



COBAYAS HUMANAS

por el profesor
HALPERN
(del Colegio
de Francia)

Todos los días se lanza un nuevo medicamento al mercado. ¿Cómo se les ha "probado"? ¿Qué garantías se tenían de su inocuidad cuando fueron administrados por primera vez a un hombre? ¿Qué riesgos debió correr el médico con las cobayas humanas? Hemos planteado este problema al profesor Halpern, del Colegio de Francia, célebre en el mundo entero por sus investigaciones sobre la alergia.

POR mucho cuidado que se ponga en la puesta a punto de un nuevo medicamento y en su experimentación sobre un animal, no se puede nunca suprimir por completo el margen de incertidumbre existente sobre los **SIGUE**

Para conocer la toxicidad de una nueva sustancia médica se empieza por inyectarla a animales, lo que permite orientar la investigación hacia la exploración de tal o cual propiedad particular. Sobre una cantidad de 300 a 500 sustancias ensayadas, alrededor de 100 se revelan interesantes. En estas páginas pueden verse diversos aspectos del trabajo de laboratorio con las cobayas.





El biólogo Naessens creyó haber descubierto un suero contra la leucemia. Sus investigaciones fueron condenadas y el suero fue prohibido en Francia.

efectos que producirá sobre un organismo humano. La extrapolación del animal al hombre es siempre un albur, incluso si se revela justificada en la mayor parte de los casos. Lo primero que se intenta establecer en farmacología es el efecto global de la nueva sustancia que nos aportan los químicos, con su peso molecular y sus características físicas. Para conocer su toxicidad, se empieza por inyectarla a animales, por vía intravenosa o no, y se observa cómo mueren: con convulsiones, con fiebre, amodorrados, babeando, etc. Las primeras observaciones permiten orientar la investigación hacia la exploración de tal o cual propiedad particular. Sobre una cantidad de 300 a 500 sustancias ensayadas, alrededor de 100 se revelan interesantes, pero de ellas sólo una podrá ser utilizada sin peligro por el hombre.

el primer éxito

Los límites de la experimentación sobre el animal residen en que un cierto número de síntomas no aparecen jamás en los animales. No se puede saber, por ejemplo, si una determinada sustancia produce en el animal angustia o náusea. En efecto, con la excepción del perro, no hay ningún animal de laboratorio que vomite. Y si el producto ensayado produce contracciones gástricas, el animal no nos lo dirá.

De esta manera, cuando se ha conseguido reunir todas las informaciones posibles sobre la toxicidad y la acción de la sustancia, cuando se ha establecido alguna propiedad interesante que todavía no posee ningún otro medicamento, es necesario decidirse, un día, por su administración al hombre. Y es ese día, muchas veces, cuando se desvanecen todas las esperanzas. Si el hombre presenta trastornos que no habían aparecido en el animal, la medicina es buena para tirarla, y de un solo golpe se inutilizan años de trabajo. Pero también puede pasar que el éxito sea espectacular.

Hace unos cuantos años, tuvimos que ensayar, por primera vez sobre el hombre, la medicina que habíamos preparado para combatir los accidentes alérgicos: urticaria, coriza, asma, etc. Estos accidentes son debidos, —ya se sabía desde hacía tiempo— a una brusca liberación, local o general, de una sustancia química, la histamina, normalmente encerrada en las células. Habíamos, pues, realizado por síntesis, en colaboración con los químicos, un antihistamínico cuya utilización en el animal había dado muy buenos resultados.

El primer enfermo que tratamos fue un juez de paz afligido de una urticaria particularmente rebelde. Este hombre, que tenía el cuerpo permanentemente cubierto de placas y de hinchazones, no podía seguir ejerciendo su oficio. Presa de intolerables picazones, se le podía tomar por un neuropáta. Le dimos el primer sello de antergan a las 9 de la noche y esperamos. A las dos o tres horas, el enfermo afirmó que se encontraba mucho mejor. Pero es difícil, en estos casos, distinguir un efecto físico de uno sicoico. Unas horas más tarde, sin embargo, las placas de urticaria habían desaparecido. Nunca olvidaré este caso, porque yo mismo no me lo podía creer y continuaba pensando que se trataba de un efecto sicomático. Tratamos este caso durante varios días. Cuando interrumpimos el tratamiento, la urticaria reapareció. Fue la primera vez que constatamos realmente un efecto terapéutico.

cogidos en la trampa

Esta medicina la había experimentado sobre el hombre de la misma manera que la habría ensayado sobre mí mismo o sobre un miembro de mi familia. Todas las precauciones posibles estaban tomadas. Y sin embargo, no estábamos libres de accidentes imprevisibles. Por ejemplo, sabemos que ciertos medicamentos anticancerosos a base de piramidon (sustancia normalmente utilizada contra los dolores de cabeza, el dolor de muelas, etc.) pueden provocar una aplasia medular, es decir, la desaparición completa de las células matrices de la médula, que producen los elementos sanguíneos. Otros medicamentos —en particular algunos antibióticos— pueden provocar la agranulocitosis: la desaparición completa de los glóbulos blancos. Estas lesiones no pueden reproducirse en el animal, ni siquiera forzando las dosis. Son propias del hombre, y es imposible prevenirlas. A pesar de la experiencia adquirida, se pueden todavía producir dramas como el de la talidomida.

En el caso de la talidomida —sustancia relativamente sencilla en la que se habían descubierto propiedades sedativas— ha pasado un fenómeno extraordinariamente curioso. Normalmente, los medicamentos introducidos en la sangre penetran muy poco en las células y se quedan concentrados en el plasma. Esto es lo que permite su eliminación rápida por el metabolismo. Con la talidomida, lo que se produce es el efecto inverso: la concentración es más fuerte en las células que en el plasma. Todavía más grave: una vez que ha entrado en la célula, el medicamento se transforma en un derivado químico nuevo que no puede franquear la membrana celular. Se encuentra cogido en una trampa dentro de la célula y ya no puede ser eliminado. En la mujer encinta, franquea la barrera placentaria y se acumula en las células del embrión; y cuando la concentración alcanza un cierto

nivel, el crecimiento de las células embrionarias se perturba a causa de ello, de donde resultan las malformaciones que se han constatado.

Este fenómeno no se podía prever en aquella época. Ahora que estamos alertados, verificamos el comportamiento en la sangre de todas las sustancias estudiadas. Pero es muy posible que el próximo medicamento que pueda provocar el nacimiento de monstruos escape a nuestra vigilancia, en la medida en que su comportamiento en el organismo resulte completamente inesperado.

sin autorización

De cualquier manera, hace falta pasar por la experimentación en el hombre. Indudablemente, no se trata de administrar medicamentos nuevos contra el dolor de cabeza a mujeres encintas o a niños. Pero a un canceroso que no tiene ninguna esperanza de vida, se le puede dar un producto que tiene una posibilidad de hacer retroceder la enfermedad, incluso si la toxicidad no está todavía bien conocida. Se trata de hacer proporcional el riesgo a la gravedad del caso.

El doctor Jenner es universalmente venerado por su descubrimiento de la vacuna antivariólica. Pero, ¿sabe alguien cómo se hicieron sus primeras experiencias? Después de haber comprobado que las mujeres que ordeñaban las vacas no tenían jamás la viruela, llegó a la convicción de que estaban protegidas por sus contactos frecuentes con las pústulas de la vacuna que se encontraban en la ubre de las vacas. Era a finales del siglo XVIII y todavía no se sabía nada de los virus. Un día, después de haber raspado en la abertura de una de las vacas para conseguir algu-

nas pústulas, Jenner cogió a cuatro niños, en la fuente de la ciudad y les inoculó el pus recogido en las pústulas. Para ello, no solicitó ni la autorización de los padres ni de los niños. Estaba seguro de la eficacia de su tratamiento. No quiero decir que haga falta, hoy en día, seguir su ejemplo, pues disponemos de otros métodos. Sólo digo que, convencido de que tenía razón, este hombre tuvo el valor moral de tomar sus responsabilidades.

voluntarios

Vale la pena leer las páginas dramáticas que redactó Pasteur cuando inoculó el virus de la rabia a los hombres que le llevaron. Para el estudio del virus, su microscopio no era ninguna ayuda. Era como un ciego. Le fue necesario razonar enteramente por analogía con lo que había podido observar sobre el comportamiento de las bacterias. ¿Y hubiera tenido hoy un organismo gubernamental para proteger una empresa tal? ¿Quién permitiría ahora a Pasteur inocular al hombre el virus de la rabia?

Muchas gentes se sienten heridas por la sola idea de una experimentación sobre el hombre. Piensan en seguida en los experimentos que hacían los médicos nazis en los detenidos de los campos de concentración. Lo repito: se trata de hacer proporcionales los riesgos a la gravedad del caso. En lo que se refiere al cáncer, en todo caso, nuestros conocimientos no pueden progresar más que a fuerza de experimentos sobre voluntarios. Por ejemplo, no es seguro todavía si un individuo adquiere un cáncer en razón de un debilitamiento de sus defensas naturales, o si el cáncer se desarrolla incluso si las defensas son normales. Dos médicos americanos,

La talidomida acaparó la atención de la opinión pública hace dos años. Millares de niños resultaron víctimas inocentes de sus consecuencias imprevistas.





Los límites de la experimentación sobre animales residen en que un cierto número de síntomas —como la angustia o la náusea— no aparecen jamás en ellos.

del hospital Sloane-Kettering, se pusieron a atacar el problema. Extrajeron de un individuo atacado de cáncer de la piel injertos que trasplantaron a voluntarios reclutados entre los detenidos de una penitenciaría y los cancerosos de un hospital. En América, se pregunta a menudo a los prisioneros si quieren prestarse a experiencias de este tipo a cambio de una disminución de pena o de una liberación anticipada. Son libres de aceptar o de rehusar.

Los médicos de Sloane-Kettering han constatado el fenómeno siguiente: los individuos sanos rechazan el injerto —lo cual era normal, puesto que venía de un individuo diferente— pero los cancerosos lo aceptaban. Esto venía a confirmar que hay, en el organismo de los cancerosos, un debilitamiento de los medios de defensa que aseguran normalmente la eliminación de los cuerpos extraños. ¿Este debilitamiento se debía a la edad? Se sabe, en efecto, que el cáncer es extraordinariamente raro en los niños, y que alcanza su frecuencia máxima entre los 40 y los 65 años. Para completar su experiencia, los médicos han hecho entonces la misma experiencia en viejos sanos reclutados en los hospicios. Y los viejos, como los prisioneros, han rehusado los injertos. Esto parece probar que, si hay un debilitamiento de los medios de defensa con la edad, no se produce en todos los individuos.

una oportunidad entre mil

El problema todavía no está resuelto. Sabemos hoy, por ejemplo, que todos nosotros, en cada momento, tiene dentro de sí células potencialmente cancerosas, debidas a la acción de los rayos cósmicos, a la ingestión de una substancia o a causas que no conocemos. Y si esas células no se hacen invasoras, es que existe un pro-

ceso de defensa que evita que se multipliquen sin freno.

¿Por qué estas defensas ceden en ciertos casos? Es lo que queda por determinar. Pero no se podrá hacer —y gracias a ello se empieza a ver algo de luz en la cuestión— si no se experimenta sobre el hombre.

Hace algún tiempo, se me preguntó qué pensaba yo sobre los cosmonautas que arriesgaban su vida para ir a la Luna. ¿Tiene la sociedad el derecho de beneficiarse de su generosidad, o debe oponerse a este tipo de experiencia, incluso si es necesario? Mi opinión a este respecto es formal: la sociedad no tiene el derecho de prohibir a un individuo que arriesgue su vida para aportar a la humanidad algo muy importante. No se lo prohíbe a los alpinistas que escalan una montaña, cosa que es bastante menos importante.

Cada vez que se escribe un artículo sobre los trabajos de mi equipo, recibo cartas de hombres y de mujeres que me dicen: «Tengo un cáncer, sé que es incurable, así que pongo mi cuerpo a su disposición. ¿Quiere usted hacer experimentos conmigo?»

En cuanto a esto les diré que el día que tenga un remedio que piense tiene una posibilidad de actuar, no dudaré en aceptar estas ofertas. Un enfermo que pone su cuerpo a disposición de la investigación médica no es, hablando con propiedad, un voluntario. Sabe que por un lado está perdido, y por el otro puede que tenga una oportunidad entre mil de salvarse. Un prisionero tampoco es realmente libre de su elección. Pero concibo perfectamente que puede existir en el mundo hombres libres, sanos de cuerpos de espíritu, que acepten que se hagan experiencias sobre ellos, incluso sabiendo que es un riesgo. A éstos, creo que estamos en libertad de aceptarlos, a condición de no exponerlos a cosas irremediables. En el caso de los injertos efectuados por Sloane y Kettering, por ejemplo, los individuos sabían que si los tumores se

hacían peligrosos, podrían destruirlos instantáneamente y localmente con los rayos X.

la colonización

Por mi parte, intento penetrar en el problema de la leucemia haciendo injertos de médula a leucémicos irradiados con una dosis mortal de rayos, es decir, cuyas propias células productoras de glóbulos sanguíneos han sido totalmente destruidos. Se puede esperar que las células sanas trasplantadas vayan a multiplicarse y a recolonizar enteramente el organismo. Teóricamente, es muy sencillo. En la práctica, hay terribles obstáculos que vencer.

Para empezar nos encontramos con una barrera inmunológica considerada hasta ahora como infranqueable, llamada la «enfermedad homóloga». Se puede explicar esta enfermedad de la manera siguiente: Cuando se introducen en un organismo adulto y sano células linfoides, es decir, normales, el organismo del receptor reconoce rápidamente, en los minutos que siguen, que estas células no son idénticas a las suyas, y entonces las destruye por una especie de reacción alérgica. Así, pues, el primer problema es cómo hacer aceptar las células nuevas. Para ello, hay que suprimir la reacción de defensa del receptor. Esto se consigue destruyendo con los rayos X a las células que son capaces de reconocer a las células trasplantadas. Entonces el terreno se queda libre, habiendo amarrado al enemigo. Pero entonces pasa otra cosa. Las células injertadas reconocen, al cabo de algunos minutos o de algunas horas, que están en un organismo que no es el suyo. Al no estar detenidas por la defensa del propio organismo, colonizan todo el organismo, el bazo, los ganglios, la médula ósea, y acaban por matar al organismo que las alberga. La experiencia ha sido intentada con varios niños leucémicos, y todos han muerto de la «enfermedad homóloga».

un eufemismo

Hemos pensado que se podría, quizá, atenuar esta facultad de «reconocimiento» de las células trasplantadas poniendo preliminarmente en cultivo y de ser puesto en presencia de ciertas substancias puede, quizá, debilitar esta facultad, que es relativamente compleja. Después de los primeros resultados obtenidos, hemos conseguido actualmente injertar células sin el resultado de la «enfermedad homóloga» en la mitad de los casos. Cuando hayamos avanzado, pasando de los animalitos de laboratorio a los monos, y lleguemos por lo tanto a una experiencia positiva, ese día yo propondré aplicar el tratamiento a un hombre, sin ninguna duda ni ningún remordimiento, pues igual lo haría con mi propio hijo.

La experimentación humana es un proceso indispensable, vital para la evolución de la investigación médica. Todas las drogas que ensayamos hoy, los medicamentos con que suavizamos el cáncer, fueron, en un momento dado, experimentados sobre el hombre. Esta decisión está entre las manos de los médicos. Yo creo que se puede confiar en su conciencia cuando deciden probar una droga nueva o intentan esclarecer, por medio de la experimentación en el hombre, algo importante.

Creo que esta forma de experimentación se practica en el mundo entero. Si duda, se hace desde que existe la humanidad. Desde el origen de los tiempos, se ensayan productos de origen natural, de origen sintético, con el fin de aliviar al hombre de sus afecciones. No voy a decir que esta experimentación es útil, porque sería un eufemismo; se trata en realidad de la condición del progreso.

(Entreviú de Marc Gilbert)
(Fotos Gigi)