



Historias bizarras de autoexperimentación en Oftalmología

Bizarre stories of self-experimentation in Ophthalmology

Julio González-Martín-Moro^{1,2}, Vicente Miralles Pechuan¹ (Residente de Oftalmología),
Maria Castro Rebollo

¹ Ophthalmology Department; Hospital Universitario del Henares. Madrid. Spain

² Faculty of Medicine. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. Spain

Autor para la correspondencia: Julio González Martín-Moro, juliogmm@yahoo.es; juliogazpeitia@gmail.com

RESUMEN

Durante la pandemia COVID un grupo de científicos se autopostuló para probar en sí mismos potenciales vacunas y acelerar su desarrollo. La autoexperimentación ha sido común a lo largo de la historia. Se repasarán varias historias paradigmáticas de AE, como las protagonizadas por Forssmann (primer cateterismo cardíaco), Carrión (enfermedad de Oroya), Marshall (descubridor del *H. pylori*) y Reed (modo de transmisión de la fiebre amarilla). En oftalmología la AE ha sido infrecuente. Son destacables los experimentos realizados por Alvis y Novotny que condujeron al desarrollo de la angiofluoresceingrafía. Pero sin duda, el más destacable autoexperimentador en este campo fue Purkinje que, en el siglo XIX, realizó numerosos experimentos sobre la fisiología de la visión, y los efectos secundarios oftalmológicos de numerosas sustancias. Finalmente, se discutirán las motivaciones que llevan a los investigadores a postularse como cobayas, y las implicaciones éticas de la autoexperimentación.

Palabras clave: Auto-experimentación, COVID 19, vacunas, bioética, ensayo clínico aleatorizado.

ABSTRACT

During the COVID pandemic, a group of scientists volunteer to test potential vaccines on themselves to accelerate their development. Self-experimentation has been common throughout history. Several paradigmatic stories of self-experimentation will be reviewed, such as those starring Forssmann (first cardiac catheterization), Carrión (Oroya disease), Marshall (discoverer of *H. pylori*) and Reed (mode of transmission of yellow fever). In ophthalmology, AE has been uncommon. Of note are the experiments carried out by Alvis and Novotny that led to the development of angiofluoresceingraphy. Nevertheless, without a doubt, the most notable self-experimentator was Purkinje, who in the XIXth century carried out in himself numerous experiments on the physiology of vision, and the ophthalmological side effects of numerous substances. Finally, the motivations that lead researchers to apply as guinea pigs, and the ethical implications of self-experimentation will be discussed.

Keywords: Self-experimentation, COVID, vaccine, bioethics, randomized clinical trial.



INTRODUCCIÓN

Al principio de la pandemia COVID un grupo de científicos se ofreció como cobayas de indias para acelerar el desarrollo de las vacunas (1-3). Algo parecido había sucedido en los años ochenta durante los primeros años del SIDA (4). Esta generosidad volvía a poner de actualidad una realidad tan antigua como la propia medicina. La autoexperimentación en medicina que, aunque poco conocida, ha sido frecuente a lo largo de la historia (5-6). Especialmente algunas disciplinas como infecciosas o psiquiatría han contado a lo largo de la historia con profesionales dispuestos a utilizar su propio organismo para realizar los más variados y en no pocas ocasiones peligrosos experimentos. Estas historias no siempre han tenido un final feliz. En este artículo, repasaremos 8 historias de autoexperimentación que consideramos especialmente paradigáticas. Dos de ellas terminaron con la muerte de los atrevidos voluntarios, otras dos terminaron con el premio Nobel, y dos son tan bizarras que merecen un apartado propio. Finalmente, las dos últimas tuvieron lugar en el ámbito de la oftalmología.

HISTORIAS DE EXPERIMENTACIÓN CON DESENLACE MORTAL

Habitualmente un epónimo recuerda al profesional que describió la enfermedad. Más rara vez recuerda a algún paciente que la padeció y, en muy raras ocasiones, el epónimo designa a una persona que fue a la vez profesional y paciente. Este es caso de Daniel Carrión (1857-1885), estudiante de medicina que sufrió y participó en la descripción de la enfermedad denominada verruga peruana o fiebre de Oroya (también denominada hoy en su honor enfermedad de Carrión) (7-9).

Hasta entonces, la verruga peruana y la enfermedad de Oroya eran consideradas enfermedades distintas. Dada la prevalencia de ambas enfermedades en Perú, Carrión considero que tenía la obligación moral como estudiante de medicina de participar en la descripción de la historia natural de la verruga peruana. Para ello se inyectó material extraído de las lesiones cutáneas de un paciente con esta enfermedad, desarrollando fiebre de Oroya y muriendo unos días después. Parece que su objetivo no era tanto demostrar que ambas eran una misma enfermedad como describir la evolución natural de la misma. Desde entonces, la enfermedad recibe su nombre. Carrión es considerado un héroe nacional en Perú y numerosas instituciones llevan el nombre de este malogrado estudiante de medicina (7-9).

La otra historia de autoexperimentación está protagonizada por los integrantes de la comisión Reed y tiene que ver con el conocimiento del modo de transmisión de la fiebre amarilla. A finales del siglo XIX, la fiebre amarilla era una enfermedad relativamente frecuente y no sólo en los países tropicales (6). En Estados Unidos se producían, de forma periódica, brotes de esta enfermedad que se acompañaban de una elevada mortalidad y ponían en jaque la economía de las grandes ciudades, que tenían que colgar la llamada «Yellow Jack» y cerrarse al comercio durante semanas, sin que se conociera la forma en la que se transmitía. Se sabía que no lo hacía por contacto, ni a través de fómites; un médico cubano llamado Carlos Juan Finlay había propuesto que la transmitían los mosquitos. Por ello, se encargó al mayor Walter Reed que estudiara la transmisión de la misma. Para ello reunió a un equipo de cuatro hombres: Aristides Agramonte, Jesse Lazear, James Carroll, y él mismo. Formarían lo que se dio en llamar la comisión Reed. Tras recibir larvas de *Aedes aegypti*



procedentes del laboratorio de Finlay, infectaron a los insectos, dejando que picaran a pacientes con fiebre amarilla activa y unos días después se dejaron picar por estos mismos mosquitos. Finalmente, sólo dos de los cuatro integrantes de la comisión participaron en el experimento. Agramonte no lo hizo porque había tenido fiebre amarilla recientemente y pensaron que sería inmune. Reed tampoco, porque tenía que viajar a Washington. Los dos participantes desarrollaron la enfermedad. Lazear murió unos días después y Carroll tuvo secuelas que le acompañaron el resto de su corta vida y que, probablemente, condicionaron su muerte prematura. El jefe, cuyo nombre ha quedado de forma indisoluble unido al atrevido experimento no participó; estaba muy lejos cuando todo esto sucedió. Probablemente la pintura titulada *Conquerors of Yellow Fever* de *Dean Comwell* encargada por el gobierno norteamericano en la que aparecen los cuatro integrantes de la expedición participando en el experimento, ha contribuido a mitificar a Reed de forma injustificada (6).

HISTORIAS DE AUTOEXPERIMENTACIÓN CON FINAL FELIZ

En este epígrafe incluimos dos relatos: el protagonizada por Werner Forssmann, médico alemán que en los años treinta demostró que era posible acceder por vía endovenosa al interior del corazón, y la historia de Marshall y Warren que en los años ochenta demostraron la naturaleza infecciosa de la úlcera gastroduodenal.

Werner Forssmann era un joven médico alemán que en 1929 acababa de empezar a trabajar en el hospital de Eberswalde. Probablemente, muy influenciado por haber leído las historias de los fisiólogos franceses que habían conseguido llegar por vía endovenosa al corazón de los caballos y contribuido de este modo a la mejor comprensión de la fisiología cardíaca, pensó que el mismo tipo de abordaje debía ser posible en el ser humano y decidió insertar un catéter urológico en su vena cubital y desplazarlo hasta alcanzar la aurícula. Para dejar constancia de su hazaña caminó hasta el departamento de urología y se realizó una radiografía torácica que demostraba que la punta del catéter había alcanzado su destino. Los años sucesivos no fueron fáciles porque su hazaña recibió una fría acogida por parte de la dirección del hospital y la medicina alemana en general. Sin embargo, finalmente sería galardonado con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1956. Premio que compartiría con otros dos pioneros de esta disciplina (10-15).

La otra historia de autoexperimentación con final muy feliz es la protagonizada por B Marshall y R. Warren. Para demostrar que la enfermedad ulcerosa tenía un origen infeccioso, Marshall decidió demostrar en si mismo los postulados de Koch. Para ello, ingirió material de cultivo de la bacteria, se autoindujo la gastritis y curó esta inflamación con antibióticos, demostrando de forma definitiva el origen infeccioso de esta patología; mejorando la calidad de vida y el pronóstico vital de cientos de millones de personas en todo el mundo. Su aportación también tiene un final feliz, pues ambos autores fueron galardonados con el premio Nobel de fisiología y medicina del año 2005 (16-18).

HISTORIAS DE AUTOEXPERIMENTACIÓN MUY BIZARRAS

En este epígrafe incluimos las historias de dos genios que decidieron utilizar su propio pene para experimentar. Ambas historias están protagonizadas por ingleses. La primera,



por John Hunter, padre de la cirugía moderna a finales del siglo XVIII, y la segunda por Giles Skey Brindley hace tan sólo cuatro décadas.

John Hunter vivió a finales del siglo XVIII en Londres. Se le considera el padre de la cirugía moderna y trabajó en diversos campos. Para hacernos una idea de lo intensa que fue su vida y lo variadas que fueron sus aficiones, nada mejor que visitar el museo Hunteriano que reúne su prolífica colección de especímenes. A finales del siglo XVIII las enfermedades venéreas eran muy prevalentes y todavía mal entendidas. Había un importante debate acerca de si sífilis y gonococia eran una única enfermedad o dos distintas. John Hunter decidió arrojar luz sobre este asunto, inyectando material procedente de un paciente con sífilis en su propia uretra (19). Desarrolló manifestaciones de ambas enfermedades, demostrando de este modo que se trataba de una misma enfermedad. Es probable que el paciente del que procedía la muestra padeciera ambas enfermedades. John Hunter murió años después, probablemente de las manifestaciones cardiovasculares de la sífilis terciaria (19).

Giles Skey Brindley es un hombre de ciencia inglés que en el año 1983 presentó una charla en la reunión anual de la Sociedad americana de Urología. Brindley llevaba varios años experimentando, inyectando en su propio pene diversas sustancias vasoactivas con la finalidad de determinar cuáles podrían inducir una erección. Hoy en día después de más de dos décadas de Viagra® estas ideas no resultan extrañas, pero en los ochenta, la idea de controlar farmacológicamente la erección era sencillamente revolucionaria. La charla tenía un título inocente (*Vaso-active therapy for erectile dysfunction*). Que Brindley no era un orador convencional quedó claro desde el principio, porque iba vestido con un chándal, y esto se confirmó cuando empezó a proyectar diapositivas de su pene en erección. Sin embargo, nadie esperaba que a continuación fuese a bajarse los pantalones y pasearse por el público invitando a los asistentes a comprobar *in vivo* el efecto de la papaverina que pocos minutos antes se había inyectado en la habitación del hotel. En el momento en el que se escriben estas líneas Brindley todavía vive, aunque es casi centenario. Ha inventado diversos instrumentos musicales, y numerosos modelos de ojo biónico. No todo lo que pasa en Las Vegas queda en Las Vegas. Para quien tenga interés en conocer más detalles de lo sucedido en esa bizarra jornada, recomendamos leer *How (not) to communicate new scientific information: a memoir of the famous Brindley lecture* que aparece referenciado en la bibliografía (20-22).

HISTORIAS DE AUTOEXPERIMENTACIÓN EN OFTLAMOLOGÍA

En oftalmología, la autoexperimentación no ha sido frecuente. Solo hemos encontrado dos historias significativas. La primera es la protagonizada por Purkinje; la segunda, por Alvis y Novotny, los inventores de la angiografía fluoresceínica (23-26).

Dos epónimos, en medicina, recuerdan la vida de Purkinje. Llamamos fibras de Purkinje a las que constituyen la porción terminal del sistema de conducción cardíaca y células de Purkinje a un determinado tipo neuronal del cerebelo. Pero fueron muchas y muy variadas sus aportaciones. En oftalmología podemos enumerar al menos cuatro contribuciones directas. Purkinje describió el Fenómeno de Purkinje (Purkinje *shift*). Consiste en la influencia que los niveles de luz tienen en la percepción del brillo de los colores. También las imágenes de Purkinje que, como consecuencia del fenómeno de la reflexión, apa-



recen en los medios ópticos del ojo. También describió numerosos fenómenos entópticos, como el árbol de Purkinje. Se trata de la percepción de la sombra que el árbol vascular produce en la retina. Asimismo fue, probablemente, el inventor del oftalmoscopio. Hay quien cree que el oftalmoscopio de Helmholtz debería denominarse de Purkinje, pues él fue el primero en observar el fondo de ojo utilizando un espejo cóncavo. Ya, centrándonos en su faceta de autoexperimentados, recordar que probó en sí mismo dosis de determinadas drogas como la atropina (registrando sus efectos cardíacos y oculares). También experimentó los efectos de la digital, intoxicándose al ingerir dosis 9 veces superiores a las terapéuticas y de otros muchos fármacos; describiendo de forma muy detallada los síntomas producidos por el consumo de distintas dosis (23-26).

La otra historia es mucho más reciente y está relacionada con la invención de la angiografía fluoresceínica. Alvis y Novotny tuvieron muchos problemas en publicar su manuscrito, que fue inicialmente rechazado en varias revistas de oftalmología por no considerarse original y que, finalmente, tuvo que ser publicado en la revista «Circulation». Casi todos los oftalmólogos conocen esta parte de la historia, pero pocos saben que realizaron en sí mismos la recién inventada técnica echando a suertes a quién le tocaría ser el primer conejillo de indias (27-31).

IMPLICACIONES PRÁCTICAS Y ÉTICAS DE LA AUTOEXPERIMENTACIÓN.

A veces es difícil entender qué lleva a los científicos a experimentar en sí mismos, en ocasiones incluso arriesgando su propia vida. Aunque puede haber algunos beneficios desde el punto de vista práctico es, probablemente, el afán por saber, por conocer en primera persona lo que arrastra a algunas personas con determinados perfiles de personalidad a tomar esta decisión. Desde el punto de vista práctico, la autoexperimentación simplifica los trámites administrativos y vivir en uno mismo la enfermedad y/o su tratamiento aporta un plus en la capacidad de entender, facilitando luego la explicación a los restantes sujetos que participan en los estudios. Además, proporciona al investigador un mayor control sobre el experimento. Como aspecto negativo habría que resaltar que, evidentemente, resta objetividad y por eso muchos de los investigadores que han autoexperimentado utilizan la tercera persona para referirse a sí mismos cuando publican el experimento (1-6).

Como médicos e investigadores, no debemos nunca olvidar que el término «ensayo clínico aleatorizado» no es sino el eufemismo de experimentación en seres humanos porque siempre se precisa de una prueba previa en personas. No siempre está disponible un modelo animal y cuando lo está nunca es perfecto. Por poner un ejemplo, la penicilina mata a las cobayas. Realmente, todo lo que hoy es estándar fue, en su día, experimental y siempre tiene que haber un primer voluntario humano. La cuestión es quién debe ser ese voluntario. Algunos investigadores han pensado que ese primer voluntario debe ser uno mismo, llegando de este modo a la excelencia en el cumplimiento de la norma moral básica: no hacer lo a los demás lo que no te harías a ti mismo (1-6). Por eso algunos expertos en ética creen que la primera pregunta que un comité de bioética debería hacer al científico que presenta un proyecto es: ¿Se lo haría a sí mismo? (1-6).



BIBLIOGRAFÍA

1. Manríquez Roa T, Biller-Andorno N. Going first: the ethics of vaccine self-experimentation in coronavirus times. *Swiss Med Wkly*. 2020 Nov 26; 150: w20415. doi: 10.4414/smw.2020.20415. PMID: 33245782.
2. Sinha A, Njere I, Sinha CK. Self-experimentation in the COVID Era: Is it morally justifiable?—A perspective. *Int J Surg*. 2022 Jan; 97: 106192. doi: 10.1016/j.ijssu.2021.106192. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34922030; PMCID: PMC8674108.
3. Guerrini CJ, Sherkow JS, Meyer MN, Zettler PJ. Self-experimentation, ethics, and regulation of vaccines. *Science*. 2020 Sep 25; 369(6511): 1570-1572. doi: 10.1126/science.abe1963. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32943452; PMCID: PMC8095856.
4. Josefson D. Doctors volunteer to be guinea pigs for AIDS vaccine. *BMJ*. 1997 Oct 4; 315(7112): 833. PMID: 9353496; PMCID: PMC2127569.
5. Kerridge I. Altruism or reckless curiosity? A brief history of self experimentation in medicine. *Intern Med J*. 2003 Apr; 33(4): 203-7. doi: 10.1046/j.1445-5994.2003.00337.x. PMID: 12680989.
6. Altman LW. *Who Goes First? The Story of Self-experimentation in Medicine*. Reprint. Berkeley: University of California Press; 1998.
7. Steensma DP, Montori VM, Shampo MA, Kyle RA. Stamp vignette on medical science. Daniel Alcides Carrión—Peruvian hero and medical martyr. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jun; 89(6): e55-6. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.025. PMID: 24943706.
8. Takano Morón J. Bartonellosis humana: antes y después de Daniel Alcides Carrión [Human bartonellosis: before and after Daniel Alcides Carrion]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014 Apr; 31(2): 385-9. Spanish. PMID: 25123884.
9. Salinas Flores D. Daniel Alcides Carrión en las publicaciones médicas chilenas: errores históricos [Wrong quotations about Daniel Alcides Carrión in Chilean medical literature]. *Rev Med Chil*. 2014 May; 142(5): 673-4. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872014000500019. PMID: 25427028.
10. Weisse AB. Self-experimentation and its role in medical research. *Tex Heart Inst J*. 2012; 39(1): 51-4. PMID: 22412227; PMCID: PMC3298919.
11. Forssmann W.: *Experiments on Myself: Memoirs of a Surgeon in Germany*. 1974. St. Martin's Press- New York
12. Forssmann W.: Die sondierung des rechten herzens [Probing the right ventricle of the heart]. *J Mol Med* 1929; 8: pp. 2085-2087.
13. Corbin NS, Thompson I Jr. Urology and the Nobel Prize. *Urol Oncol*. 2003 Jan-Feb; 21(1): 83-5. doi: 10.1016/s1078-1439(03)00002-4. PMID: 12684132.
14. Afshar A, Steensma DP, Kyle RA, Werner Forssmann: A Pioneer of Interventional Cardiology and Auto-Experimentation. *Mayo Clin Proc*. 2018 Sep; 93(9): e97-e98. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.08.026. PMID: 30193685.
15. Weisse AB. Self-experimentation and its role in medical research. *Tex Heart Inst J*. 2012; 39(1): 51-4. PMID: 22412227; PMCID: PMC3298919.
16. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16; 1(8390): 1311-5. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6. PMID: 6145023.
17. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*. 1985 Apr 15; 142(8): 436-9. doi: 10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x. PMID: 3982345.
18. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: what does it taste like? *Med J Aust*. 2014 Jul 7; 201(1): 22. doi: 10.5694/mja14.00487. PMID: 24999878.
19. Gamble M, Kaufman B, Norton S. The Pus Pioneers. *JAMA Dermatol*. 2016 Mar; 152(3): 298. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1883. PMID: 26964053.
20. Brindley GS. Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. *Br J Pharmacol*. 1986 Mar; 87(3): 495-500. doi: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb10191.x. PMID: 3801762; PMCID: PMC1916566.



21. Klotz L. *How (not) to communicate new scientific information: a memoir of the famous Brindley lecture*. *BJU Int*. 2005 Nov; 96(7): 956-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05797.x. PMID: 16225508.
22. Brindley GS. *Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence*. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 332-7
23. Cavero I, Guillon JM, Holzgreffe HH. *Reminiscing about Jan Evangelista Purkinje: a pioneer of modern experimental physiology*. *Adv Physiol Educ*. 2017 Dec 1; 41(4): 528-538. doi: 10.1152/advan.00068.2017. PMID: 29066603.
24. Mazurak M, Kusa J. *Jan Evangelista Purkinje: A Passion for Discovery*. *Tex Heart Inst J*. 2018 Feb 1; 45(1): 23-26. doi: 10.14503/THIJ-17-6351. PMID: 29556147; PMCID: PMC5832080.
25. Grzybowski A, Pietrzak K. *Jan Evangelista Purkyně (1787-1869)*. *J Neurol*. 2014 Oct; 261(10): 2048-50. doi: 10.1007/s00415-013-7184-8. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24240481; PMCID: PMC4192555.
26. Reese PD. *The neglect of Purkinje's technique of ophthalmoscopy prior to Helmholtz's invention of the ophthalmoscope*. *Ophthalmology*. 1986 Nov; 93(11): 1457-60. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33556-5. PMID: 3543788.
27. Ruia S, Tripathy K. *Fluorescein Angiography*. 2023 Feb 22. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 35015403.
28. Marmor MF, Ravin JG. *Fluorescein angiography: insight and serendipity a half century ago*. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jul; 129(7): 943-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.160. PMID: 21746986.
29. Alvis D. *Happy 50th birthday*. *Ophthalmology*. 2009 Nov; 116(11): 2259. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.09.038. PMID: 19883853.
30. Norton EW. *Doyle memorial lecture, 1981. Fluorescein angiography. Twenty years later*. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962)*. 1981; 101 (Pt 2): 229-33. PMID: 6192565.
31. NOVOTNY HR, ALVIS DL. *A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina*. *Circulation*. 1961 Jul; 24: 82-6. doi: 10.1161/01.cir.24.1.82. PMID: 13729802.