Suecia los hallazgos anormales van del 4 al 6%, y el 40% de las mujeres tamizadas tiene el riesgo de un falso positivo en 10 (“during ten rounds”). (Gøtzsche & Olsen 2000)

Estas cifras podrían deberse a un exceso de diligencia, de esmero en la interpretación, que no necesariamente a un aumento en la precisión diagnóstica, sobre todo en casos difíciles. Dicho coloquialmente, jugar a lo seguro por si fuese maligno; el aforismo diría “más vale falso positivo que falso negativo.” Pero eso no garantiza que, tras los procedimientos llevados a cabo por causa de un resultado falso positivo, que tienen morbilidad y mortalidad, efectivamente se haga mayor bien a una paciente, que habría tenido igual sobrevida, incluso si un tumor verdadero pero muy pequeño se hubiera detectado más tarde. Paradójicamente, tal vez los mayores daños del escrutinio sean los resultados falsamente positivos y los tratamientos que se emprenden con base en estos resultados (en la literatura anglosajona *overdiagnosis and overtreatment*). El exceso de

diagnóstico no es exclusivo del escrutinio por Ca de mama, se da en otras condiciones.

De nuevo, desde un punto de vista epistemológico, por una parte la *calibración de los instrumentos* determina la proporción de falsos positivos *vs* falsos negativos. Por otra parte, los *mecanismos biológicos* que son el sustrato de las técnicas de detección para la prevención producen resultados que no se habrían hecho aparentes ni habrían causado daño en toda la vida del individuo. Los efectos a largo plazo de esos mecanismos biológicos no pueden ser *calibrados*, sólo inferidos. Entonces la proporción entre riesgo y beneficio del escrutinio poblacional para CA de mama no sólo es un reto de la cuantificación, sino que está construida alrededor de estimaciones inciertas, que no son biológicas ni tecnológicas; también se fundamentan en juicios de valores, individuales, sociales, culturales y económicos. El problema de la *evaluación de la evidencia* deja de ser científico, se hace político.

Con todo, si el asunto parece ya suficientemente complicado, hay un altercado que mete ruido en la controversia de cómo mejorar la sobrevida en mujeres con cáncer de mama, estudios que muestran que ni el examen clínico ni el autoexamen regular de la mama tienen efecto alguno sobre la mortalidad, a pesar de visitas regulares al oncólogo. (Kerlikowske 1995, Semiglazov *et al.* 1996, Thomas *et al.* 1997.)

Hablando de calibración de instrumentos, la *recalibración* también es

parte de la evaluación de técnicas, protocolos y metaanálisis. En contraste con la revisión de Gøtzsche y Olsen, la USPSTF (*U. S. Preventive Services Task Force*)⁶² reportó un análisis de ocho RCT de detección por mamografía, que incluyó (recalibró) algunos de los metaanálisis rechazados por Olsen y Gøtzsche. En este estudio, luego de un primer desacuerdo en la calidad de los protocolos, “tras extensa revisión por pares y detallada revisión de las publicaciones asociadas con esos ensayos, los revisores llegaron al consenso de que el estudio HIP⁶³ debía ser calificado (*recalibrado*) como *razonable*”,⁶⁴ (Humphrey *et al.* 2002, *itálicas mías.*) Estas y otras anomalías fueron corregidas durante el seguimiento, mientras que Olsen y Gøtzsche las rechazaron definitivamente desde un principio. Surge entonces la pregunta hasta qué punto puede ajustarse un metaanálisis para que sus resultados tengan o sigan teniendo validez.

En este estudio se concluye que sí hay una reducción de la mortalidad global de entre 16 y 23%. Por eso, la USPSTF recomienda la

⁶² “Creada en 1984, la U.S. Preventive Services Task Force es un grupo independiente, voluntario, de expertos nacionales en la prevención y en la Medicina basada en evidencia. [...] Desde 1998, la Agencia para la Investigación y Calidad en el Cuidado de la Salud (*Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ*) ha sido autorizada para convocar a la *Task Force* y proveerle apoyo continuo científico, administrativo y de difusión.” (Cf. USPSTF 2014.)

⁶³ Health Insurance Plan of Greater New York (HIP).

⁶⁴ “After extensive peer review, and detailed review of these trials’ associated publications, the reviewers reached a consensus that the HIP study should be rated as *fair*”. (Humphrey *et al.* 2002.)

mamografía de escrutinio cada año o dos para mujeres de 40 años o más, indicando sin embargo que, como los estudios son “subóptimos”, la recomendación en cuestión sea de “grado B”. (Humphrey *et al.* 2002.)

La USPSTF define ‘grado B’ como “alta certeza de que el beneficio neto es moderado o hay moderada certeza de que el beneficio neto es moderado a sustancial.” [sic] Además de la ambigüedad para definir ‘grado B’, en el rubro Niveles de Certeza Respecto del Beneficio Neto, la USPSTF define ‘alta’ como “la evidencia disponible [que] usualmente incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados bien conducidos, en poblaciones representativas”; para afirmar después que, dado que los estudios evalúan los efectos del servicio preventivo sobre los pronósticos de salud, es *improbable (unlikely)* que esta conclusión sea afectada por los resultados de estudios futuros. ” [sic] (*itálicas mías*) Un claro *non sequitur*. Luego define ‘moderado’ como esa “evidencia disponible suficiente para determinar los efectos del servicio preventivo sobre los pronósticos de salud, aunque la confianza en lo estimado está limitada por factores tales como: número, tamaño o calidad de los estudios individuales, inconsistencia de los hallazgos a través de estudios individuales, generalizabilidad limitada de los hallazgos a la práctica rutinaria de primer contacto, falta de coherencia en la cadena de evidencia.” Con todo, la sugerencia para la práctica es “ofrecer o proveer este servicio.”

(USPSTF 2014.)⁶⁵ El término ‘sustancial’ no está definido. Las recomendaciones también están hechas con una ambigüedad; la adjetivación de grado B, la “alta certeza de que el beneficio neto es moderado” es retórica acantinflada.⁶⁶

A pesar de que con los RCT y la MBE se pretende esterilizar la información sobre evidencia, tanto de la subjetividad como de los conflictos de interés, a pesar de métodos muy bien desarrollados para conducir revisiones sistemáticas de la literatura científica, esto no siempre es posible. Por ejemplo, las revisiones de la Colaboración Cochrane, fundada en 1993, con más de 30,000 revisores de 120 nacionalidades “dedicados a la búsqueda, síntesis, análisis y presentación de la mejor evidencia científica en todo el mundo, para ayudar a la toma de decisiones en salud” proveen información “mediante la preparación y diseminación de Revisiones Sistemáticas Cochrane” publicadas en las Bibliotecas Cochrane. Cochrane es una

⁶⁵ “The available evidence is sufficient to determine the effects of the preventive service on health outcomes, but confidence in the estimate is constrained by such factors as: The number, size, or quality of individual studies. Inconsistency of findings across individual studies. Limited generalizability of findings to routine primary care practice. Lack of coherence in the chain of evidence.”

⁶⁶ “Acantinflado, da. adj. coloq. Bol., Chile, Méx., Nic. y Ven. Que habla a la manera disparatada e incongruente peculiar de Cantinflas, actor mexicano.” *Diccionario de la lengua española*. 23.^a edición (2014). Madrid. <http://dle.rae.es/?w=diccionario>

organización independiente y sin fines de lucro.⁶⁷

“Las revisiones Cochrane parecen tener un mayor rigor metodológico y son actualizadas más frecuentemente que las revisiones sistemáticas o metaanálisis publicados en revistas impresas”, se decía en 1998. (Jadad et al.) Sin embargo, como resultado de las tensiones, precisamente por los resultados controversiales en la evaluación de metaanálisis, se rompió el proceso de colaboración entre el *Cochrane Breast Cancer Group* con sede en el *NHMRC Clinical Trials Centre*, de la Universidad de Sidney y el *Nordic Cochrane Centre* con sede en el *Rigshospitalet* de Copenhage. Cuando Gøtzsche y Olsen presentaron sus resultados, los editores del *Cochrane Breast Cancer Group* insistieron en que se les hicieran cambios, si éstos habrían de ser publicados en la Biblioteca Cochrane; los cambios condicionados se encuentran en ésta, pero no en la versión de Gøtzsche y Olsen, en *Lancet*. “Las tensiones resultantes entre *Lancet* y Cochrane indican que aun en las mejores organizaciones la evidencia cruda puede ser insuficiente para influenciar una opinión.” (Horton 2001) Los editores de Cochrane agregaron afirmaciones que apoyan los argumentos en favor del escrutinio y excluyeron los datos sobre los efectos de éste en el tratamiento subsecuente, a pesar de que habían sido previamente contemplados en el protocolo de la revisión. A pesar de la reputación científica de Cochrane de minimizar los sesgos y asegurar la calidad de los estudios, “interferir agregando

⁶⁷ Cf. <http://mx.cochrane.org/¿qué-es-y-qué-hace-cochrane> <http://www.cochranelibrary.com/>

lo que los autores de la revisión piensan que son análisis inválidos erosiona la libertad académica de esos investigadores.” (Horton 2001)

De acuerdo con revisiones más recientes, la mamografía como único método de rastreo es eficaz en mujeres entre 59 y 69 años, pero hay menos estudios que analicen mujeres entre 40 49 y de acuerdo con éstos la reducción del riesgo fue “menos pronunciada.” (Lauby-Secretan 2015)

La controversia se complica con la llegada de nuevas y no tan nuevas tecnologías para rastreo en mujeres con alto riesgo, por ejemplo, el ultrasonido, la tomosíntesis, la tomografía axial computada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN, *magnetic resonance imaging*, MRI), la tomografía por emisión de positrones (TEP, *PET scan*), la mamografía por emisión de positrones (*positron-emission mammography*, PEM). (Brennan et al. 2009; Miller 2012; Jatoi 2013)

Además, es preciso considerar los factores clínicos que, tras la detección, influyen la decisión de efectuar una MCP. (@ Hawley Arrington et al. 2009; Yi et al. 2010; King et al. 2011)

Para cerrar la parte descriptiva de esta controversia, una mujer común y corriente, aun con una buena instrucción, transita todos estos vericuetos de términos y técnicas que ellas creen que a los médicos son claros, aunque de suyo no lo sean.



T2 TERCERA CONTROVERSIA. ZIKA. DILEMAS MORALES A PARTIR DE LA CONSTRUCCIÓN DE LA CAUSALIDAD TERATOGENICA Y NEUROLOGICA

INTRODUCCIÓN

En la infección por virus Zika (ZIKV) se reactivó la controversia sobre el aborto. Antes de conocerse los mecanismos por los que ZIKV daña las células nerviosas no se habían establecido argumentos de necesidad ni de suficiencia, tanto para la decisión de interrumpir el embarazo como para un límite en la edad gestacional en la que el aborto fuese permisible.

El factor incertidumbre juega aquí un papel fuerte, pues cuando inició la epidemia de microcefalia congénita por ZIKV en la Polinesia Francesa en 2013 y hasta su aparición en Brasil en 2015 no parecía haber una relación de determinismo causal con la infección materna sino sólo de asociación.

Sin embargo, cuando se producen, los efectos son devastadores, los infectados con ZIKV padecen secuelas que describiré más abajo, en forma de síndrome de zika congénito (SZC, *Congenital Zika Syndrome* CZS), que incluye daños al sistema nervioso central (SNC) consistentes en una disrupción de la secuencia cerebral fetal (DSCF,

Fetal Brain Disruption Sequence, FBDS), y que puede asociarse o no con síndrome de Guillain-Barré (SGB) cuando el sistema inmunitario de esos recién nacidos ataca su sistema nervioso periférico.

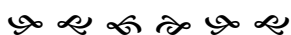
Una de las características de los mecanismos patológicos *in utero* es que se manifiestan tardíamente, alrededor de la semana 30 y otras alteraciones no son clínicamente aparentes hasta varias semanas después del nacimiento. A raíz de los casos de enfermedad incapacitante grave en los niños nacidos en Brasil cuyas madres sufrieron infección durante la gestación y dado lo tardío de otras manifestaciones clínicas de daño neurológico, tanto el límite de doce semanas antes considerado para una interrupción legal del embarazo como las causales legales tendrían que ser reevaluados.

El dilema moral tiene varias ramas. La primera consiste en interrumpir un embarazo tardíamente, después de las primeras 12 semanas de gestación, un aborto que además ya implica sufrimiento fetal, o permitir que el feto llegue a término, con la posibilidad de que nazca un individuo que será discapacitado grave toda su vida.

En la incertidumbre hay un conflicto moral entre la carga que se impone a la madre infectada por ZIKV de cuidar a un minusválido toda su vida y la culpa por haber abortado un individuo al menos clínicamente asintomático, que no *sano*, en caso de haber decidido el aborto antes de que los signos de daño *in utero* fueran evidentes. Ciertamente, en caso de aborto espontáneo o provocado, siempre existe la posibilidad de efectuar un estudio anatómico e histopatológico

que demuestre las lesiones nerviosas, pero en *tiempo real*, salvo las alteraciones radiográficas, muy precisas pero sujetas a la interpretación del radiólogo, no hay más datos de certeza. Además, es importante notar que las manifestaciones neurológicas pueden hacerse evidentes varios meses después del nacimiento, hecho que al principio de la epidemia no era conocido.

Respecto del hijo, el dilema es decidir entre el derecho a la vida de quien no podrá ejercerlo plenamente por causa misma de sus discapacidades profundas, y, de nuevo, el aborto de un individuo *sano*. Los dilemas morales que surgen de las controversias científicas tienen como fuente, además de las creencias y valores particulares, la incertidumbre de la decisión.



HISTORIA DEL ZIKA - LA EPIDEMIA

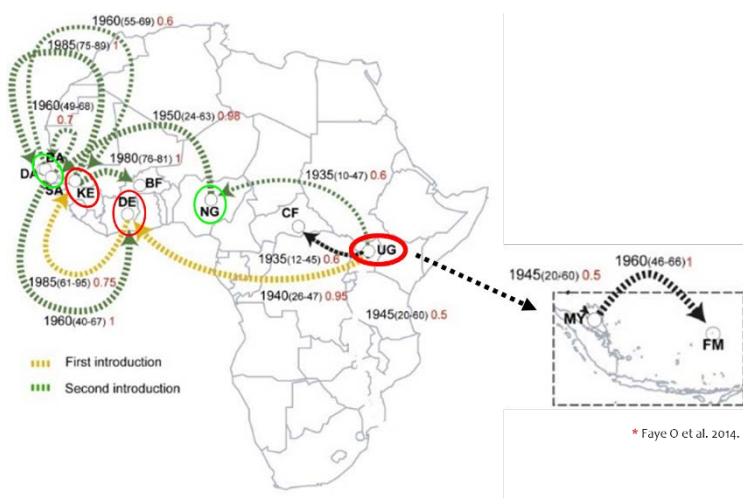
El virus Zika (ZIKV) fue descubierto incidentalmente en el bosque Zika en Uganda en 1947 durante un programa de vigilancia de mosquitos y primates, estaba confinado a un angosto cinturón ecuatorial. El término zika significa “cubierto por algo” en idioma Luganda. En ese entonces el virus circulaba predominantemente entre primates, tíes (*Cebuella pygmaea*), *Rhesus*, monos, y rara vez causaba infecciones o eventos por *derrame patógeno*, que se dan cuando una población reservorio con alta prevalencia de un agente infeccioso entra en contacto con una nueva población huésped y el agente patógeno se disemina en mayor o menor grado en esa nueva población.

En lo que sigue, referiré como zika a la enfermedad, y como ZIKV al virus que la causa. ZIKV es un arbovirus, término descriptivo que refiere a cientos de virus, predominantemente RNA virus, transmitidos por artrópodos, especialmente mosquitos y garrapatas. Los arbovirus tienen ciclos complejos entre mamíferos y aves e insectos hematófagos. Entre los tradicionalmente patógenos están los alfa virus como el chikunguña y los flavivirus, que producen dengue y fiebre del Nilo occidental. El más importante es el virus de la fiebre amarilla, el primer virus identificado como causante de fiebres hemorrágicas. Todos ellos con genoma RNA y con envoltura lipídica.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la infección por ZIKV ha cambiado en la medida de su extensión geográfica, de una infección endémica causante de una enfermedad leve a lo largo de África y Asia ecuatoriales a una infección, causante de grandes brotes a partir de 2007 y de brotes asociados con trastornos neurológicos, como el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia en el Pacífico y las Américas a partir de 2013. (Kindhauser et al. 2016)

Las muestras iniciales de ZIKV se tomaron del mosquito crepuscular *Aedes africanus* y de monos que habitan las copas de los árboles. (Dick et al. 1952a) El virus se mantenía entre primates arbóreos aunque análisis moleculares de sus linajes sugieren migraciones de Uganda hacia el África Occidental en 1935 y 1940, que coincidieron con un cambio en el ciclo principal, la adaptación del virus a mosquitos peridomésticos como las especies invasivas *Aedes aegypti*

y *Aedes albopictus*, cerca de 1945. Los arbovirus causantes de epidemias en el hemisferio occidental se han adaptado a nuevos ecosistemas. En tanto los mosquitos *Aedes aegypti* arbóreos se adaptaron a nichos ecológicos alterados por humanos, a depositar sus huevos en los depósitos de agua de los primeros pobladores sedentarios, en vez de en los follajes húmedos tropicales, y a alimentarse de sangre humana en vez de sangre de otros mamíferos, los virus arbóreos, entre ellos ZIKV, que se mantenía naturalmente entre primates, cuyos son vectores; se adaptaron a infectar humanos, en ciclos humano – *Aedes aegypti* – humano, e incluyeron además a sus animales domésticos, como es el caso de la encefalitis equina venezolana y la encefalitis porcina japonesa. Es por tanto posible que ZIKV adapte su transmisión mediante *Aedes albopictus*, el “mosquito tigre”, una de las 100 especies más invasivas en el mundo. *Aedes albopictus* es un mosquito diurno que transmite también dengue, chikunguña, la encefalitis japonesa y la encefalitis del Nilo Occidental, y cuya globalización a partir de los bosques tropicales del sureste asiático se debe a su enorme plasticidad ecológica y fuerte competitividad, al transporte masivo de llantas usadas, a la importación de bambú de la especie *Dracaena braunii*, a la falta de vigilancia y control eficiente y a la adaptación de sus huevecillos a climas fríos y secos. (Benedict, Levine, Hawley, Lounibos, 2007; ISSG 2009; ECDC s.f.)



La primera enfermedad causada por ZIKV fue reconocida en Nigeria en 1953 como una enfermedad febril leve, y durante los siguientes 57 años sólo se reportaron 13 casos adquiridos por infección natural. (Petersen et al. 2016) La salida de ZIKV de África hacia la Polinesia Francesa dio origen al brote epidémico de las islas Yap en 2007, en el que enfermó casi el 75% de la población. (Cao-Lormeau et al. 2013; Faye et al. 2014; Duffy 2016) La epidemia en el norte de Brasil se inició con la introducción de ZIKV por un viajero de Polinesia; esto ha sido posible mediante estudios de la evolución molecular de ZIKV. (Musso 2014, Musso 2015,)

Se ha observado que después de algunas epizootias y epidemias de chikunguña, y dengue transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, había una tendencia a epizootias y epidemias de zika, y en 2013, cuando el chikunguña se diseminó en pandemia, el ZIKV también lo siguió. Salvo el virus del Nilo occidental, transmitido



predominantemente por mosquitos *Culex*, los arbovirus que se diseminaron por el hemisferio occidental han sido transmitidos por mosquitos *Aedes*, particularmente el vector de la fiebre amarilla *Aedes aegypti*. En los primeros estudios de vigilancia epidemiológica el zika se ha comportado como dengue, con fiebre, mialgias, dolor ocular, postración y *rash* maculopapular. A escala mundial, el virus del dengue (DENV) es el flavivirus humano más común, y se ha establecido que es la fuente de brotes en áreas donde recientemente brotó el zika.

DENV y ZIKV están íntimamente relacionados, lo que resulta en un importante traslape antigénico. A través de un mecanismo conocido como incremento anticuerpo dependiente (*antibody-dependent enhancement*, ADE), los anticuerpos anti-DENV pueden aumentar la infectividad del DENV en ciertas clases de células inmunes, lo que causa un aumento en la producción viral que se relaciona con mayor gravedad de la enfermedad. Hay evidencia *in vitro* de que ZIKV es un mediador anticuerpo dependiente en el aumento de la infección, y que experimenta un incremento de la infectividad mediante ADE como respuesta a anticuerpos generados previamente por otros flavivirus. Particularmente, los anticuerpos monoclonales humanos anti-DENV, reaccionan cruzadamente y no neutralizan, sino que incrementan grandemente la infección por ZIKV.

El fenómeno también ha sido observado en la fiebre hemorrágica del dengue. El significado clínico de este hallazgo es que, en caso de una infección subsecuente, el individuo previamente infectado, en vez de

defenderse mejor, por causa misma de esos complejos anticuerpo dependientes que actúan como facilitadores, es aún más susceptible. De tal suerte, la inmunidad preexistente contra DENV aumentará la severidad de la replicación del ZIKV y su patogénesis, lo que además complicará las estrategias de producción de vacunas contra ZIKV. (Fauci & Morens 2016; Dejnirattisai *et al.* 2016.; Paul *et al.* 2016.)

En la pandemia actual zika es una enfermedad asintomática o leve; sin embargo, los informes de la epidemia en la Polinesia Francesa han documentado complicaciones como el síndrome de Guillain-Barré y otras alteraciones neurológicas. Peor aún, la epidemia brasileña de microcefalia, puesta de manifiesto por un incremento de esta alteración 20 veces mayor entre 2014 y 2015, apuntó a infecciones por ZIKV en mujeres embarazadas, puesto que no se conoce ningún otro flavivirus con efectos teratogénicos, de tal suerte que las autoridades de las regiones afectadas recomiendan a las mujeres embarazadas tomar medidas cuidadosas para evitar ser picadas por mosquitos o, incluso, retardar el embarazo. (Dick DWA 1952)

Dado que dengue y chikunguña tienen patrones clínicos similares, y ya han sido epidemias en América, el diagnóstico clínico es □□□□ □ □ confuso e impreciso, por lo que son necesarias pruebas específicas, como prueba de detección genética mediante el ensayo por reacción en cadena de polimerasa (polymerase-chain reaction, PCR) pues las reacciones serológicas pueden cruzarse en las pruebas

diagnósticas para cada virus.



TIPO 3. DM INTRACELULARES, EN LA CONTROVERSIA. EL MÉDICO COMO INVESTIGADOR VS EL MÉDICO COMO MÉDICO.

HPTN052: HAART VS SIDA.

PARTE DESCRIPTIVA.

La Red de Protocolos de Prevención del VIH (*HIV Prevention Trials Network*, HPTN) es una asociación internacional que desarrolla y prueba la seguridad y eficacia de tratamientos diseñados para prevenir la transmisión del VIH.⁶⁸ Su protocolo HPTN 052, *A Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of Antiretroviral Therapy plus HIV Primary Care versus HIV Primary Care Alone to Prevent the Sexual Transmission of HIV-1 In Serodiscordant Couples*, fue un estudio clínico de Fase III diseñado para evaluar la eficacia del uso inmediato de la terapia con ARVs más cuidados primarios *vs* cuidados primarios solos y el uso postergado de ARVs en la reducción de la transmisión del VIH de pacientes infectados a sus parejas no

⁶⁸ Excepto vacunas.

infectadas.⁶⁹ Se conocen como parejas serodiscordantes, puesto que un miembro es seropositivo (en su suero hay Ac detectables contra el VIH, tiene una reacción positiva a los Ac anti VIH) y el otro es seronegativo (análogamente, una reacción negativa, no hay Ac detectables). El propósito del estudio fue determinar si la terapia con ARVs puede prevenir la transmisión sexual del VIH-1 en esas parejas serodiscordantes.

Las parejas fueron aleatorizadas en dos grupos; el primero inició el tratamiento con ARVs inmediatamente (ARVi) más cuidados primarios; el segundo grupo recibió solamente cuidados primarios sin iniciar ARVs hasta que el participante no tuviera dos determinaciones consecutivas de linfocitos TCD4+⁷⁰ de 200-250/mm³ o menos, o hasta que no desarrollara alguna enfermedad definitiva de SIDA. El raciocinio tras este criterio de inclusión fue el mayor riesgo que tienen los pacientes cuyos recuentos de CD4 de referencia eran menores de 200/mm³, comparados con aquéllos que iniciaran el tratamiento con cuentas mayores de 200. (Hogg, Yip, Chan, *et al.* 2001) La cuenta

⁶⁹ Las fases de los ensayos clínicos son: Fase 0, en la que se explora si y cómo funciona una nueva droga. Fase I, en la que se explora su toxicidad, la dosis más alta que puede darse sin efectos adversos serios. Fase II, en la que se exploran la mejor vía de administración y la dosis más efectiva con los menores efectos secundarios posibles. Fase III, en la que se compara la seguridad y efectividad de un nuevo tratamiento contra el estándar actual, para saber cuál es mejor. Presentación a la Oficina de drogas y alimentos (*Food and Drug Administration*, FDA) de los EE. UU. para su aprobación (*New Drug Application*, NDA). Fase IV, observación de efectos benéficos o adversos, calidad de vida o análisis la relación costo beneficio de drogas o tratamientos ya aprobados por la FDA durante periodos largos. Cf. Sociedad Americana de Cáncer (*American Cancer Society*) En: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html>

⁷⁰ En adelante CD4.

normal de CD4 es de 500 a 1500/mm³.

La hipótesis del protocolo era que la terapia con ARVs podría volver a los pacientes menos contagiosos al disminuir la concentración de RNA-VIH1 en secreciones genitales, mucosa rectal y saliva. (Cu-Uvin, Caliendo, Reinert, *et al.* 2000, Hogg, Yip, Chan, *et al.* 2001, Lampinen, Critchlow, Kuypers, *et al.* 2000, Shugars, Slade, Patton, Fiscus 2000, Vernazza, Troiani, Flepp, *et al.* 2000) Se sabe que en el esperma se acumulan altas concentraciones de estas drogas. (Kashuba, Dyer, Kramer, *et al.* 1999)

El protocolo fue financiado por la División de SIDA del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, (*National Institute for Allergy and Infectious Diseases*, NIAID), el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (U.S. National Institute of Child Health and Human Development) el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (*U.S. National Institute on Drug Abuse*, NIDA), el Instituto Nacional de Salud Mental (*U.S. National Institute of Mental Health*, NIMH) y los Institutos Nacionales de Salud (*US National Institutes of Health*, NIH) de los EE. UU.⁷¹

Los ARVs utilizados fueron proporcionados por Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Inc., GlaxoSmithKline y Merck & Co., Inc. Incluyeron

⁷¹ Los NIH forman parte del U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU.).

Combivir® [3TC/zidovudina(ZDV)], efavirenz [EFV], atazanavir [ATV], nevirapina [NVP], tenofovir [TDF], lamivudina [3TC], didanosina [ddI-EC], estavudina [d4T], Kaletra®/Aluvia® [lopinavir(LPV)/ritonavir (r)], and Truvada® [emtricitabina (FTC)/tenofovir (TDF)].

Los objetivos primarios del estudio fueron comparar las tasas de infección entre parejas de los participantes infectados con VIH que recibieran cuidados primarios más ARVs desde el inicio, *vs* cuidados primarios solamente y ARVs en cuanto cumplieran los criterios de inclusión mencionados anteriormente, así como la seguridad de ambas modalidades de tratamiento a largo plazo, caracterizar y comparar los patrones y tasas de resistencia a las dos estrategias de tratamiento con ARVs, así como las toxicidades asociadas con las drogas.

Los hallazgos del estudio fueron revisados por un comité de monitoreo de datos y seguridad (*Data and Safety Monitoring Board*, DSMB) independiente de la HPTN. Este fue el primer estudio aleatorizado que demostró que una persona infectada con VIH puede reducir la transmisión sexual del virus si inicia una terapia temprana con ARVs.

El HPNT 052 inició en abril de 2005 con 1763 parejas serodiscordantes para VIH, cuya mayoría (97%) era heterosexual y quienes tenían cuentas de CD4 entre 350-550 células/mm³ (el límite inferior o más de la mitad del recuento linfocitario normal de 500 a 1500/mm³).

El contagio por VIH ocurrió en 27 de 877 pacientes en el grupo ARVr, contra sólo uno de 886 del grupo ARVi y se demostró que los virus transmitidos en estos pacientes estaban genéticamente emparentados con los virus del compañero infectado.

Por otra parte, 17 pacientes del grupo ARVr tuvieron tuberculosis extrapulmonar, contra tres pacientes del grupo ARVi.



PARTE ANALÍTICA

Había ya modelos que predecían la capacidad del tratamiento con ARVs para reducir la incidencia y prevalencia de VIH. Uno de los modelos predecía una reducción del 80% incidencia. (Gray, Wawer, Brookmeyer, *et al.* 2001) Otros concluían que los ARVs podrían reducir la transmisión (Blower, Gershengorn, Grant, 2000; Law, Prestage, Grulich, *et al.* 2001) pero no la prevalencia. (Baggaley, Garnett, Ferguson, 2006)

Mientras que al parecer quedaba demostrada al menos una reducción en la incidencia de VIH, y puesto que la transmisión del virus es mucho mayor durante la primoinfección, el tratamiento durante la fase aguda tendría un impacto mucho mayor en la salud pública que el tratamiento de pacientes crónicos. La controversia era que algunos

pacientes, aun bajo tratamiento con ARVs, tenían ADN del VIH 1 en las secreciones genitales. (Zhang *et al.* 1998)

Otro punto de la controversia giraba en torno al momento preciso en que debiera iniciarse la terapia. Las guías del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (United States Public Health Service, USPHS) para el uso de ARVs recomendaban el inicio de terapia cuando los recuentos de CD4 cayeran a $350/\text{mm}^3$ ya que, por encima de ese criterio, de acuerdo con las recomendaciones de ese entonces no se requería tratamiento. (Ver arriba la historia del concepto SIDA.)

Por otro lado, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, OMS, sugerían considerar los ARVs en pacientes asintomáticos con recuentos de CD4 entre 200 y $250/\text{mm}^3$, haciendo hincapié en que siempre era mejor iniciar antes de un recuento menor de $200/\text{mm}^3$. (World Health Organization 2006)

Recordemos que el criterio para iniciar tratamiento era que el participante tuviera dos determinaciones consecutivas de CD4 de $200\text{-}250/\text{mm}^3$ o menos o que desarrollara alguna enfermedad definitoria de SIDA. Esto significa que el tratamiento propuesto con ARVs se retrasó *intencionalmente* en cerca de la mitad de los pacientes, a quienes se dejó expuestos a la historia natural de la enfermedad.

Por otra parte, la velocidad de disminución del recuento de CD4 es variable de un paciente a otro, lo que depende de la velocidad de destrucción de esos linfocitos, pero también de su capacidad de

almacenar VIH antes de destruirse. Esto significa que algunos pacientes no responden, no reaccionan clínicamente, son *non-responders*. Otros responden tardíamente, *late-responders*. Esto significa que de los voluntarios incluidos en el estudio, los más resistentes fueron sometidos, por ese sólo hecho, a un riesgo mucho mayor. Además, el criterio de inclusión requería un recuento linfocitario en dos ocasiones consecutivas, lo que significa una sobreproducción transitoria de CD4, durante la cual el voluntario almacenaba cada vez más VIH.

A modo de justificación, se estipula en el protocolo que los infectados con VIH que viven en países en desarrollo no reciben cuidados generales y menos aún ARVs. Con ese fundamento y con base en estudios de morbilidad y mortalidad en esos países, se esperaría -eufemísticamente- que “un cuidado primario para VIH” beneficiara a los voluntarios de ambos brazos del estudio, además de que podría esperarse “una modesta reducción de ARN del VIH 1 en plasma, disminuir la progresión hacia SIDA, reducir serias infecciones oportunistas y reducir o eliminar la muerte” [*sic*]. (Cohen 2006, 38)

El cuidado primario incluiría el tratamiento de las deficiencias de vitaminas, de enfermedades de transmisión sexual (ETS), tuberculosis, infecciones endémicas (p. ej. parásitos intestinales y malaria), infecciones por agentes patógenos oportunistas y otras condiciones relacionadas con SIDA. La justificación no es del todo falsa, pero tampoco es un argumento fuerte; es un intento débil de

retribución a quienes de otra manera no recibirían tratamiento; los cuidados primarios solos no pueden compararse con ningún esquema de tratamiento con ARVs.

Además, los procedimientos operativos del estudio (*Study Operating Procedures*, SOPs) fueron diferentes de acuerdo con los estándares locales de cada sitio participante. Huelga decir que no es lo mismo Boston que Malawi o Zimbabue (que en 2010, durante la vigencia del estudio HPTN 054 tuvo el índice de desarrollo humano más bajo del mundo; Malawi tuvo el puesto 174, México el 70°).⁷² El eufemismo consiste en justificar que esos voluntarios tendrían mejor suerte con esos cuidados que si fueran dejados a la historia natural de su enfermedad, lo cual no es del todo falso. Lo que el eufemismo oculta es que esos *voluntarios*, fueron reclutados para el protocolo, e ingresaron a éste con la esperanza de “sacar bola blanca” en el sorteo de aleatorización.

Lo que tampoco se estipula en el protocolo es si habría algún tipo de compensación futura y durante cuánto tiempo después de concluido, en la forma de tratamiento con ARVs y cuidados primarios contra VIH de por vida. Otros problemas bioéticos detectados en el protocolo: que el caso índice fuera positivo dentro de los 60 días previos al

⁷² El índice de desarrollo humano (IDH) es un indicador del desarrollo humano por país, elaborado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Se basa en un indicador social estadístico compuesto por tres parámetros: salud (esperanza de vida al nacer), educación (tasa de alfabetización de adultos) y riqueza (PIB per cápita).

reclutamiento y que planeara mantener relaciones sexuales con la persona que se registró con él o ella; otro aún más serio, que si estaba embarazada o lactando en el momento del reclutamiento, que estuviera dispuesta a ser aleatorizada en cualquiera de los dos brazos del estudio. (Cohen 2006, 45)



*GÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE DILEMAS
BIOÉTICOS A PARTIR DE CONTROVERSIAS
CIENTÍFICAS.*



2^a PARTE.

LOS DILEMAS. DISCUSIÓN BIOÉTICA Y ANÁLISIS
DE CASOS



ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.

INTRODUCCIÓN



Cuando las polémicas que emanan de ciencia, o de la pseudociencia, salen a la luz pública se producen colisiones entre sistemas de creencias; es frecuente que se conviertan en retóricas sin pruebas ni experimentos determinantes. Los intercambios dialógicos siguen procesos evolutivos por múltiples vías, que pueden incluir disputas, ataques de índole diversa y apelaciones a instancias científicas y no científicas.

El problema puede verse desde dos perspectivas críticas. La primera es epistemológica. Las controversias hacen posible la evolución de las ciencias, modifican los estándares de rigor de las pruebas, modifican lo que puede considerarse como evidencia, la validez de los conceptos. Del avance mismo de las ciencias biomédicas y de la posibilidad de sus aplicaciones surgen dificultades propias sobre cómo aplicar los conocimientos y las técnicas, surgen controversias.

Pero si bien el diálogo en las ciencias está sujeto a constreñimientos estrictos, también es frecuente, en el seno de una comunidad científica, que esos constreñimientos metodológicos cedan ante retóricas menos estrictas y más eficientes en la anulación del adversario, aun si en el largo plazo resultan ineficaces desde el punto de vista de la prueba o de la explicación causal. La meta en esos casos, es desmantelar al adversario, y sí, todo vale, resulta que la ciencia no es ni tan aséptica ni tan libre de psicologismos ni está aislada de intereses económicos. En las revistas científicas son cada vez más frecuentes los reportes de fraude, las invenciones estadísticas, las retracciones de artículos, los artículos

que hablan de la necesidad de controlar el fraude. A pesar de la entropía, del ruido de fondo, la investigación científica mantiene un estándar, una regularidad, gracias a la velocidad con que los hallazgos se hacen conocidos entre grupos de expertos, a la revisión de las publicaciones en cuanto salen a la luz y a la presión de los grupos unos sobre otros.

Fuera de la comunidad científica, cuando las controversias científicas trascienden al público se convierten en polémicas no científicas; libres de todo rigor, producen grandes confusiones que se perpetúan en el conjunto de ideas de una sociedad que no sabe, que no entiende las publicaciones científicas aunque pueda acceder a ellas, que puede solamente digerir, y mal, los refritos que de la ciencia hacen los divulgadores en los medios. Esos intercambios dialógicos generan conflictos de creencias; algunas se anulan, otras persisten, otras más se funden en sincretismos epistémicos anómalos que funcionan como paliativos de la disonancia cognitiva, pero cuyas consecuencias son muy graves.

La segunda perspectiva crítica es desde la bioética. En medio de la confusión, diversos grupos de interés pueden causar desorientación social, tanto interna como externa a la ciencia, intencional, cuando añaden a la discusión una multiplicidad de temas, no relacionados con el problema científico de fondo, pero con agendas propias, que poco tienen que ver con la investigación y mucho con el mercadeo.

Veamos ahora el problema desde la seudociencia. En las polémicas no científicas el rigor y el sustento tanto de la argumentación racional como de creencias justificadas mediante evidencia son cada vez menores. El rigor queda en manos de la opinión pública, que no puede dar un arbitraje ni experto ni imparcial; las polémicas siguen así el camino de la mejor pendiente y generan creencias imprecisas o francamente falsas.

En ese contexto la sociedad lleva la peor parte, por no tener acceso a un conocimiento justificado con buenos argumentos, y aun teniéndolo, mediante

acceso a literatura especializada, por no poder entenderlo. Las distorsiones en la divulgación de la ciencia y en las percepciones del público pueden tener como consecuencia que la sociedad, por alejarse de los peligros de la ciencia, se aleje también de sus beneficios. El público puede percibir que la ciencia es de temerse, que es discriminativa, que es engañado o controlado por los científicos o los consorcios de los que éstos forman parte; independientemente del contenido de verdad de estos tres enunciados puede ser efectivamente desinformado, controlado, utilizado.

A manera de ejemplo, las compañías que comercian productos naturistas, los vendedores de aceite de serpiente, son casos particulares; utilizan medicamentos de patente, en dosis mínimas y no controladas, y los venden como productos alternativos para algún mal. Un paliativo del temor popular y a la vez satisfacción para una necesidad, si no creada, socialmente cultivada, la del zángano alfa, son productos como *The Best*, de la firma AVNS, Inc.; *X-Hero y Male Enhancer*, ambos de USA Far Ocean Group, Inc.; Apexxx, de Nuway Distributors; Fuel Up de Reesna Inc.; African Black Ant, Black Ant, Mojo Risen, de Eugene Oregon, Inc.; X-ROCK, de XROCK Industries; X-ROCK 3 Day Pill y Z-ROCK, de CRM Laboratories; Affirm XL, de Affirm XL; ROCK-IT-MAN, de Consumer Concepts, Inc.; Lightning Rod, de Chang Kwung Inc.; Night Bullet, de Green Planet, Inc. Vendidos como suplementos dietéticos para “mejorar la función sexual” han sido retirados por la FDA por no etiquetar que contenían en su fórmula algún análogo de sildenafil, el ya tradicional y nada alternativo ni milagroso (aunque así lo parezca) Viagra®.

Diferentes grupos con intereses propios pueden obstaculizar una difusión de la ciencia que ya es precaria, especialmente de la biomedicina, agregando enunciados falsos o mal justificados sobre productos que prometen curas milagrosas, esperanzas de vida larga, sin dolor y feliz, abusando así de algunos miedos de la sociedad de la que forman parte.

Así es la opinión pública, poco crítica, vulnerable. Puede creer y aceptar todo, una cosa y la contraria, tanto lo científicamente *comprobado y recomendado por expertos*, como lo cien por ciento natural, *ancestral, jamás tocado por la mano del hombre*, con tal de evitar la enfermedad, el dolor, la vejez, la discapacidad; con tal de retrasar la usura del tiempo y la muerte.

Luego de salir parcial o totalmente a la luz pública, el debate sigue dos vías; por una, la comunidad científica pierde interés por las polémicas públicas y se aparta, continúa sus controversias por la vía de la investigación, a puertas cerradas con grados variables de rigor. La otra vía, la senda abierta a la opinión pública es poco o ya nada transitada por los científicos. Su participación en la polémica no científica se hace cada vez menor, hasta que se retiran. Las polémicas no científicas a propósito de la ciencia siguen entonces ese camino de la mejor pendiente, no desprovista de consecuencias sociales.

Pareciera que la *mejor pendiente* es evitar la enfermedad y retrasar la muerte; en efecto, es una pendiente bastante *resbalosa* hacia la enfermedad y la muerte. El problema epistémico y moral es, precisamente, que las personas que no han tenido educación formal en ciencia pueden entenderla sólo medianamente frente al dilema que se les presenta, dilema que para ellos no es teórico, no es filosófico, no es un experimento mental; la vida misma va en juego, es personal.

De las combinaciones entre controversias científicas y polémicas no científicas y de sus evoluciones, me interesa explorar la posibilidad de que surjan dilemas morales. La razón, que la posibilidad de aplicación de una técnica o producto tecnológico pueda producir un dilema verdadero, una parálisis de la acción, que se deba a una suspensión del juicio, lo que más adelante llamaré estrategia del Asno de Buridán. Pero puede ser que no exista dilema verdadero ni parálisis, que la acción continúe con apenas una pausa para considerar con

detenimiento, utilizando criterios diferentes; a ésta llamaré estrategia de los Errantes de Descartes. Kitcher 2000, 27)

Aún más, el componente epistemológico genera, con frecuencia, un problema moral que puede pasar de la categoría de un dilema verdadero a su disolución mediante argumentos de los que, para no calificar en sentido fuerte como fundamentalistas o totalitarios, diré en sentido débil que son no revisables.

Para entender la discusión sobre la génesis de dilemas morales o de dilemas epistémicos, sobre la existencia misma de dilemas morales *versus* conflictos de interés, o de dilemas epistémicos (en tanto indecibles) *versus* problemas de toma de decisión bajo incertidumbre, es importante entender TRES MOMENTOS DEL DILEMA: primero, la disonancia cognitiva, que produce una reacción de miedo.

Segunda, esa reacción, se traduce en una parálisis transitoria, el NUDO, QUE TIENE DOS COMPONENTES, UNO EPISTEMOLÓGICO Y EL OTRO MORAL, LA noción de NUDO puede aplicarse a cada uno de los estudios de caso de este trabajo. El nudo puede dejarse o deshacerse, de tres maneras, con sus consecuencias.

Tercera, tras el nudo, el residuo moral, una reevaluación de las consecuencias a la luz de un replanteamiento de las consecuencias de la decisión tomada comparada con los contrafácticos considerados *antes* de la decisión; el *hubiera*, el residuo moral.

ANÁLISIS DEL NUDO EPISTEMOLÓGICO

1.- PRIMERA ETAPA, LA DISONANCIA COGNITIVA: EPISTEMOLOGÍA DEL PROBLEMA CIENTÍFICO. DISONANCIA COGNITIVA. PRIMERA ETAPA DIAGNÓSTICO

El ser humano busca siempre un estado de consistencia en su aparato de creencias; la inconsistencia produce un desasosiego. ante la posibilidad de que algo desconocido lo dañe. Cuando dos cosas no son psicológicamente consistentes entre sí, la persona trata de hacerlas consistentes; de dos elementos que psicológicamente no se adecuan, no encajan entre sí, se dice que están en una relación disonante. Los elementos pueden ser comportamientos, sentimientos, opiniones; y el término ‘cognitivo’ refiere simplemente a relaciones entre información. Los cambios en la información, que produzcan o restauren la consistencia se denominan “reductores de resonancia”, y tienen que ver con expectativas que se generan, aunque la disonancia también puede permanecer por periodos largos. (Festinger 1962)

Por otra parte, una vez hecha la elección, sobre todo si es irrevocable, tiende a *racionalizarse*, para reforzar la impresión de que fue la correcta. De manera análoga, una opción tenaz, luego rechazada o percibida como inalcanzable o peligrosa, es finalmente devaluada como mala opción, sobre todo cuando originalmente había poca justificación para esa elección. El denominador común de estas racionalizaciones *post hoc* para disminuir la disonancia es la cualidad percibida de *inalcanzable* de alguna de las opciones del dilema. Las consideraciones anteriores son aún más notorias cuando se trata de problemas de decisión entre opciones no enteramente en blanco y negro, sino en opciones *mixtas*, en las que el cálculo entre el bien y el mal es impreciso. (Festinger 1962) Veremos algunos ejemplos en los estudios de caso, en los que el bien inalcanzable, o a un precio excesivamente alto, es la salud. Entonces, por decirlo de manera coloquial, *se racionaliza la opción B*.

Cuando el individuo se enfrenta a lo desconocido suceden varias cosas. Tras la perplejidad, una mezcla de curiosidad y temor. Es aquí donde se da la reacción de lucha o huida (*fight or flee*), una respuesta de estrés agudo (*acute stress response*) que se resuelve mediante una evaluación que no es analítica y no es un arco reflejo; es algo más, y la reacción puede ser muy rápida.

Esa respuesta fisiológica puede hacerse crónica, sostenida, durar todo el tiempo que tomen las diferentes evaluaciones que hagamos mientras la disonancia cognitiva no se resuelva y la decisión no se tome. La reacción puede no ser ya respuesta a una amenaza, sino estado permanente de vaivén dubitativo; después de haber tomado la decisión, el estado de estrés subsistir como secuela y seguir produciendo daño.

Walter Cannon acuñó el término '*fight or flight*' para su teoría sobre la reacción fisiológica en respuesta a eventos dañinos o amenazas contra la supervivencia; esta respuesta fisiológica se debe a una descarga del sistema nervioso simpático. En una reacción global, la médula adrenal produce una descarga de catecolaminas regulada por un conjunto de neuronas cerebrales que proveen un input doble, neural y endócrino, a las neuronas simpáticas que regulan el ritmo cardiaco. La teoría descrita en 1929 pudo ser probada hasta 1995, con el desarrollo de un método de localización y marcaje de las neuronas centrales que controlan las respuestas. Es la primera fase del llamado síndrome de adaptación general, que regula las respuestas al estrés y que funciona, como Cannon sugería, como los pedales de un piano, modulando las notas tocadas en un determinado momento. (Cannon 1929, 1930; Jansen et al. 1995)

Los procesos emocionales se asocian con diferentes elementos subcorticales que han sido agrupados bajo en nombre de gran lóbulo límbico (del latín *limbus*, borde) pues se encuentra precisamente en el borde entre dos estructuras

cerebrales diferentes.⁷³ Ahora, mediante los avances en neuroimágenes dinámicas, se han redefinido las fronteras del sistema límbico. Si bien éste forma parte del circuito de las emociones, éstas últimas se entienden mejor en un cerebro integrado como un todo; los circuitos no están funcionalmente aislados. Lo importante es que las emociones y las reacciones fisiológicas por ellas desencadenadas, es decir, tanto el sentimiento de la emoción como su expresión en el sistema nervioso autónomo, en el somático, en el circuito límbico propiamente y en la corteza frontal se retroalimentan. Como he mencionado arriba, aún después de haber tomado (o evitado) la decisión dilemática, el estado de stress puede subsistir como secuela, mediante recuerdos y racionalizaciones, y seguir produciendo daño. Es momento de tratar ahora lo que referiré como las tres fases del dilema, para luego tratar el fenómeno del residuo moral.

2.- SEGUNDA ETAPA EPISTEMOLOGÍA DE LA CONTROVERSIA Y DEL DILEMA MORAL. NUDO EPISTEMOLÓGICO Y NUDO MORAL. PUNTO DE QUIEBRE. LA DECISIÓN. *DE FIGHT OR FLIGHT*.

Un dilema moral puede ser analizado epistemológicamente para conocer sus causas. Si se conocen las causas, tanto las que emanan de las controversias científicas, como aquéllas que lo hacen de controversias axiológicas, puede entonces intentarse una aproximación a los agentes morales en conflicto, o al agente protagónico que sufre en carne propia las consecuencias de su situación dilemática.

No se puede, aunque sea disposición común, ayudar al otro si no se conoce al fondo el problema que le aqueja. No se puede, aunque sea disposición común,

⁷³ Cf. Broca, Paul (1878). *Anatomie comparée des circonvolutions cerebrales: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la serie des mammifères*. *Revue d'Anthropologie* 1, 385-498.

aconsejar al otro, ofreciendo solamente el punto de vista propio en la resolución o disolución de un dilema, porque, problema fundamental que investiga este trabajo, las opciones de acción respecto de las opciones de omisión son aceptables o inaceptables para el agente moral, quien se encuentra en el centro del dilema, en el desamparo, y deberá asumir en términos de residuo moral las consecuencias de esa decisión.

Inicio entonces el estudio del dilema como un problema de reflexión filosófica, pero también a ras de suelo, como el problema de la percepción de algo inhabitual, algo extraño en el entorno y la reacción más primitiva, rudimentaria, la respuesta fisiológica.

La primera percepción ante algo desconocido que no ajusta con nuestro esquema de mundo es una disonancia cognitiva. En términos coloquiales, algo no suena bien. Esa disonancia produce una sensación de incomodidad, de malestar; la situación desconocida es percibida como una fuente de peligro. Produce reacciones fisiológicas y estados mentales de tensión que van de la inquietud a la ansiedad (estado de alerta para la supervivencia ante la amenaza), a la angustia (estado mental que se asocia con miedo, ira, repulsión, pero que, en grado máximo, puede ser paralizante).

Lo desconocido, antes que un problema filosófico o psicológico, empieza por ser asunto neurofisiológico.⁷⁴ Esa reacción se perpetúa y causa malestar mientras no se resuelva; pero aún después de resuelto el problema, puede

⁷⁴ Una diferenciación psiquiátrica entre ansiedad y angustia incluye el hecho de saber o desconocer la causa del peligro, diversos autores coinciden, en términos generales, en la especificidad de aquello que produce el miedo. Por mor de la simplicidad, y así lo tomo aquí, es también una cuestión de grado, la angustia es una situación de máximo estrés y de máxima respuesta fisiológica a éste.

continuar como residuo moral, como pesar o remordimiento, por lo hecho y por lo omitido.

Hasta aquí parece que el problema es solamente psicológico, una reacción adaptativa, en primer grado, a un conflicto de decisión que se soluciona. El problema se complica cuando, a las opciones sobre cuestiones de hecho se agregan opciones sobre cuestiones de valores. Lo suprahumano sobre lo *humano*.

3. TERCERA ETAPA *GUILT (CULPA) REGRET-REMORSE*. - RACIONALIZACIÓN

Una vez hecha la elección por cualquiera de los tres mecanismos, sobre todo si es irrevocable, tiende a *racionalizarse*, para reforzar la impresión de que fue la correcta. De manera análoga, una opción tenaz, luego rechazada o percibida como inalcanzable o peligrosa, es finalmente devaluada como mala opción, sobre todo cuando originalmente había poca justificación para esa elección. El denominador común de estas racionalizaciones *post hoc* para disminuir la disonancia es la cualidad percibida de *inalcanzable* de alguna de las opciones del dilema. Las consideraciones anteriores son aún más notorias cuando se trata de problemas de decisión entre opciones no enteramente en blanco y negro, sino en opciones *mixtas*, en las que el cálculo entre el bien y el mal es impreciso. (Festinger 1962)

DISCUSIÓN

T1

MAGGIORE RESOLVIÓ.

Christine Maggiore, al contrario de Jolie, que comentaré más abajo, agravó su desplazamiento de la ansiedad con un mecanismo de defensa muy perjudicial, la negación. Maggiore también quiso ser valiente y proactiva, pero nunca aceptó su enfermedad. Si su decisión es vista como reacción *'fight or flight'* (lucha-huida-parálisis) Maggiore eligió flight. Desplazó su huida a un activismo que promovió que los otros también negaran la enfermedad. De tal suerte, fue directamente responsable de la muerte por SIDA de su hija de tres años Eliza Jane e, e incluso *postmortem*, causante indirecta de muchas otras muertes. De quienes conocen su historia de activismo irreflexivo pero no su desenlace. Como heroína de mito contemporáneo, tuvo muerte trágica; sólo que su transgresión no fue una falta ritual sino precisamente de apego a creencias ancestrales y rituales de armonía con la naturaleza.

MBEKI DISOLVIÓ.

La negación del SIDA no fue para él un dilema, promovió la pseudociencia, dio credibilidad a los negacionistas y nunca cuestionó sus argumentos. (Kalichmann 2009, 130) Una cadena de ignorancia, inexperiencia, prejuicios, delegación de funciones. La aparición de ciertos contenidos en los medios tiene un efecto reforzador positivo en el que una conducta en determinada dirección resulta en la facilitación de conductas similares; es un proceso de desestabilización del sistema complejo que lo refuerza y amplifica en una reacción circular. Eso quedó claro en el efecto que tuvieron los medios, particularmente la televisión, para generar en Sudáfrica y en su presidente un miedo colectivo a la medicina y tecnología occidentales y al mismo tiempo un efecto en la identidad nacional y cultural africana, que se veía amenazada. Mbeki tomó una decisión de riesgo bajo incertidumbre y adoptó una conducta de aversión al riesgo. (Kahneman 1991)

A pesar de que ha quedado demostrado que el VIH existe y es causante del SIDA, por lo general, los médicos e investigadores han rehusado discutir más con los *negacionistas* o *disidentes* del SIDA. Negarse a debatir con los proponentes de *teorías marginales* es una actitud común y entendible en la academia, sin embargo es un error, por dos razones.

Pero antes un excurso. Aunque en la literatura internacional disidentes y negacionistas (*dissidents and denialists*) se entienden como sinónimos, es preciso ser claro en la diferenciación entre ambas categorías. Aun en inglés un disidente es quien se opone a una política (a una teoría o una hipótesis) considerada oficial; en este caso al anuncio oficial de que el SIDA es causado por el VIH. *Denialist* tiene la connotación, además de negar el argumento, de rehusar todo aquello que lo refuerce o sostenga, rehusar una verdad o como inaceptable para evitar la confrontación entre creencias, la emoción (el miedo) insoportable. Epistemológicamente, el mecanismo de defensa de negar la realidad no está exento de vericuetos.

Bien que hablar de teorías *marginales* parece asunto de cretinos, como los *disidentes*, no puede aplicarse la misma categoría a los *negacionistas*. Ante la enfermedad extrema, ante un pronóstico temible, no sólo de muerte segura - todos tenemos ese pronóstico- sino de muerte ominosa, y ante el peor presagio, los enfermos negacionistas adoptan no precisamente el mejor mecanismo de defensa, pero sí el más atractivo por tranquilizador, al menos en el corto o mediano plazo; cualquier *teoría*, entonces, por *marginal*, les es buena. Vuelvo entonces a la idea de que negarse a debatir es un error.

La primera razón por la que no debatir es un error, es que esos necios disidentes van a los medios y venden aceite de serpiente con promesas vacuas que vulneran y dañan; debatir se convierte en obligación moral, de no hacerlo se les deja el campo libre, se les concede la demostración de que al no debatir, y sólo por no debatir, los argumentos científicos son falsos. Reconozco que el límite

dónde llevar esa obligación pueda llegar hasta el dilema. Ciertamente, es complicado “debatir necedades con necios”; en cuestiones de ciencia es asunto heroico o insensato alimentar sudos con *Tuber melanosporum*.⁷⁵ Pero del otro lado está el *negacionismo* como causa coadyuvante de defunción.

La segunda razón es que es importante *ofrecer* los mejores argumentos que permitan a los enfermos tomar informadamente –aunque esto no siempre sea posible– la decisión que *ellos crean* que es la mejor. No obstante que en el estadio de negación de Kübler-Ross⁷⁶, rezar para que un diagnóstico no sea cierto es una conducta no racional (emocional), racionalmente no puede exigirse a nadie que sea racional precisamente cuando no le queda nada. Tampoco puede exigirse fortitud donde no la hay; las enfermedades largas y debilitantes acaban por minar casi cualquier ingenio, casi cualquier brío. Una tal exigencia es inmoral o, en términos de esta disciplina, no es *bioética*.

Ahora bien, en el caso de un enfermo en negación, la argumentación es un ofrecimiento y sólo eso. No puede tener la forma de un debate ni mucho menos la declaración ex cátedra de una verdad médica. El paradigma, enseñado en las escuelas de medicina de los años setenta, de *la verdad aunque duela*, era una imposición de honestidad patocéntrica que, a ultranza, daña. Quitar toda esperanza no es una conducta racional, sino racionalista y abusiva; es una pose ante el débil. Una honestidad que descarga al médico, que obliga al paciente a enfrentar solo su futuro, el tipo de honestidad que el enfermo no necesita; es la honestidad que disfraza el abatimiento entendible del médico ante la apoptosis. Saber mentir es parte del *ars medica*, del *non nocere*.

⁷⁵ La trufa negra del Perigord.

⁷⁶ Elizabeth Kübler-Ross 1969. *On Death & Dying*, Nueva York, MacMillan, v.e.: *Sobre la muerte y los moribundos*. (tr. Neri Daurell) México, Ed. De Bolsillo, 2005.

T2

Un *lifetime risk* es el riesgo promedio de adquirir una enfermedad durante el periodo total de tiempo de la vida de una población; es la incidencia acumulada de una enfermedad, entendida como la proporción de una población que se enferma en un periodo de tiempo determinado. Para una persona es la probabilidad de adquirir una enfermedad específica durante toda su vida. A pesar de la explicación, o por ella misma, entendiblemente, el término *lifetime risk* es difícil de entender e implica un pronóstico ominoso.

La reacción de Jolie puede verse como parte de una estrategia de afrontamiento (*coping strategy*) para encarar una amenaza o la percepción de una amenaza que excede los recursos adaptativos de la persona. Me atrevería a decir que es un potenciador del *fight*, de la reacción '*fight or flight*' (lucha-huida-parálisis) contra el agotamiento, su mecanismo de defensa es el desplazamiento, en el que se cambia la dirección de las emociones. Al contrario de Maggiore, quien utiliza la negación, Jolie acepta plenamente la posibilidad de tener cáncer.

Maneja la ansiedad de la enfermedad con una conducta aceptable, el altruismo, la ayuda a otras mujeres para que, si tienen la misma condición, de ese gen *defectuoso* que produce cáncer "still a word that strikes fear into people's hearts, producing a deep sense of *powerlessness*". (Jolie 2015, *itálicas mías*) Ese altruismo es presa de otros intereses menos ingenuos.

Además de los aspectos internos de Jolie, su historia familiar, su legítimo miedo, están ahí los aspectos externos a ella, las dos muy cuidadas editoriales que también empoderan su imagen pública y la oportunidad empresarial. Dos oportunidades de negocio a partir de dos fenómenos sociales contemporáneos, *disease mongering* y *fear mongering*, anglicismos cada vez más frecuentemente citados como problemas bioéticos, tan perniciosos que parecen aceptados, como decir que la corrupción es cultural. El *monger* es un *dealer*, un *trader*, quien intenta agitar o diseminar algo indeseable, un traficante, un tratante, la versión

despectiva de un mercader, de un marchante. El *affaire Jolie* parece una cuestión primero de traficantes de enfermedades, de miedos y luego de remedios, vendedores de aceite de serpiente en la variedad de microarreglos.⁷⁷

El tráfico de enfermedades y miedos consiste en manipular datos para constituir verdades a medias; en este caso concreto, la meta es aumentar el miedo a la *posibilidad* de tener un gen defectuoso, que lleve al consumo de microarreglos para detectar mutaciones *BRCA1*. Jolie salió a los medios y la demanda por las pruebas de detección aumentó. Poco importa si los BRCA no han mutado o si hacen su trabajo normal, la táctica es crear una necesidad en el mercado que “empodere” a las mujeres. Se usa el término ‘empoderar’ en sentido contrario de como Jolie lo usa para ella misma de ser fuerte y afrontar *sus* decisiones; la táctica es distorsionar los mensajes tanto epidemiológicos como *inspiracionales* (feo anglicismo), de automotivación o como se quiera llamarlos, para debilitar a las mujeres mediante un miedo primitivo de perder un órgano tan emblemático como la mama, el útero, los ovarios, o perder la vida por una disfunción de cualquiera de éstos, debilitarlas al punto de decidir hacerse una prueba que estadísticamente poca necesitan. La táctica de tornar la imagen del cuerpo de la mujer en beneficios financieros se ilustra sola.

⁷⁷ *Microarrays*. Ensayos de hibridización [sic] con fundamento en la complementariedad de las bases en una cadena de DNA en una micromatriz, para detectar la actividad de genomas o grupos de genes selectos. Cf. Barrero, PR. Aplicaciones de la técnica de microarrays en ciencias biomédicas: presente y futuro. *Química viva*. 2005; 4 (3) 91-100.

Myriad Genetics, Inc. (NASDAQ:MYGN)

Add to portfolio

More results

15.65 +0.19 (1.23%)Real-time: 3:41PM EST
NASDAQ real-time data - Disclaimer
Currency in USD

Range	15.36 - 15.74	Div/yield	-	G+	17
52 week	15.36 - 41.75	EPS	1.32		
Open	15.48	Shares	68.42M		
Vol / Avg	608,404.00/1.10M	Beta	0.34		
Mkt cap	1.05B	Inst. own	128%		
P/E	11.91				

Dow Jones	19,804.21	0.36%	
Nasdaq	5,551.28	0.20%	
Healthcare		-0.26%	
MYGN	15.65	1.23%	



En la gráfica arriba vemos que la decisión de Jolie fue simultánea con el aumento en la demanda del *kit* para detección de la mutación de *BRCA1*, producido por Myriad Genetics y vendido a un costo de entre \$3,000 y \$4.000 dólares EE. UU. c/u. El precio de Myriad Genetics subió en la bolsa de valores inmediatamente después de la primera editorial de Jolie en el *Times* (flecha roja) y se mantuvo alto hasta finales de 2015.⁷⁸ Actualmente Myriad Genetics tiene una gama muy amplia de *kits* para la detección de diferentes mutaciones genéticas útiles en la detección de tumores, con nombres sugestivos como Myriad myChoice®HRD, un test “que busca identificar pacientes cuyo tumor tiene deficiencia de recombinación homóloga”; Myriad myRisk®Hereditary Cancer “un panel de 28 genes que ayuda a determinar el riesgo de un paciente evaluando un número de síndromes de cáncer hereditario, con enfoque en ocho sitios primarios

⁷⁸ Consulta del 20 de enero de 2017.

<https://www.google.com/finance?chdnp=1&chdd=1&chds=1&chdv=1&chvs=maximized&chdeh=0&chfdeh=0&chdet=1484946000000&chddm=502435&chls=IntervalBasedLine&q=NASDAQ%3AMYGN&ntsp=0&fct=big&ei=13CCWOn0L5bO2AabuLCgBw>



myChoice® HRD is a test currently being developed by Myriad Genetic Laboratories, which seeks to identify patients whose tumor has Homologous Recombination Deficiency (HRD).

Hereditary Cancers



Myriad myRisk® Hereditary Cancer is a 29 gene panel that helps to determine a patient's risk by evaluating a number of hereditary cancer syndromes, with focus on eight primary cancer sites.

BRACAnalysis®

The BRACAnalysis® test assesses a person's risk of developing hereditary breast or ovarian cancer based on the detection of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes.

de cáncer” o BRACAnalysis® el “test que evalúa el riesgo personal de desarrollar cáncer mamario u ovárico con base en mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*”.⁷⁹

Desatado el pánico, creada la necesidad, la solución tiene un espacio de posibilidad. Dicho de otro modo, el costo de

la investigación y desarrollo necesita, para amortizarse, un campo de aplicación; éste se crea mediante el miedo. Ya no es la enfermedad que crea la necesidad tecnológica; ahora la tecnología, para pagarse, crea necesidades de aplicación antes inexistentes.

Una prueba genética puede hacernos conscientes de nuestra mortalidad, pero no puede confrontarse directamente ésta última con un *test*. Una prueba negativa, por lo poco sentible o poco específica, puede dar (falsa) tranquilidad; una prueba (falsa) positiva produce una gran ansiedad. El problema moral es vender esas pruebas sin asumir la responsabilidad de lo que sigue. Limitar la responsabilidad a fabricar una prueba de alta calidad deja a las pacientes en algo que llamaré (por mor de la metáfora) *orfandad epistémica*, las deja desamparadas sin saber a quién recurrir. Así, pueden interactuar con un sinfín de *medicasts* emergentes (paráfrasis de padrastros), que los adopten y adopten a pie juntillas y con justificaciones no necesariamente epistemológicas sino comerciales, las recomendaciones de los laboratorios, y propongan terapias muy agresivas de amplio espectro.

⁷⁹ <https://myriad.com/products-services/all-products/overview/> Consulta del 19 de noviembre de 2017.

De nuevo, la razón de Jolie de contar su historia al público -decía- es que otras mujeres “*sean capaces de hacerse la prueba genética*”, *be able to get gene tested*, y que sepan que tienen opciones *fuertes*. Jolie termina diciendo que “la vida viene con muchos retos. Los que *no debieran asustarnos* y aquéllos que podemos asumir y controlar.” (*itálicas mías.*)

Parafraseo su editorial, no hay susto en la vida que no pueda ser controlado mediante la ciencia y la tecnología, mientras puedan pagarse las pruebas de detección genética, la serie de intervenciones quirúrgicas profilácticas y reconstructivas, y las terapias de sustitución hormonal para tratar el resultado de una prueba de laboratorio, la detección de una variación en un gen, que no una enfermedad.

Es así que la responsabilidad se vuelve recursiva, del médico al *kit*, al laboratorio que lo vende, a la investigación que se hizo de un genoma que la paciente ya trae. Entonces el dilema epistémico y la responsabilidad del tratamiento son de la paciente. Fácil.

¿Preservar la *propia vida* no es más fuerte que un dilema moral?

¿Preservar la *propia creencia* no es más fuerte que la vida del otro?

Un excursio a manera de ejemplo, para ilustrar algunas puntas de iceberg de controversias médicas que bien merecen un abordaje epistemológico y ético. En el medio intracelular (en el seno de la ciencia) diferentes grupos con intereses propios pueden modificar los resultados de las investigaciones agregando enunciados sesgadamente justificados para comercializar productos con base en los efectos secundarios como si fuesen los principales; un ejemplo clásico es la *pastilla azul*, (citrato de) sildenafil, un vasodilatador para tratar la angina de pecho que se convirtió en tratamiento contra la disfunción eréctil, lo que, como en este caso, no es una práctica necesariamente inmoral.

El (citrato de) sildenafil, conocido originalmente como UK-92480, fue creado en 1989 por Peter Dunn y Albert Woods con la idea de tratar la hipertensión y la angina de pecho⁸⁰.

El sildenafil es un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa tipo 5, que al inhibir la degradación del GMPc (guanosín monofosfato cíclico) modula la función de los canales iónicos (túneles en el espesor) de las membranas (paredes) celulares y permite así un incremento del flujo de iones, con lo que altera la polaridad (carga eléctrica) intracelular. De tal suerte, al inhibir la conducción nerviosa de la placa neuromuscular, un fenómeno eléctrico, relaja los músculos lisos de la pared de los vasos sanguíneos, que entonces se dilatan, lo que aumenta el flujo sanguíneo.

Entre los efectos colaterales están el rubor (por dilatación de los vasos sanguíneos faciales) y la cefalea vascular (la dilatación de arterias y venas cerebrales produce dolor de cabeza); puede disminuir la presión arterial, el gasto cardiaco (el volumen de sangre por minuto expulsado por el ventrículo izquierdo) y la presión de la arteria pulmonar, puede producir un indeseable mareo, que también puede llegar a niveles peligrosos.

Pero, dado que la disminución de la presión de la arteria pulmonar se presenta antes que la disminución del gasto cardiaco, debido a una mayor sensibilidad al sildenafil, este efecto se usa para tratar la hipertensión pulmonar, una enfermedad en la cual las arterias que llevan sangre del corazón a los pulmones se estrechan y producen, por aumento de la impedancia al flujo, una elevación de la tensión del ventrículo derecho, que aumenta su tamaño hasta debilitarse y perder la capacidad de bombeo al circuito pulmonar con, entre otras

⁸⁰ Preciso que la angina es un síntoma, no una enfermedad, causado cuando una o más de las arterias coronarias contrae su pared muscular, o por espasmo o por estrechamiento crónico y causa una disminución del flujo al territorio cardiaco que irriga.

consecuencias, dificultad para ventilar, menor perfusión capilar e hipoxia. El sildenafil, al abrir el lecho vascular pulmonar mejora tanto la ventilación como la oxigenación; pero en los protocolos clínicos de fase I los voluntarios sanos empezaron a reportar erecciones varios días después de tomar la droga.

El razonamiento fue sencillo, si el sildenafil relaja los músculos lisos de la pared de los vasos sanguíneos y así aumenta el flujo sanguíneo, entonces puede, en conjunto con otros mecanismos que se llevan a cabo durante la erección (entre ellos la liberación de óxido nítrico endógeno, un potente vasodilatador), aumentar el flujo al cuerpo cavernoso del pene y de tal suerte produce erección. Así, decidieron desarrollar estudios piloto con pacientes con disfunción eréctil. (Osterloh 2007)

Pero ni el sildenafil ni la ciencia se usan solamente “en beneficio de la humanidad”. El Washington Post reportó que la CIA usa Viagra® para ganar amigos en Afganistán. La CIA, además de dinero, trueca, a cambio de información “navajas de bolsillo, medicinas o cirugías para familiares enfermos, juguetes y equipo para escuelas, extracciones dentales, visas de viaje y, ocasionalmente, mejoras farmacéuticas (*pharmaceutical enhancements*) para patriarcas añosos con libidos de bajada.” (Warrick 2008)

En otras ocasiones, los efectos secundarios se promueven a pesar de no estar aprobados para su venta (*off-label*) y además, estos efectos carecen de escrutinio riguroso. Por ejemplo, Pfizer tiene un 90% de ventas por indicaciones no aprobadas del medicamento Neurontin®, gabapentina. Mientras que el uso autorizado por la FDA es para el tratamiento combinado (suplementario) de la epilepsia, el uso *off-label* se ha extendido a otras indicaciones, como el tratamiento del dolor neuropático (cuando los nervios mismos están dañados), por ejemplo en casos de neuralgia post herpética (tras una infección por herpesvirus), o la neuropatía diabética, que se traduce clínicamente como un hormigueo o entumecimiento; pero también para la profilaxis de la migraña y

hasta el trastorno bipolar, buscando convertirlo en un *blockbuster* (éxito de ventas) mediante la publicación selectiva de evidencia de resultados favorables.

A pesar de los 430 millones de dólares de los EE. UU. que Pfizer, a través de su filial Warner-Lambert, tuvo que pagar en un acuerdo legal por daños a Medicaid, los beneficios obtenidos por las ventas *off-label* compensaron sobradamente los gastos incurridos. Otra filial del consorcio, Parke-Davis, había llevado a cabo ese esquema de desinformación con fines de mercadeo desde 1994. Parke-Davis había estado pagando tajadas a los médicos para estimularlos a prescribir Neurontin® para usos no aprobados como trastorno bipolar y trastornos de pánico.

Uno de los efectos secundarios de Neurontin® es la somnolencia, de modo que se pretendía tenerlos medianamente sedados para tratar los trastornos mencionados; sólo que hay otros efectos secundarios, entre lo que se encuentran debilidad o cansancio, mareos, dolor de cabeza, temblor incontrolable de alguna parte del cuerpo, visión doble o borrosa, inestabilidad y ansiedad con pensamientos extraños o anormales, pérdida de la memoria, náuseas y vómitos por acidez estomacal, dificultad para deglutir y para respirar, y hasta, precisamente, convulsiones, por mencionar solamente unos cuantos.⁸¹

Así es como se mercadean como los efectos principales, desatendiendo o ignorando deliberadamente los primeros y presentando al público los segundos como si fuesen el producto de nuevas investigaciones. Son estrategias de mercado para amortizar o ganar hasta el último centavo posible de los gastos de una investigación, y casos de fraude en los que interviene una comunidad científica extensa, no sólo los investigadores sino las compañías farmacéuticas, las comercializadoras. Los médicos también entran al juego; se gastaron más de

⁸¹ El caso está en: *Neurontin Marketing, Sales Practices and Products Liability Litigation*, 1:04-cv-10981, U.S. District Court, District of Massachusetts (Boston).

\$250,000.00 dólares de los EE. UU. para recompensarlos por prescribir Neurontin®, además de pagar lujosas cenas durante conferencias informativas sobre los usos *off-label*. Dicho de otro modo, sin procesamiento legal, el acuerdo por 430 millones y otros muchos gastos son “un costo barato de hacer negocios.” (Schmit 2004a)

Por otra parte, en 2002, Warner-Lambert, que Pfizer adquirió en 2000, había estado despidiendo a los vendedores que no reclutaran suficientes médicos para prescribir Neurontin® como analgésico general, a pesar de que la FDA lo había aprobado exclusivamente para dolor crónico post herpético. (Schmit 2004b)

Interesantemente, tanto los programas estatales como las aseguradoras siguen reembolsando el Neurontin® como antes, lo que significa que los médicos siguen prescribiéndolo por las mismas indicaciones, tratamiento del dolor neuropático, neuropatía diabética, profilaxis de la migraña y la fase maniaca del trastorno bipolar, lo que a la vez implica que los pacientes, a pesar de los efectos secundarios, lo aceptan; prefieren el costo de los efectos secundarios que un dolor incapacitante.



*GÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE DILEMAS
BIOÉTICOS A PARTIR DE CONTROVERSIAS
CIENTÍFICAS.*



3 PARTE.

CONCLUSIONES



0. INTRODUCCIÓN

Bien que para este trabajo escogí un solo estudio de caso, el de los *disidentes del SIDA*, sí me ha sido posible demostrar que cuando las controversias salen a la luz pública, se convierten en polémicas desordenadas. Esto se puede ver en los capítulos III y IV tanto en el caso problema como en el caso histórico de la reacción de Wassermann.

Ciertamente no pretendo extraer conclusiones definitivas con un estudio de caso — eso podría hacerse mejor en investigación futura. Sin embargo el (gran) caso de los *disidentes del SIDA* está compuesto de varios casos interrelacionados, de los que sí es posible sacar conclusiones.

Tanto en el gran caso de *los disidentes del SIDA* como en el de la reacción de Wassermann hubo debates ontológicos, en forma de controversia y de polémica. En el caso de los *disidentes* — en la modalidad controversia científica — el debate implicaba qué habría de considerarse como VIH, desde la identificación de los diferentes fragmentos capsulares, hasta la secuenciación genómica y las diferentes modalidades de microfotografía electrónica que permitieron armar un modelo tridimensional; cada una de estas técnicas fue incorporándose con otras hasta construir el modelo del virus de la inmunodeficiencia humana, VIH — para los científicos el VIH es un objeto en el mundo, la tecnología permite una ontología de lo no visible. Algo similar ocurrió con la reacción de Wassermann, primero necesitada de un *complemento*, luego utilizada en una de sus modalidades para diagnosticar sífilis (en realidad detecta hemólisis y puede utilizarse indirectamente para otros diagnósticos). En ambos casos, la enfermedad se detectaba primeramente por medios indirectos, los anticuerpos (contra el VIH, contra el treponema) — ahora se diagnostican por métodos directos, se conocen las secuencias genómicas tanto del VIH como de *Treponema pallidum pallidum*.

En la modalidad de polémica no científica los *disidentes* persisten en afirmar que el virus no existe porque nadie lo ha visto, como nadie había visto una espiroqueta; un debate ontológico macroscópico y táctil en el que los medios de comunicación masiva se suben a un tren de ideas anómalas para aumentar su tasa de popularidad.^{82, 83}

También fue posible demostrar la existencia de debates sobre los criterios epistémicos de inclusión para conformar en la modalidad de controversia científica el concepto de SIDA como un síndrome⁸⁴. En la modalidad de polémica no científica se demostraron diferentes ideas (construcciones sociales) de enfermedad y de sus causas y efectos, que se deben a su vez a valores con base en ideas y prejuicios de género, de clase, religiosos. Todos estos prejuicios se aglutinan en torno a la ciencia, a ese conjunto de procedimientos y prácticas que producen desde conceptos hasta tecnologías.

Las creencias personales son eso, personales, no son intersubjetivas. Por tanto, negar hechos científicos, como demostré en III y IV puede tener valor para

⁸² *'Rating'* el porcentaje de hogares o espectadores con la TV encendida en un canal, programa, día y hora específicos respecto del total de hogares con TV o televidentes considerados en la muestra (encendidos / apagados).

⁸³ Es importante señalar de nuevo una diferencia entre *disidentes* y *negacionistas*. A pesar de que en la literatura y en los medios los términos se usan como equivalentes, a lo largo del trabajo y especialmente ahora es importante diferenciar que mientras los *disidentes* pueden ser individuos sanos con intereses extracientíficos para propagar su disidencia, me he referido a los *negacionistas* como aquellos disidentes que están *infectados con VIH y que padecen el SIDA* — su disidencia es un mecanismo de defensa, la negación de la enfermedad. Eso tiene consecuencias que señalo más adelante.

⁸⁴ De *συν-* “que expresa colaboración” y *δρόμος* ‘carrera’, de *δραμειν*, correr. Un síndrome es entonces el conjunto de síntomas y signos que coinciden en una enfermedad. ‘Síntoma’ viene a la vez del lat. *symptōma*, y éste del gr. *σύμπτωμα*, de *συν-* y *πτώσις*, caída, y es una fenómeno concurrente, una manifestación subjetiva de la enfermedad. [Cf. Corominas, Joan (1954/1976) *Diccionario crítico etimológico*. Madrid, Gredos (Vol. II, pp. 198 y 233), Corominas (1954/1976, vol. IV, p. 234), Corominas, Joan y José A. Pascual (1980) *Diccionario crítico etimológico castellano e hispánico*. Madrid, Gredos (T. II, p. 525)].

una persona si le produce tranquilidad, pero las consecuencias de la validación de las creencias por la tranquilidad que producen pueden ser muy serias.

La opinión pública es un sistema complejo constituido por conjuntos de opiniones individuales. Hay opinión pública tanto en el medio científico como en la sociedad, y ambos sistemas, que podemos llamar operativos o estilos o tradiciones de pensamiento, tienen dinámicas que interactúan.

1. CONCLUSIONES DE LAS HIPÓTESIS de TRABAJO

1.1 La primera hipótesis que queda entonces demostrada (en adelante QED) es que las controversias científicas tienen un patrón de salida por el cual se transforman en polémicas no científicas.

En el caso de los *disidentes del SIDA* hay varios hechos que siguen análogo patrón — que cuando en el medio científico los procesos se entrampan por razones diversas, se acude a los medios (agentes externos) para darlos a conocer anómalamente y sin la justificación debida. Es decir, la justificación es externa a la ciencia. Puede ser por motivos económicos o políticos, en todo caso no científicos.

A manera de ejemplo histórico, una forma de salida fue la conferencia de prensa dada el 23 de abril de 1984 por Margaret Heckler, Secretaria de Salud y Servicios Humanos⁸⁵ del Presidente Reagan (marzo 1983-diciembre 1985), para anunciar el supuesto descubrimiento del VIH como responsable del SIDA. Heckler más tarde admitió no sólo haber calculado mal el tiempo necesario para producir una vacuna, sino haber hecho la predicción (2 años) solamente con base

⁸⁵ (HHS, *Health and Human Services*)

en lo dicho a ella por Robert Gallo. Gallo además se vio sujeto a acusaciones de falsificación de datos de laboratorio con el fin de derrotar a su rival francés Luc Montagnier, del Instituto Pasteur. Gallo no tenía el virus. A casi treinta años del anuncio y a pesar de los avances, la vacuna no está a la vuelta de la esquina. Como quiera, el anuncio posicionó a los EE. UU. a la vanguardia de la investigación en SIDA con base en una verdad a medias y en detrimento del posicionamiento de Francia.⁸⁶

Otro ejemplo de salida fueron las deliberaciones entre expertos y *disidentes* en Pretoria (6 y 7 de mayo) y en Johannesburgo (3 y 4 de julio de 2000). En paralelo con las deliberaciones hubo intensos cabildeos para posicionar la percepción de riesgo de los antirretrovirales contra la bondad de los tratamientos multivitamínicos, de tal suerte que el presidente de Sudáfrica (Mbeki) se negara a aceptar la ayuda internacional y los ARVs gratuitos. En conclusión, al hacerse pública (con la mejor de las intenciones) la controversia perdió su rigor científico y se convirtió en polémica no científica, marcada por prejuicios que iban desde la inocuidad de lo natural contra la maleficencia de lo tecnológico, hasta la hipersexualidad de los africanos como causa de la expansión de la pandemia por todo el continente, para explicar la característica predominantemente heterosexual del SIDA en África respecto de la predominantemente homosexual y ligada a drogas en América del Norte en aquella época. Estos prejuicios influyeron la decisión del presidente Mbeki de delegar la decisión a su ministro de salud, Manto Tshabalala-Msimang.⁸⁷

1.2 Que las polémicas no científicas siguen un patrón desordenado y complejo QED por la polémica de los *disidentes del SIDA* en México. En esa

⁸⁶ Cf. Long, Tony (2007) Abril 23, 1984 : AIDS Virus Disclosed, and a Premature Promise Made. *Wired* (Abril 23, 2007) http://www.wired.com/science/discoveries/news/2007/04/dayintech_0423

⁸⁷ Cap. III § 3.1.5.1

polémica intervinieron investigadores calificados y *disidentes* en un mismo plano ontológico, epistémico y de pericia, y la polémica pasó de la televisión a la prensa, a las instituciones involucradas en la atención, a los pacientes, algunos de los cuales abandonaban el tratamiento, a los grupos activistas, a toda la sociedad.

En los medios de comunicación no hubo control de calidad ni de la investigación ni de la información proporcionada por los periodistas. Si bien existe el derecho a la libertad de prensa, también es cierto que esta libertad está sujeta a constreñimientos de veracidad y calidad de las fuentes; en un contexto de polémica no científica cualquiera puede decir en o ante los medios cualquier cosa sin control ni verificación, y un Estado ausente permite el libertinaje de proferir sinsentidos. La libertad, con todo, no es irrestricta.

1.3 Con sólo leer detenidamente las biografías de algunos de los *disidentes*, en la variedad *negacionista*, QED que el patrón de evolución de las polémicas se debe en parte a necesidades de las personas de cubrir sus carencias de manera anómala.

El cubrir carencias de manera defectuosa queda demostrado notablemente por Christine Maggiore y su libro.⁸⁸ Otro caso es el de Maria Papagiannidou, una periodista griega diagnosticada de SIDA que falleció de una tromboembolia pulmonar a los 47 años, con otro libro.⁸⁹ ¿Qué tienen en común estos *negacionistas*? Una necesidad de salir y gritar al mundo su verdad, su negación, sin ningún sustento científico. La búsqueda de atención adopta muchas formas. Paliar un miedo negándolo, o negar el miedo a la muerte mediante la negación

⁸⁸ Christine Maggiore 2000. *What If Everything You Thought You Knew About AIDS Was Wrong?* Amer. Foundation for Aids. (4a. ed.)

⁸⁹ Maria Papagiannidou 2009. *Goodbye AIDS! Did you ever exist?* Impact Investigative Media Productions.

de la enfermedad es el mecanismo psicológico de defensa más anómalo — conduce a la muerte por negación.

Otro aspecto muy importante es que los *negacionistas*, en la versión de víctimas, también tienen responsabilidades éticas de las que acaso no son plenamente conscientes. En ese afán de gritar al mundo su verdad soslayan la obligación de documentarla debidamente, de las fuentes apropiadas, su obligación de tener un aparato crítico lo suficientemente sólido para digerir y evaluar la evidencia científica disponible, no poseen los códigos lingüísticos necesarios para entender la literatura científica *antes* de proferir una verdad.

En este sentido son a la vez víctimas y perpetradores y ese es un dilema ético en sentido fuerte, es un “todos pierden” — ellos y quienes leen sus libros, porque ni ellos ni sus lectores ávidos de alternativas pueden entender la opción # 1, la ciencia, que a la vez provee varias alternativas no desprovistas de dificultades ni de consecuencias indeseables. Trataré de ello más adelante.⁹⁰

2. OBJETIVOS DEMOSTRADOS EN ESTE TRABAJO

2.1 EPISTÉMICOS

QED que un hecho científico lo es solamente después de un proceso de desarrollo — que en el caso del SIDA ha tomado más de treinta años. Esos procesos de desarrollo van de los criterios de Koch a los criterios de inclusión para considerar cuándo se tiene el síndrome, a la efectividad de la terapia con los ARVs. El SIDA es un hecho científico que se compone de varios otros.

⁹⁰ En § 2.1.4

QED que este desarrollo no ha sido suave y sin controversias, que las controversias son entonces parte constitutiva de la investigación científica. Muestra de ello es el paralelismo entre la historia del diagnóstico de SIDA y la historia de la reacción de Wassermann, ambos hechos científicos siguen el modelo de Fleck.

QED cómo una controversia científica se transforma en polémica no científica, con un patrón conductual análogo en diferentes tipos de controversias-polémicas.⁹¹

QED que la complejidad de la ciencia es un problema social *per se*. El problema social es que la sociedad no puede dar coherencia a un sistema complejo de información porque no tiene las herramientas cognitivas para ello. Hablando concretamente del SIDA, si “el flujo de información relacionado con la enfermedad por VIH es enorme y continúa su expansión, y se ha hecho casi imposible para el médico general mantenerse a la par de la literatura”⁹² entonces cuánto más difícil será para un paciente entender una enfermedad catastrófica, su enfermedad por VIH, en tiempo récord.

La divulgación de la ciencia con el modelo del s. XX no basta — la agenda pendiente es enorme.

2.2 PSICOLÓGICOS

Quedó demostrado cómo los enfermos involucrados en la polémica defienden su creencia por mecanismos más emocionales que racionales y cómo

⁹¹ *Supra* § VI 1.1 y 1.2

⁹² Fauci y Lane 2008, 1138.

la creencia influye sus acciones a lo largo de las polémicas de tal manera que *su conocimiento no es revisable* — es una idea fija que defienden mediante la racionalización de que debe haber otra alternativa a la ciencia. No pueden considerar que las conjeturas pueden ser refutadas, que los paradigmas pueden cambiar, que en la ciencia el conocimiento es revisable — tienen miedo, y el miedo entorpece el juicio.

Quedó demostrado cómo éstas racionalizaciones llevan a las personas a negar lo que no ratifique sus prejuicios, a escribir libros, ir a los medios, fundar ONGs siempre buscando en otro lado el *otro* lado de las cosas — una salida de la realidad que de tanto buscar encuentran, acaso prematuramente.

Hasta el momento actual el SIDA parece una aporía, quien tiene SIDA, muere de SIDA — sólo que no hay alternativa que no sea ciencia y el investigador no sale de una aporía militando en una ONG sino rectificando.

QED que las personas modifican sus cursos posibles de acción con base en un bombardeo de información desordenada — la información que proveen los *disidentes* — y que esos cursos posibles de acción pueden seguir la mejor pendiente hacia un desenlace fatal. De nuevo los ejemplos de Maggiore, Papagiannidou y otros *negacionistas* muertos. La información encontrada en la internet no es por ese sólo hecho información correcta; el que algo aparezca en la red no es garantía de nada — la red en tanto fenómeno complejo multiplica el ruido y la confusión.

Los *negacionistas*, convencidos mediante una combinación de métodos, el de la autoridad (en este caso de la pseudociencia) y el de la tenacidad, se convierten en portavoces del mismo desorden epistémico.⁹³

2.3 ÉTICOS

QED que las controversias-polémicas también son un dilema ético para los científicos, aunque algunos de ellos no vean el problema de esa manera. He dicho en el Cap. II que la única manera de no perder en el dilema es no abandonar la contienda. Quienes hacen ciencia tienen que asumir el rol social de la ciencia y tienen la obligación de salir a explicar y aclarar cuanto sea necesario las distorsiones que se hacen de sus propios descubrimientos y publicaciones.

QED las consecuencias éticas de los procesos sociales que se ponen en marcha. Por mencionar una bien documentada, las más de 320,000 vidas perdidas por no instrumentar — como consecuencia de los argumentos de los *disidentes* — el programa de tratamiento con ARVs en Sudáfrica, los 35,000 bebés nacidos con SIDA, los 3.8 millones de años/persona perdidos entre 2000 y 2005.⁹⁴ Las políticas públicas frecuentemente son determinadas por un grupo muy reducido de personas — en el caso sudafricano, dos.

QED el papel de los medios de comunicación en la génesis y perpetuación de estos procesos sociales mediante el *rating* y cómo el *rating* a su vez perpetúa los procesos de desinformación. QED que en los medios de comunicación *todo vale*.

⁹³ Cf. Charles S. Peirce 1877. The Fixation of Belief. *Popular Science Monthly* (12) 1-15.

⁹⁴ Chigwedere *et al.* 2008.

QED que el Estado no cumple con su deber de contrato social, al menos no cabalmente. Las políticas públicas pueden ser miopes o incompletas, como por ejemplo distribuir ARVs pero no difundir adecuadamente prácticas sexuales seguras.



Podría concluir todo este trabajo acerca de la *GÉNESIS DE CONSECUENCIAS BIOÉTICAS DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS* con una vuelta al origen. Es indispensable que las discusiones (bio)éticas sean llevadas más allá de un nivel meramente retórico para que estén a la par de los avances de la ciencia y de la tecnología — si se quieren entender estos avances y sus consecuencias, si las discusiones (bio)éticas han de ser herramienta útil, si han de ser éticas.





*GÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE DILEMAS
BIOÉTICOS A PARTIR DE CONTROVERSIAS
CIENTÍFICAS.*



BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

- Al-Bayati,
Mohammed Ali
2005 Analysis of causes that led to Eliza Jane Scovill's cardiac arrest and death. *Medical Veritas* 2 (2005) 567-581 En <http://www.justiceforej.com/ej-medveritas.pdf> Acceso del 20 de diciembre 2011.
- Arrington AK,
Jarosek SL, Virnig
BA, Habermann
EB, Tuttle TM.
2009. Patient and surgeon characteristics associated with increased use of contralateral prophylactic mastectomy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10): 2697-2704.
- Bartlett MS y JW
Smith 1991. Pneumocystis carinii, an Opportunist in Immunocompromised Patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991, 4 (2) 137.
- Bast Robert C,
Feeney M, Lazarus
H, Nadler LM,
Colvin RB, Knapp
RC 1981. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981; 68 (5):1331-1337.
- Bayliss GJ,
Jesson WJ,
Mortimer PP,
McLean KA, Evans
BA. 1990. Cultivation of human immunodeficiency virus from whole blood: effect of anticoagulant and inoculum size on virus growth. *J Med Virol.* 1990 Jun;31(2):161-4
- Bayliss GJ. 1991. Isolation of HIV from whole blood. *AIDS.* 1991 Jul;5(7):899.
- Blattner W, Gallo
RC, Temin HM
1988. Blattner and Colleagues Respond to Duesberg. *Science* 241 (4865) 514 – 517.
- Blattner W, Gallo
RC, Temin HM
1988a. HIV Causes AIDS. *Science* 241 (4865) 515.
- Blower SM,
Gershengorn HB,
Grant RM. 2000 A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. *Science* 2000; 287: 650-4.
- Brennan ME,
Houssami N, Lord
S, et al. 2009 Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (33): 5640-5649.

- Buy, Sandra S, Edward Partridge, Amanda Black, et al. 2011 Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011; 305 (22): 2295-2303.
- Cannon, Walter Bradford, 1929. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. Nueva York, Appleton-Century-Crofts.
- Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. 2014. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1085-6.
- Cartwright, Nancy 1983. How the Laws of Physics Lie. Nueva York, Oxford University Press.
- Cartwright, Nancy 1989. Abstract and Concrete. Nature's Capacities and Their Measurement. Oxford, Oxford University Press. (pp. 183-231)
- CDC (Centers for Disease Control) 1981a Pneumocystis pneumonia---Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1981, 30: 250-252.
- CDC 1981b Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Man - New York City and California. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1981, 30: 306-308
- CDC 1982a Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) --United States. *Morb Mortal Wkly Rep*. Sept. 24, 1982 31: 507-508,513-514.
- CDC 1985 Current Trends Revision of the Case Definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome for National Reporting--United States. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1985, 34: 373-375.
- CDC 1987 Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR* 1987, 36: Supp. 1S, 3S-15S.
- CDC 1992 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *Morb Mortal Wkly Rep. Recomm Rep*. 1992, 41(RR-17): 1-19.
- CDC 2008 Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *Morb Mortal Wkly Rep. Recomm Rep*. 2008, 57(RR-10):1-12.
- Chigwedere, Pride et al. 2008 Estimating the Lost Benefits of Antiretroviral Drug Use in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* (49) 410-415.

- Cohen, Jonathan
1994 a The Duesberg Phenomenon. *Science* 266, 1642-1644.
- Cohen, Jonathan
1994 b Reviewing The Data–I Duesberg and Critics Agree: Hemophilia Is the Best Test. *Science* 266, 1645–1646.
- Cohen, Jonathan
1994 c Reviewing The Data–II Fulfilling Koch’s Postulates. *Science* 266, 1647.
- Cohen, Jonathan
1994 d Reviewing The Data–III The Epidemic in Thailand *Science* 266, 1647.
- Cohen, Jonathan
1994 e Reviewing The Data–IV Could Drugs, Rather Than a Virus, Be the Cause of AIDS? *Science* 266, 1648-1649.
- Cohen, Myron S.
2006 HPTN 052. A Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of Antiretroviral Therapy plus HIV Primary Care versus HIV Primary Care Alone to Prevent the Sexual Transmission of HIV-1 In Serodiscordant Couples. DAIDS Document ID: 10068. Final Version 3.0, noviembre 20, 2006.
- Cu-Uvin S,
Caliendo AM,
Reinert S, Chang
A, Juliano-
Remollino C,
Flanigan TP *et al.*
2000 Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000; 14: 415-21.
- D’Orsi CJ, Sickles
EA, Mendelson
EB, Morris EA, *et al.* 2013 ACR BI-RADS® *Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology.
- Dascal,
Marcelo 1995. Epistemología, controversias y pragmática. *Isegoría*. 12, 8–43.
- Dascal,
Marcelo 1995. Epistemología, controversias y pragmática. *Isegoría*. 12, 8–43.
- Dick GWA,
1952b. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46: 521-534. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90043-6](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90043-6)

- Dick GWA,
Kitchen SF,
Haddow AJ,
1952a. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 : 46 (5): 509-520. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4)
- Duesberg, Peter
1987. Retroviruses as Carcinogens and Pathogens: Expectations and Reality. *Cancer Research.* 1987 (47) 1199-1220.
- Duesberg, Peter
1988 a. Duesberg's Response to Blattner and Colleagues. *Science* 241 (4865) 515 – 516.
- Duesberg, Peter
1988. HIV is Not the Cause of AIDS. *Science.* 241 (4865) 514.
- Duesberg, Peter,
Ellison, Bryan
1996. Inventing the AIDS Virus. Washington DC, Regnery.
- Duffy, Mark R.
Tai-Ho Chen, W.
Thane Hancock et
al. 2016. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360 (24) :2536-43.
- Duhem, Pierre
1914, 1954. Mathematical Deduction and Physical Theory. An example of mathematical deduction that can never be utilized. En: *The Aim and Structure of Physical Theory.* (tr. Philip P. Wiener). Princeton University Press. (Segunda parte, cap. III, §3, p. 143. V.O.: *La théorie physique. Son objet – sa structure.* 2^a. ed., Paris, Marcel Rivière, 1914, pp.115 – 116.
- Elmore JG, Barton
MB, Mocerri VM, et
al. 1998. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1089–96.
- Engelhardt, H.
Tristram y Arthur
L. Caplan (eds.)
1987. Scientific controversies: Case studies in the resolution and closure of disputes in science and technology. Cambridge, MA, Cambridge University Press.
- Engelhardt, H.
Tristram y Arthur
L. Caplan (eds.)
1987. Scientific controversies: Case studies in the resolution and closure of disputes in science and technology. Cambridge, MA, Cambridge University Press.

- Ernster VL,
Barclay J,
Kerlikowske K,
Grady D,
Henderson C.
1996. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA*. 1996; 275: 913-918.
- Fauci Anthony S,
H. Clifford Lane
2015. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. En Kasper Dennis L, Anthony S. Fauci, Stephen L Hauser, Dan L Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed.) McGraw Hill, (pp. 1215 - 1285).
- Fauci, Anthony S
1988. The Human Immunodeficiency Virus: Infectivity and Mechanis The Human Immunodeficiency Virus: Infectivity and Mechanisms of Pathogenesis. *Science*, 239 (4840) 617-622.ms of Pathogenesis. *Science*, 239 (4840) 617-622.
- Fauci, Anthony S
y Lane, Clifford
2008 Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. En Fauci, Anthony S, Braunwald, Eugene, Kasper, Dennis L *et al.* (2008, 1076—1139).
- Faye O, Freire C,
Iamarino A, Faye
O, de Oliveira J,
Diallo M, Zanotto
P, Sall A. 2014. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8 (1): e2636.
- Festinger, Leon
1962. Cognitive Dissonance. *Scientific American* 207 (4): 93-107.
- Fiore JR,
Angarano G, Fico
C, Monno L,
Carbonara S,
Salamina GF,
Fracasso C,
Pastore G. 1990. HIV isolation from whole blood: a new approach to HIV detection. *Microbiologica*. 1990 Oct;13(4):311-5.
- Fleck, Ludwik
1935/1986. Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil un Denkkollektiv. Frankfurt del Meno. Suhrkamp Verlag, 1980, del original editado en Basilea; Benno Schwabe, 1935. Se cita de la v.e. La génesis y el desarrollo de un hecho científico. Introducción a la teoría del estilo de pensamiento y del colectivo de pensamiento. Madrid, Alianza, 1986.

- Gange RW, Jones EW. 1978. Kaposi's sarcoma and immunosuppressive therapy: an appraisal. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3:135-46.
- Gil, Fernando 1985. Science and Controversy. En Dascal (1985, 353-365).
- Giraldo G, Beth E, Haguenu F. 1972. Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:1509 - 26.
- Giraldo G, Beth E, Kourilsky FM, et al. 1975. Antibody patterns to herpesvirus in Kaposi's sarcoma: serologic association of European Kaposi's sarcoma with cytomegalovirus. *Int J Cancer* 1975; 15: 839 - 48.
- Giraldo G. Beth E, Henle W, et al. 1978. Antibody patterns to herpesvirus in Kaposi's sarcoma. II. Serological association of American Kaposi's sarcoma with cytomegalovirus. *Int J Cancer* 1978; 22; 120 - 31.
- Giraldo, Roberto 2007. Los Agentes Estresantes Inmunologicos [sic] Son La Verdadera Causa Del Sida, s.l., s.i.
- Giuliano AE, Boolbol S, Dagnim A, Kuerer H, Leitch AM, MorrowM, 2007. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy: approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(9): 2425-2427.
- Gold Richard H, Lawrence Bassett, Bobbi Widoff, 1990. Highlights from the history of mammography. *Radiographics*. 1990;10 (6): 1111-31.
- Gorman, Anna y Alexandra Zavis 2008 Christine Maggiore, vocal skeptic of AIDS research, dies at 52. *Los Angeles Times*. En: latimes.com/news/local/la-me-christine-maggiore30-2008dec30,0,7407966.story Acceso del 20 de diciembre 2011.
- Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT et al. 1981 Pneumocystis pneumonia---Los Angeles. *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep*. 1981, 30 (21) 1 - 3.
- Gøtzsche, Peter C. & Olsen, Ole. 2000. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000, 355: (9198) 129-34.
- Gowans, Christopher W. 1987. *Moral Dilemmas*. Nueva York, Oxford University Press.

- Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F *et al.* 2001
Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001;357:1149-53.
- Grmek, Mirko D. 1990
History of AIDS: Emergence and Origin of a Modern Pandemic. Princeton, Princeton University Press. (tr. Maulitz RC y Duffin J). V.O. *Histoire du SIDA*. Paris, Payot, 1989.
- Hacking, Ian 1983.
Representing and Intervening. Cambridge, Cambridge University Press.
- Hacking, Ian 1983.
Representing and Intervening. Cambridge, Cambridge University Press.
- Harden, Victoria A 1992
Koch's Postulates and the Etiology of AIDS: An Historical Perspective. *Hist. Phil. Of Sci* . 1992 (14) 249 - 269.
- Harwood AR, Osoba D, Hofstadter SL, *et al.* 1979.
Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67: 759 - 65.
- Hendrick R. Edward, Debra M. Ikeda, Kanae K. Miyake. 2017.
Mammography Acquisition. Screen-Film, Digital Mammography and Tomosynthesis, the Mammography Quality Standards Act, and Computer-Aided Detection. En: Ikeda & Miyake (2017, 1 – 29).
- Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, *et al.* 2005.
Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (19): 4275-4286.
- Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV *et al.* 2001
Rates of disease progression by baseline CD4+ cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001; 286: 2568-77.
- Horton, Richard. 2001
Screening mammography—an overview revisited. *Lancet* 2001, 358: (9290) 1284-5
- Hoshaw RA, Schwartz RA. 1980.
Kaposi's sarcoma after immunosuppressive therapy with prednisone. *Arch Dermatol.* 1980: 116; 1280 - 2.

- Humphrey Linda L, Helfand Mark, Chan, Benjamin KS *et al.* 2002. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002, 137: 347–60.
- Iglesias, Francisco 2007. Activistas advierten que pone en riesgo la salud de la población. En: <http://www.milenio.com/guadalajara/milenio/nota.asp?id=466329> 8-Enero-07. (Acceso del 28/02/07)
- Ikeda, Debra M., Kanae K. Miyake. 2017. Mammographic Analysis of Breast Calcifications. En: Ikeda & Miyake (2017, 75 – 121).
- Ikeda, Debra M., Kanae K. Miyake. 2017. *Breast Imaging.* (3rd ed.) Elsevier, St. Louis, MO.
- in 't Groen, Adriaan, Henk Jan de Jonge, Eduard Klasen, Hilje Papma, Piet van Slooten (eds.) 2007. Knowledge in Ferment. Dilemmas in Science, Scholarship and Society. Leiden, Leiden University Press.
- in 't Groen, Adriaan, Henk Jan de Jonge, Eduard Klasen, Hilje Papma, Piet van Slooten (eds.) 2007. Knowledge in Ferment. Dilemmas in Science, Scholarship and Society. Leiden, Leiden University Press.
- Jadad, Alejandro R Deborah J. Cook, Alison Jones, et al. Methodology and Reports of Systematic Reviews and Meta-analysesA Comparison of Cochrane Reviews With Articles Published in Paper-Based Journals. *JAMA.* 1998; 280 (3): 278-280. doi:10.1001/jama.280.3.278
- Jansen, Arthur S. P., Xay Van Nguyen, Vladimir Karpitskiy, Thomas C. Mettenleiter, Arthur D. Loewy 1995. Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the Fight-or-Flight Response. *Science* 1995, 644-646.
- Jatoi I, Benson JR. 2013. The case against routine preoperative breast MRI. *Future Oncol.* 2013; 9 (3): 347-353.

- Jolie, Angelina
2013. My Medical Choice. *The New York Times*. Mayo 14.
- Jolie, Angelina
2015. Angelina Jolie Pitt: Diary of a Surgery. *The New York Times*. Marzo 24.
- Jones, William
Henry Samuel
1923/1957. Epidemics I, xi. En: *Hippocrates. With an English Translation by W. H. S. Jones*. Londres, William Heinemann, pp. 164-165.
- Joesse, Simon A. BRCA1 and BRCA2: a common pathway of genome protection but different breast cancer subtypes. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12, 372 | doi:10.1038/nrc3181-c2
- Jouanna, Jacques
2005. Cause and crisis in historians and medical writers of the classical period. En: van der Eijk (2005, 3 – 27)
- Kahneman,
Daniel 1991 Judgment and Decision Making: A Personal View. *Psychological Science* 1991 (2) 142-145.
- Kalichman, Seth C
2009 Denying AIDS — Conspiracy Theories, Pseudoscience, and Human Tragedy. Nueva York, Copernicus Books.
- Kapadia SB,
Krause JR 1977. Kaposi's sarcoma after long-term alkylating agent therapy for multiple myeloma. *South Med J* 1977; 70: 1011 - 3.
- Kashuba AD, Dyer
JR, Kramer LM,
Raasch RH, Eron
JJ, Cohen MS.
1999 Antiretroviral-drug concentrations in semen: implications for sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1817-26.
- Kerlikowske K.
1995. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 1995, 273: 149–54.
- Kindhauser Mary
Kay, Tomas Allen,
Veronika Frank,
Ravi Santhana,
Christopher Dye,
2016. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bulletin of the World Health Organization* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171082>
http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171082/en/
- King TA, Sakr R,
Patil S, et al.
2011. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2158-2164.
- Kitcher, Philip
2000. Patterns of Scientific Controversies. En Machamer, Pera y Baltas (2000, 21–39).

- Klepp O, Dahl O, Stenwig JT. 1978. Association of Kaposi's sarcoma and prior immunosuppressive therapy: a 5-year material of Kaposi's sarcoma in Norway. *Cancer* 1978; 42: 2626 - 30.
- Koch, Robert 1932. Die Aetiologie der Tuberkulose. *Klinische Wochenschrift*. 11 (12) 490 – 492.
- Kraus, Christina S., John Marincola y Christopher Pelling (eds.) 2010. Ancient Historiography and Its Contexts. Studies in Honour of A. J. Woodman. Oxford, Oxford University Press.
- Kuhn, Thomas S. 1962/1970. *The Structure of Scientific Revolutions*. Chicago, University of Chicago Press, 2^a ed., 1970. V.e. *La estructura de las revoluciones científicas*. México, Fondo de Cultura Económica, 1971, reimp. 2002. (pp. 99-100)
- Lampinen TM, Critchlow CW, Kuypers JM, Hurt CS, Nelson PJ, Hawes SE *et al.* 2000. Association of antiretroviral therapy with detection of HIV-1 RNA and DNA in the anorectal mucosa of homosexual men. *AIDS* 2000; 14: F 69-75.
- Lauby-Secretan, Béatrice, Chiara Scoccianti, Dana Loomis, *et al.* 2015. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372 (24), 2353 – 58).
- Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. 2001. Modelling the effect of combination antiretroviral treatments on HIV incidence. *AIDS* 2001; 15: 1287-94.
- Leung Charles ChungYun, JN, Glover Mark 2011. BRCT domains. Easy as one, two, three. *Cell Cycle*. 2011; 10 (15): 2461–2470.
- Levy, JA (ed.) 1993. *AIDS*. 1993 (7) S1: S1 – S281.
- Lippman Marc E. 2017. Breast Cancer. En: En Kasper Dennis L, Anthony S. Fauci, Stephen L Hauser, Dan L Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed.) McGraw Hill, (pp. 523 – 533).

- Lostumbo Liz,
Nora E Carbine,
Judi Wallace
2010. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 (11): CD002748.
DOI: 10.1002/14651858.CD002748.pub3.
- Machamer, Peter,
Marcello Pera y
Aristides Baltas
(eds.) 2000. *Scientific Controversies: philosophical and historical perspectives*. Nueva York, Oxford University Press.
- Mark, Daniel B
2008 Decision-Making in Clinical Medicine. En Fauci, Anthony S, Braunwald, Eugene, Kasper, Dennis L *et al.* (2008, 16—24).
- McAllister, James
W. 2007. Dilemmas in science: what, why, and how. En in 't Groen *et al.* (2007, 13–24)
- McAllister, James
W. 2007. Dilemmas in science: what, why, and how. En in 't Groen *et al.* (2007, 13–24)
- McAllister, James
W. 2014 Methodological dilemmas and emotion in science. *Synthese* (2014) 191: 3143–3158.
- McAllister, James
W. 2014. Methodological dilemmas and emotion in science. *Synthese* (2014) 191: 3143–3158.
- McMullin, Ernan
1987. Scientific Controversy and its Termination. En Englehardt H Tristram A& Arthur L. Caplan (1987, 49–91).
- Miller BT, Abbott
AM, Tuttle TM.
2012. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (2): 536-540.
- Moles, John 2010. Narrative and Speech Problems in Thucydides Book I.
En: Kraus, Christina S., John Marincola y Christopher Pelling (2010, 15-39).
- Morrow M. 2011. Prophylactic mastectomy of the contralateral breast. *Breast.* 2011; 20 (suppl 3): S 108 - S 110.
- Musso D, Nilles
EJ, Cao-Lormeau
VM. 2014. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O595-6.
- Musso D, Roche
C, Nhan TX, Robin
E, Teissier A, Cao-
Lormeau VM.
2015. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015; 68: 53-5.

- Myers BD, Kessler E, Levi J, Pick A, Rosenfeld JB, Tikvah P. 1974. Kaposi sarcoma in kidney transplant recipients. *Arch Intern Med* 1974; 133: 307-11.
- National Human Genome Research Institute, s.A. 1997. *Three Breast Cancer Gene Alterations in Jewish Community Carry Increased Risk, But Lower Than in Previous Studies*. Communications and Public Liaison Branch National Human Genome Research Institute. Mayo 1997. <https://www.genome.gov/10000939/>
- Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF. 2011. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol*. 2011; 29(12):1564-1569.
- Noveck, Jocelyn 2013. Jolie admired for bravery in mastectomy revelation. *Bloomberg Businessweek*. Mayo 14. <http://www.businessweek.com/ap/2013-05-14/jolie-admired-for-bravery-in-mastectomy-revelation>[23/07/2013 17:21:43]
- Nyberg M, Suni J, Haltia M. 1990. Isolation of human immunodeficiency virus (HIV) at autopsy one to six days postmortem. *Am J Clin Pathol*. 1990 Oct;94(4):422-5.
- O' Neal, Onora 2003. Constructivism in Rawls and Kant. En: Freeman Samuel. *The Cambridge Companion to Rawls*. Cambridge, Reino Unido, Cambridge University Press. 2003, 347-367.
- O' Neal, Onora 2003. Constructivism in Rawls and Kant. En: Freeman Samuel. *The Cambridge Companion to Rawls*. Cambridge, Reino Unido, Cambridge University Press. 2003, 347-367.
- O'Brien, Stephen J y James J Goedert 1996. HIV causes AIDS: Koch's postulates *fulfilled*. *Current Opinion in Immunology* 1996, 8:613-618.
- Olsen, Ole, Peter C. Gøtzsche, 2001a. Cochrane Review on Screening for Breast Cancer with Mammography. *Lancet* 2001, 358: (9290) 1340-2.
- Olsen, Ole, Peter C. Gøtzsche, 2001b. Systematic review of screening for breast cancer with mammography. Full report. <http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf>, Acceso del 16 de abril de 2016.
- OPS (Organización Panamericana de la Salud) 2001. Definición de Caso. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). *Boletín Epidemiológico*. 22 (2).

- Ornstein, Charles y Daniel Costello 2005 A Mother's Denial, a Daughter's Death. *Los Angeles Times*. En <http://articles.latimes.com/2005/sep/24/local/me-eliza24>, Acceso del 19 de diciembre 2011.
- Osterhoudt, Kevin C. y Trevor M. Penning 2011. En: Brunton, Laurence L, Chabner Bruce A. y Knollmann Björn C. (eds.) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed.) McGraw Hill Medical (pp. 73 – 87).
- Osterloh, Ian 2007 How I discovered Viagra. *Cosmos, Life Sciences*, jul. 18, 2007. En: <https://cosmosmagazine.com/life-sciences/how-i-discovered-viagra>
- Pantaleo, Giuseppe Cecilia Graziosi, y Anthony S. Fauci 1993 The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *NEJM* 1993 328 (5) 327-335.
- Penn I. 1979. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: report of 20 cases. *Transplantation* 1979, 27: 8-11.
- Petersen, Lyle R, Denise J. Jamieson, Ann M. Powers, Margaret A. Honein, 2016. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 374:1552-1563. DOI: 10.1056/NEJMra1602113
- Petrucelli Nancie, Mary B Daly, Tuya Pal. 2016 BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Update 2016 Dec 15]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Gene Reviews® Seattle WA. University of Washington, 1993-2017. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- Popper, Karl R. 1988. Kinds Of Indeterminism. En: *The Open Universe. An Argument For Indeterminism*. (3a. ed.) Cambridge, Cambridge, Cambridge University Press, pp. 1 – 28.
- Rawls, John 1980. Kantian Constructivism in Moral Theory. *The Journal of Philosophy*. 77 (9), 515 - 572.
- Rawls, John 1999. A Theory of Justice. Cambridge, MA. Harvard University Press. (ed. revisada) 1999, 510 y 511.
- Rawls, John 1999. A Theory of Justice. Cambridge, MA. Harvard University Press. (ed. revisada) 1999, 510 y 511.
- Redfield RR, Burke DS 1988 HIV Infection: The Clinical Picture. *Scientific American* 1988, 259:90-98.

- Redfield RR, Wright DC, Tramont EC 1986 The Walter Reed Staging Classification for HTLV-III/LAV Infection. *New Eng J Med*, 1986 314: 131-132.
- Rescher, Nicholas 1975. The Social Rationale of Benevolence. En: Unselfishness. The Role of Vicarious Affects in Moral Philosophy and Social Theory. (pp. 98-111.)
- Ritter, James M, Lionel D. Lewis, Timothy GK Mant, Albert Ferro 2008. Introduction to Therapeutics. Adverse Effects and Risk/Benefit. En A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Londres, Hodder Arnold. (pp. 3 – 6).
- Rivers. T. M. 1927. Filterable Viruses: A Critical Review. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1927 (3) 525-528. Citado en Harden (1992, 256 n. 19).
- Roukos DH, Kappas AM, Tsianos E. 2002. Role of surgery in the prophylaxis of hereditary cancer syndromes. *Annals of surgical oncology* 2002; 9 (7): 607-9.
- Roy, Rohini, Chun Jarin, Powell, Simon N. 2012. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Reviews Cancer*. 2011; 12 (1): 68-78. |doi: 10.1038/nrc3181.
- Roy, Rohini, Chun Jarin, Powell, Simon N. 2012a BRCA1 and BRCA2: important differences with common interests. *Nature Reviews Cancer*. 2012, 12, 372 | doi:10.1038/nrc3181-c3
- Saiki, Randall K. David H Gelfand, Susanne Stoffel, et al. 1988. Primer-Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA Polymerase. *Science* (239) 487—491.
- Sánchez, Rocío 2007 El sida y la verdad científica. Contra la razón y por la fuerza del escándalo. *Letra S. Salud Sexualidad SIDA. Núm 127. Jueves 1 de febrero, 2007. En: <http://www.jornada.unam.mx/2007/02/01/ls-negacionistas.html>*
- Schmidt, Charlie 2011. CA-125: A Biomarker Put to the Test. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2011; 103 (17): 1290–1291.
- Schmit, Julie 2004a Drugmaker admitted fraud, but sales flourish. USA Today. Money, ago 16, 2004. En http://usatoday30.usatoday.com/money/industries/health/drugs/2004-08-16-neurontin-cover_x.htm
- Schmit, Julie 2004b Whistle-blower started scrutiny. USA Today. Money, ago. 17, 2004. En http://usatoday30.usatoday.com/money/industries/health/drugs/2004-08-17-whistle_x.htm

- Semiglazov VF, VM Moiseenko, SA Protsenko, *et al.* 1996. Promezhutochnye rezul'taty programmy Rocciia (Santkt-Peterburg)/VOZ po otsenke effektivnosti samoobsledovaniia molochnykh zhelez (Preliminary results of the Russia (St Petersburg)/WHO program for the evaluation of the effectiveness of breast self-examination.) *Vopr Onkol* 1996; 42: 49–55. Citado en Gøtzsche & Olsen, 2000.
- Shekelle, Paul G; Steven H Woolf, Martin Eccles, *et al.* 1999. Developing guidelines. *BMJ* 1999, 318: 593–96.
- Shen, Y., también Y. Yang, L. Inoue, M. Munsell, A. Miller, D. Berry. 2005. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1195-1203.
- Shugars DC, Slade GD, Patton LL, Fiscus SA. 2000. Oral and systemic factors associated with increased levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 432-40.
- Sinnott-Armstrong, Walter 1988. What Moral Dilemmas Are. *En: Moral Dilemmas*. Oxford, Basil Blackwell. (pp. 1-35)
- Smith, Cedric M. 2005. Origin and Uses of Primum Non Nocere—Above All, Do No Harm! *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 371-377
- Smulian, A. George y Peter D. Walzer 2013. Pneumocystis infections. *En: Kasper, Dennis L y Fauci, Anthony S (eds.) Harrison's Infectious Diseases. (2ª ed.)*
- Stribling J, Weitzner S, Smith GV 1978. Kaposi sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer* 1978; 42:442 - 6.
- Thomas DB, DL Gao, SG Self, *et al.* 1997. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89(5):355-65. Citado en Olsen, & Gøtzsche, 2001b.
- Tuttle TM, Abbott A, Arrington A, Rueth N. 2010. The increasing use of prophylactic mastectomy in the prevention of breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2010; 12 (1): 16-21.
- Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. 2007. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (33): 5203-5209.

- Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. 2009. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (9): 1362-1367.
- USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) 2014. Grade Definitions After July 2012. What the Grades Mean and Suggestions for Practice. En: *Grade Definitions*. U.S. Preventive Services Task Force. October 2014. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions> Consultado el 21/04/2016.
- Van Cleef A, S Altintas, M Huizing, et al. 2014. Current view on ductal carcinoma *in situ* and importance of the margin thresholds: A review. *Facts, Views & Vision in ObGyn.* 2014, 6(4): 210–18.
- van der Eijk, Philip J. 2005. Hippocrates in Context. Leiden, Brill.
- van Sprundel TC, SchmidtMK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. 2005. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer* 2005; 93 (3): 287–92.
- Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F et al. 2000. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000; 14: 117-21.
- Virnig Beth A, Todd M Tuttle, Tatiana Shamliyan, et al. 2010. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *JNCI, J Natl Cancer Inst.* 2010, 102 (3): 170-78.
- Warrick, Bob 2008. Little Blue Pills Among the Ways CIA Wins Friends in Afghanistan. *Washington Post, World, dic.* 26, 2008. En <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2008/12/25/AR2008122500931.html>
- Williams RS, Green R, Glover JN 2001. Crystal structure of the BRCT repeat region from the breast cancer-associated protein BRCA1. *Nat. Struct. Biol.* 2001; 8, 838-42. | <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1jnx>

- World Health Organization 2006 Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents in Resource-Limited Settings: Towards Universal Access. 2006.
- Yao K, Stewart AK, Winchester DJ, Winchester DP. 2010. Trends in contralateral prophylactic mastectomy for unilateral cancer: a report from the National Cancer Data Base, 1998-2007. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 (10): 2554 - 2562.
- Yi M, Hunt KK, Arun BK, et al. 2010. Factors affecting the decision of breast cancer patients to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3(8):1026-1034.
- Yu Ke-Da, Shao Zhi Ming 2012. Initiation, evolution, phenotype and outcome of BRCA1 and BRCA2 mutation-associated breast cancer. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12, 372-373 | doi:10.1038/nrc3181-c1
- Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L Jr, Van Uitert B, Henning K *et al*. 1998 Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 1803-9.