

Auto-experimentación en anestesiología con fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular

Self-experimentation in anaesthesia. Muscle relaxants research.

Fernando Gilsanz Rodríguez

Académico Correspondiente de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España
Catedrático de la Facultad de Medicina de la UAM. fernando.gilsanz@uam.es

An. Real. Acad. Doct. Vol 2, Nº 3, (2017) pp. 312-325.

| RESUMEN | ABSTRACT |
|---|--|
| <p>La auto-experimentación es la investigación clínica en la que el investigador lleva a cabo el experimento en él mismo. En la fascinante historia de la anestesia existen episodios extraordinarios y ejemplares realizados por profesionales que se arriesgaron a ser voluntarios sanos para hacer progresar la ciencia anestesiológica. Revisamos los artículos originales de auto-experimentación con fármacos bloqueantes neuromusculares despolarizantes y no-despolarizantes. Describimos los auto-experimentos de Frederick Prescott, Scott M. Smith, Helen Barnes, Max Sadove, Otto Mayrhofer-Kramel,</p> | <p>Self-experimentation is an aspect of clinical research in which medical researchers have self administered a drug to study its effects. In the history of anaesthesia there are some extraordinary efforts of self-experimentation who may be considered heroes, anaesthesiologist as guinea-pigs. We identified and analyzed documents, instances of self-administration of muscle relaxants, neuromuscular blocking drugs, in anaesthesia, both depolarizing and non depolarizing by Frederick Prescott, Scott M. Smith, Hadove, Otto Mayrhofer-Kramel.</p> |
| <p>Palabras clave: Auto-experimentación. Anestesia. Fármacos bloqueantes neuromusculares.</p> | <p>Keywords: Self-administration. Anaesthesia. Neuromuscular drugs.</p> |

INTRODUCCIÓN

La fascinante historia de la anestesia y la lucha contra el dolor, tienen episodios extraordinarios y ejemplares realizados por profesionales heroicos que se arriesgaron a ser animales de experimentación o voluntarios sanos para hacer progresar la ciencia, dar respuestas a los interrogantes científicos de la época y observar los efectos de nuevos fármacos o técnicas anestésicas por primera vez en el ser humano. (1)(2).

La auto-experimentación es la investigación clínica, en la que el investigador lleva a cabo el experimento en él mismo. A menudo, esto implica que el investigador (diseño del protocolo, análisis de los resultados) y el paciente son los mismos. El auto experimento está bien documentado en la historia de la medicina. Alguno de los auto-experimentos han sido sumamente importantes y valiosos y han permitido avanzar la ciencia. En la especialidad de la Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor hemos encontrado artículos originales y reseñas históricas dignas de estudio y mención. Los libros de Historia de la Anestesia no describen o solamente mencionan de manera escueta estas investigaciones. En total se tienen referencias, desde 1800 a 1999, de ciento una investigaciones relacionadas con la anestesia, con auto- experimentación. Por supuesto, no todas ellas realizadas por especialistas en anestesia. Las de fechas previas a ser reconocida la anestesia como especialidad las efectuaron otros profesionales médicos o dentistas. Asimismo, hemos incluido aquellas en las cuales el sujeto de la investigación, paciente y métodos, era un anesthesiologo. (3)(4).

La auto-experimentación en la medicina científico-técnica ha sido en ocasiones peligrosa. Varios investigadores se pusieron en contacto con materiales patógenos. A la hora de enjuiciar estos auto experimentos hay que tener en cuenta la fecha en que se realizaron, el contexto y el conocimiento médico de la época. El altruismo, el honor, la arrogancia, el nacionalismo, los costes económicos, la burocracia, la idiotez, la heroicidad, etc., son algunos de los condicionantes a tener en cuenta en su valoración. Pero, desde mi punto de vista la inmensa mayoría merece nuestro reconocimiento y admiración. (5)(6)(7)(8)(9).

Se ha definido la auto-experimentación como la experimentación médica en la que el investigador es también sujeto de la investigación. Suele llevarse a cabo en casos de riesgo elevado por parte de científicos imprudentes, pero muy convencidos de su posible éxito. Está desaconsejada, y no suele ser aprobada por los comités de ética que examinan el protocolo del experimento. Creemos que esto no es así. Hemos encontrado ensayos clínicos en voluntarios sanos, anesthesiologos, que han sido aprobados por comités de ensayos clínicos de universidades de gran prestigio. (10)(11).

Altman ha identificado las siguientes motivaciones para la realización de los auto-experimentos (12):

- Conveniencia: La fácil disponibilidad del sujeto, la simplicidad de la supervisión del mismo y la no necesidad de consentimiento.
- Confiabilidad: La seguridad que el experimento se realiza con minuciosidad, porque el investigador conoce todo lo realizado en el mismo.
- Curiosidad: La necesidad de conocer más detalles de los que se saben y que llaman la atención del investigador.
- Control: El investigador conoce los efectos del fármaco o de la técnica de primera mano.
- Preparación anticipada: En el caso de que acaeciese algún efecto secundario en sí mismo, el investigador está preparado para su diagnóstico y tratamiento.
- Interés personal: Al estar estudiando ese tema.
- Legales: En particular en científicos no médicos, que desean así evitar las sanciones legales por experimentar en sujetos humanos.
- Suicidio: Hay evidencias de que algún investigador ha utilizado la auto-experimentación como vía de suicidio al mismo tiempo que hacer un bien a la humanidad. Sería el caso de Iliá Metchnikoff (1845-1916).

Alguno de los auto investigadores han fallecido en el curso de sus investigaciones: John Hunter (1728-1793) estudiando la gonorrea; Jesse William Lazear (1866-1900) y la fiebre amarilla; Daniel Alcides Carrión (1857-1885) y la fiebre de La Oroya que demostró cómo se transmitía la Bartonella ; Clara Maas (1876-1901) que se expuso voluntariamente a ser picada por mosquitos , que habían provocado previamente casos de fiebre amarilla, son quizás los fallecimientos más conocidos, pero hay hasta ocho fallecimientos de investigadores relacionados con sus auto experimentos. (1)(3)(4)

Asimismo, se han contabilizado trece Premios Nobel que habían realizado auto experimentos. Aunque, en ocasiones la concesión del Nobel no está relacionada con la auto experimentación. Sir William Ramsey (1852-1916) químico británico galardonado con el Premio Nobel en 1904, por sus descubrimientos sobre los gases inertes, inhaló helio, gas que aisló en 1895. También, existen referencias de ciento cuarenta auto-experimentos en el estudio de las enfermedades infecciosas, y ciento uno de fisiología. (4).

En la auto-experimentación, según Ocampo, subyace un principio de beneficencia colectivo que sólo es posible materializarse desde un respeto al ejercicio de la autonomía de quienes participan en ellas, en términos de super-erogación. (10).

Los actos super-erogatorios son optativos porque superan a todo lo que pudiera esperarse en el contexto de una moral común, y se ejecutan de una manera intencionada específicamente para beneficiar a otros. (10). En este apartado clasificamos los auto-experimentos de Edgar Alexander Pask durante la Segunda Guerra Mundial.

El Código de Núremberg (1947) permite al investigador la práctica de la auto-experimentación: “No debe realizarse experimento alguno cuando hay una razón *a priori* para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable: excepto, quizá, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de la investigación”. (10)(12).

Ninguna de las numerosas normativas que se han formulado sobre investigación médica en seres humanos, posteriores al Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki (1964) de la Asociación Médica Mundial -en ninguna de sus versiones y actualizaciones - Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004), Seúl (2006), Fortaleza (2013) , contemplan que los investigadores experimenten en sí mismos y mucho menos, formulan una normativa *ex profeso*.(10). Los últimos auto-experimentos que expondremos han sido aprobados por los comités de ética de sus instituciones.

En este trabajo vamos a estudiar, la auto-experimentación con los fármacos que actúan en la unión neuromuscular, los relajantes neuromusculares.

AUTO-EXPERIMENTACIÓN CON FÁRMACOS QUE ACTUAN EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR. RELAJANTES MUSCULARES. PERIODO DE ESTUDIO 1943-1964

La historia de los fármacos que actúan en la placa motora, unión neuromuscular, los bloqueantes o relajantes neuromusculares, es otra parcela en la que podemos estudiar publicaciones científicas en las cuales el investigador es el sujeto en el que se ensaya el nuevo fármaco.

La introducción en la práctica clínica habitual, anestesia quirúrgica, de los fármacos derivados del curare es otro ejemplo de impresionantes auto experimentos, realizados independientemente en el Reino Unido y en los Estados Unidos de Norteamérica.

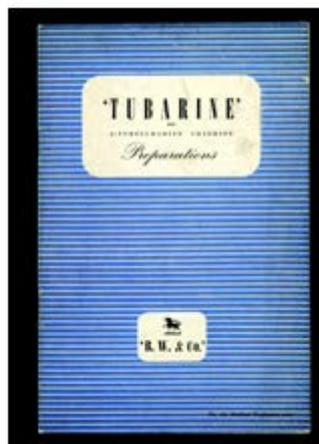
Los científicos de la empresa farmacéutica “*Burroughs Wellcome*” prepararon d-tubocararina en estado puro, que recibió el nombre comercial de

“Tubarina”. La farmacéutica británica había investigado el fármaco en animales de laboratorio y estaba convencida de su eficacia y seguridad en humanos.

El Doctor Frederick Prescott, médico y doctor en química, era el Jefe de Investigación Clínica de “Burroughs Wellcome”, a la sazón en 1944. Creía que no se debía realizar estudios en humanos con “Tubarina” en las intervenciones quirúrgicas, pues aducía que podría haber interacciones con otros fármacos y ello dificultaría la determinación de la dosificación adecuada del curare purificado.

Al programar la investigación en humanos dudó que alguno de sus colaboradores voluntariamente aceptase participar. Asimismo, descartó utilizar estudiantes o voluntarios sanos pagados, pues este fármaco no gozaba de una buena reputación. Al final decidió ser el paciente del ensayo. “*Insensato quizá, consentí en ser el cobaya humano*”, afirmó Prescott. Esta farmacéutica británica, a diferencia de otras empresas, no disuadía a sus empleados de experimentar en sí mismos. Así, Prescott, con anterioridad, se había inyectado morfina y metanfetamina en un auto-experimento, realizado en su domicilio. Estaba interesado en estudiar si la combinación de estos dos fármacos ayudaba a mantener la presión arterial durante la cirugía. Cuando la tensión arterial de Prescott se elevó bruscamente a 250 mm Hg y sufrió lo que el calificó como una “*espantosa reacción maníaca*”, sus colegas médicos lo ingresaron en un hospital. Afortunadamente, la crisis hipertensiva cedió espontáneamente. A los pocos días se reincorporó a su trabajo cotidiano.

Frederick Prescott. Director Investigación Clínica Burroughs Wellcome



Para la realización de este nuevo experimento, redactaron un material y método bien protocolizado y con una adecuada base científica. El objetivo era comprobar la fiabilidad del fármaco. La auto-experimentación se efectuó en un quirófano del Hospital Westminster de Londres. El anestesiólogo responsable era

el Doctor Geoffrey Stephan William Organe (1908-1985) uno de los profesionales con mayor prestigio en aquella época y posteriormente Sir Geoffrey Organe. Asimismo, colaboro en la investigación Edgar Stanley Rowbotham (1890-1979) del Hospital Westminster de Londres

Monitorizaron la presión arterial de forma incruenta, la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardiaca de manera continua en una hoja de papel montada en un tambor rotatorio. Se disponía de oxígeno, material de reanimación: mascarilla facial, tubos endotraqueales, laringoscopio, etc. Además, de la presencia continua de anesthesiólogos, Organe y Rowbotham, capacitados y competentes para resolver posibles acontecimientos adversos e inesperados. La dosificación del fármaco se realizaría con dosis de curare progresivamente mayores en cuatro etapas y Prescott informaría de sus efectos en su persona.

La primera dosis d-tubocurarina era de 10 mg. Dosis insuficiente para una parálisis completa. El efecto en Prescott fue: *“Hizo que me sintiese muy débil. Podía mover los brazos y las piernas, pero tenía los músculos faciales y los del cuello paralizados. No podía hablar bien. Sólo alcanzaba a modular palabras sueltas. Veía doble porque los músculos de los ojos estaban débiles. A los quince minutos, la fuerza muscular empezó a retornar en sentido inverso al de la paralización”*.

La segunda dosis de d-tubocurarina administrada, una semana después del experimento anterior, era de 20 mg. Los efectos observados fueron: *“En menos de un minuto ví todo doble. Estaba débil. Al cabo de dos minutos, los músculos de la cara y el cuello se me paralizaron. No podía hablar. A continuación no podía mover las extremidades superiores e inferiores. Con todo ello, aun podía respirar, aunque con dificultad. Aun podía toser y tragar”*. Como en el experimento previo, a los quince minutos la parálisis había desaparecido. Los músculos recuperaron su fuerza en sentido inverso al de la paralización. Refería la experiencia como extraordinaria, pero en modo alguno como para asustarse.

A la semana del segundo experimento, se realizó el tercero, administrando una dosis de d-tubocurarina de 30 mg. Prescott a los dos minutos tenía la musculatura de la cara, cuello y extremidades completamente paralizadas. No podía hablar ni abrir los ojos. A los tres minutos, presento parálisis de los músculos de la respiración. La monitorización registraba una frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto, poco profunda, no tenía cianosis (se le había administrado oxígeno). Prescott no podía comunicarse con sus colegas, que estaban observando las gráficas registradas en el tambor rotatorio. Como no presentaba cianosis, no diagnosticaron adecuadamente el incidente crítico. El protocolo tenía un fallo metodológico, no diseñaron un método de comunicación entre el sujeto objeto de la investigación y el investigador. Prescott a “posteriori” informó: *“No me ponía cianótico, pero tenía la sensación de estar ahogándome”*. La

monitorización de la respiración se superficializó, las respiraciones alcanzaron a ser 50 por minuto. Se acumuló dióxido de carbono. Tenía la laringe, la faringe y la boca llena de secreciones. Empezaba a perder el conocimiento. Prescott puntualizó: *“Sentía que me ahogaba en mi propia saliva, porque, por entonces, no podía ni tragar ni toser”*. Los anesthesiólogos practicaron las maniobras básicas de reanimación respiratoria, ventilación, oxigenación con mascarilla facial y balón de auto insuflación. A pesar de estas maniobras, seguía con la sensación de ahogo y no podía hacer nada al respecto, era incapaz de mover una extremidad, ni siquiera un dedo. Llegó a sentir pánico. En ese momento, la frecuencia cardiaca y la presión arterial se elevaron. Una vez que el Profesor Organe había registrado todos los datos administró a Prescott un fármaco anticolinesterásico, neostigmina, para revertir los efectos de la d-tubocurarina. Pero la dosis era insuficiente, y los anesthesiólogos continuaron con las maniobras de reanimación respiratoria, asistiendo la respiración durante otros siete minutos, al cabo de los cuales, los músculos respiratorios se recuperaron. Transcurrió casi media hora, hasta que Prescott pudiera hablar correctamente. Al cabo de otros cuarenta minutos, empezó a recuperar la fuerza muscular y transcurridos tres cuartos de hora ya estaba en condiciones de caminar, aunque con un paso un tanto vacilante, como si estuviese borracho. Unas dos horas después del inicio del experimento, era dado de alta a su domicilio. Aun así, siguió viendo doble hasta aproximadamente cuatro horas después de la administración intravenosa de la d-tubocurarina. Durante el resto del día tuvo una sensación de opresión en el tórax.

El cuarto auto experimento tenía por objetivo comparar si la duración del efecto del bloqueante neuromuscular administrado por vía intramuscular era igual al de la vía intravenosa. La dosis a administrar era la mitad de la dosis del tercer experimento, tanto por vía intravenosa como intramuscular. Para ello, debido a los efectos observados en el tercer experimento se decidió realizarlo a las seis semanas. Los resultados del mismo, fueron una duración de veinticinco minutos por vía intravenosa y de cuarenta y cinco minutos por vía intramuscular. Los investigadores recomendaron administrar en la cirugía la primera dosis por vía intravenosa, en caso de una intervención quirúrgica de más larga duración (más de cuarenta y cinco minutos) reforzarían la parálisis neuromuscular con dosis complementarias del bloqueante neuromuscular por vía intramuscular.

El objetivo de estos experimentos era comprobar la fiabilidad del fármaco en el ser humano y si tenía efectos analgésicos. En este sentido, Prescott señaló: *“Tenía tiras de esparadrapo adheridas al tórax y extremidades. Cuando me las arrancaron, me ocasionaron un dolor considerable”*. (13).

El auto-experimento de Prescott había validado su hipótesis. Se había correlacionado las dosis del bloqueante neuromuscular con el grado de parálisis en el ser humano. Quedaba objetivado que con dosis controladas el fármaco era seguro. El fármaco se podía comercializar en el Reino Unido.

Aproximadamente por las mismas fechas hemos encontrado la referencia bibliográfica de Helen Barnes.

Helen Barnes, anesthesióloga del “*Emergency Medical Service*” de Londres, publicó en la prestigiosa revista “*The Lancet*”, en 1943, que teniendo en cuenta los efectos del “Intocostrin” (curare) disminuyendo la gravedad de las convulsiones en los tratamientos psiquiátricos con pentylenetetrazole (Metrazol), desarrolló la hipótesis de que este relajante neuromuscular podría relajar la musculatura de la laringe y facilitar la intubación de la tráquea. Para confirmar su hipótesis y cuantificar su eficacia solicitó a otros anesthesiólogos que la administraran por vía intravenosa 4 mg de Incostrin. Al igual que Helen Goodell sería otra mujer en la historia de la auto-experimentación en anesthesiología.

Tras finalizar el experimento escribió: “*My sensations were dramatic. I feel that I experienced the sufferings of a patient with myasthenia gravis. At once my vision became blurred and I almost “blacked out”; then came diplopia which persisted for two hours, except when a great effort to concentrate was made. Ptosis was also very oppressive, and was accompanied by extreme prostration, fatigue, a sense of impending death, and a transient sensation of constriction in the throat*”.

Percibió como sus compañeros anesthesiólogos habían podido con la ayuda de un laringoscopio observar sus cuerdas vocales con gran facilidad, aunque permanecía totalmente consciente durante la realización de esta técnica. En sus conclusiones, recomendaba el uso de este bloqueante neuromuscular, Intocostrin, para visualizar la laringe. Asimismo, publicó que había realizado intubaciones endotraqueales con éxito en cinco pacientes. (14).

Al otro lado del Océano Atlántico, en Estados Unidos de Norteamérica, en concreto en Salt Lake City (Utah), se realizaron investigaciones similares y en las mismas fechas a las del Reino Unido.

Scott M. Smith, fue un médico graduado en la Universidad de Louisville, que finalizó su formación en anesthesiología en 1943, Jefe del Servicio de Anestesia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, conocedor de los artículos originales de Griffith y Johnson sobre la relajación neuromuscular. Smith adquirió el preparado comercial de curare en EEUU (Secostrin) y lo administró con cautela y furtivamente, pues los profesionales no están convencidos de su inocuidad, y eran reacios a su uso. En una ocasión un enfermo refirió recordar algunos episodios de la cirugía.

La discusión en esa época respecto a los efectos del curare en el sistema nervioso central era: si es capaz de originar inconsciencia y amnesia, eliminar la actividad eléctrica de las neuronas cerebrales, sus efectos sobre el cerebro y si podría suprimir el dolor o tenía algún efecto analgésico.

Smith desconocía los resultados de los experimentos de Prescott, pues no se habían publicado todavía. Por lo tanto decidió realizar una investigación similar. En una entrevista realizada treinta años después del experimento, decía: *“No pensé en utilizar a ninguna otra persona. No se me ocurrió, pero aunque se me hubiera ocurrido, dudo que hubiera convencido a alguien para que participara”*.

El Profesor Louis Goodman, farmacólogo, a la sazón Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, con posterioridad autor, junto con el Profesor Alfred Gilman, del famoso *“The Pharmacological Basis of Therapeutics”*, considerado por muchas generaciones de médicos la *“Biblia”* de la farmacología, decidió llevar a cabo, con Smith, un protocolo de investigación para estudiar en profundidad el curare.

Se programó el experimento para el día 10 de Enero de 1946, un martes por la tarde. A Smith, que entonces tenía treinta y cuatro años de edad, se la administraría por vía intravenosa una dosis total de quinientas unidades de curare, a intervalos durante toda la tarde. Los investigadores idearon un sistema de señales para que Smith se pudiera comunicar con ellos, y reflejar lo que sentía. Al perder el habla, movería los dedos. Cuando perdiese el control de los músculos, movería los parpados y así sucesivamente hasta que no pudiera contraer ni un solo músculo de su cuerpo. Se monitorizaría, la frecuencia cardiaca y respiratoria, la tensión arterial y otras constantes fisiológicas, entre ellas el electroencefalograma.

La secuencia del experimento fue:

-Administración de 200 unidades de curare lentamente durante quince minutos.

-A los siete minutos Smith solicitó oxígeno. Reseñó: *“Apenas podía cerrar la boca. Ya no podía hablar, pero si oír con claridad, asentir con la cabeza y mover las manos un poco”*. Los anesthesiólogos presentes asistieron su respiración, al ser ésta muy superficial.

- A los once minutos la parálisis se propagaba con rapidez. Tres minutos después ya no podía mover la cabeza, pero si fruncir un poco la frente. Uno de los anesthesiólogos le levantó los parpados, Smith podía ver con claridad.

-A los quince minutos, del inicio del experimento, cuando había recibido la totalidad de las primeras doscientas unidades, Smith podía comprender las preguntas que le hacían y responder adecuadamente mediante señales. Podía mover un poco los pies y las manos. Dos minutos después los investigadores comprobaron su apreciación al tacto con alfileres. Alfileres que sentía y en ocasiones con dolor intenso. Smith acababa de descubrir, lo que Prescott ya sabía, el curare no tiene efecto analgésico, no alivia el dolor. En ese instante se le inyectaron otras 200 unidades de curare.

-A los veinte minutos, no podía respirar. Los anesthesiólogos le intubaron y ventilaron. No tenía cianosis, recibía oxígeno. Se volvió a comprobar las percepciones táctiles superficiales y profundas con punciones con un alfiler. Las comprobaciones resultaron dolorosas, aunque no podía moverse, ni expresar dolor.

- Para finalizar, le administraron las últimas cien unidades de curare. Antes de ello, el único movimiento perceptible era un ligero movimiento de la cara interna del parpado. Treinta minutos después del inicio del experimento, Smith yacía absolutamente inmóvil, incapaz del mínimo movimiento en respuesta a cualquier pregunta.

- A los seis minutos, cuarenta desde la dosis inicial, se le administró neostigmina. A los dos minutos la parálisis remitía, Smith no podía abrir los ojos, pero si fruncir la frente. Paulatinamente fue recuperando la función de sus músculos. El habla, mal articulada al principio, se hizo más inteligible. Todavía precisaba de la ventilación artificial. Podía abrir los ojos pero prefería tenerlos cerrados. En ese instante, los anesthesiólogos le volvieron a administrar una nueva dosis de neostigmina. Dos horas y nueve minutos después de la inyección de la primera dosis de neostigmina, Smith levantó la cabeza. En total le administraron seis dosis de anticolinesterásico. Media hora más tarde, podía incorporarse, con ayuda, en el borde de la cama, aunque estaba mareado. Dicto un informe de sus sensaciones: *“Un poco mareado y bastante alucinado, me costaba enfocar la visión. Notaba debilidad de la musculatura mandibular. Me costaba hablar. Se me hacía difícil tragar y mantener los ojos abiertos. No tenía ninguna sensación desagradable, pero sentía las piernas débiles...”*. A los quince minutos de reseñar su percepción de los efectos del curare, comenzó a sentir desasosiego, náuseas y vómitos, que le obligaron a mantener reposo en cama. A los diez minutos, las náuseas habían cesado y era capaz de caminar sin ayuda. Aunque tenía sensación de pesadez y debilidad en las piernas, que le duró varias horas.

Por la noche, cuando narró a su mujer todo lo referente al auto experimento la reacción de ella fue desolación. *“Pensó que yo estaba mal de la cabeza. Me provocaba diciéndome: Supongo que buscas publicidad. En su opinión, yo había sido desleal al no haber hablado primero con ella. El mensaje era claro: de repetirlo otra vez, podía darme por irremisiblemente condenado”*.

Las conclusiones de la investigación clínica eran evidentes. Durante una intervención quirúrgica hay que administrar fármacos anestésicos, para evitar el dolor, y abolir la consciencia. Los resultados de los estudios de Prescott y Smith eran similares, idénticos e importantes. El curare revolucionó la práctica de la anestesia, facilitando la accesibilidad quirúrgica anatómica a los cirujanos. (15) (16).

la Universidad de Illinois, Facultad de Medicina, Chicago. Los anesthesiólogos que participaron de manera voluntaria en la investigación fueron Max Sadove, W MacFarlane, RJ Cazort y JT Nelson. Midieron: la potencia, la duración de acción, los efectos en la capacidad vital, el análisis de las curvas dosis-respuesta, los fármacos antagonistas, y la D-Tubocurarina, Dimetil-D-Tubocurarina y el Bromuro de Trimetilamonio. También evaluaron el Flaxedil. (17) (18) (19) (20).

La succinilcolina, suxametonio, relajante neuromuscular despolarizante, fue utilizada en 1951 en la práctica anestésica por von Dardel en Estocolmo y por Otto Mayrhofer-Krammel en Viena. El Profesor Mayrhofer, nacido en 1920, Catedrático de Anestesia en Viena, maestro de la moderna anestesia científica en Austria, publicó en el "*British Medical Journal*" los resultados de su auto-experimento. Se inyectó, en una primera investigación, una dosis de succinilcolina por vía intravenosa, rápidamente en dos segundos, de 0,125 a 0,375 mg/kg de peso. En la segunda serie de experimentos, la succinilcolina fue administrada, lentamente, a una dosis de 0,25 mg/kg y 0,5 mg/kg de peso. Por último, para mantener una relajación neuromuscular continua investigo los efectos de una dilución de succinilcolina en suero fisiológico, 2 mg/ml, administrados en infusión continua. (21).

Otto K. Mayrhofer (1920-)



En 1952, RI Bodman en la Universidad de Bristol, Reino Unido, reseña la participación de anesthesiólogos en el apartado de pacientes y métodos en ensayos clínicos sobre relajantes neuromusculares en personas conscientes. (22).

Más recientemente, en 1964 anesthesiólogos del Departamento de Anestesia de Cardiff, "*Welsh National School of Medicine*", Gales, participaron como voluntarios en el estudio de un nuevo relajante neuromuscular el M&B 9105A, un esteroide amonio bis-cuaternario. Se investigó en ocho anesthesiólogos, de ese

servicio de anestesia, conscientes. Se registró la contracción de los músculos del dedo pulgar a un estímulo del nervio mediano bajo los efectos del fármaco. Este nuevo relajante era 3,5 a 4,5 veces más potente que la gallamina. Tenía un inicio de acción más precoz que la gallamina, pero menor que la succinilcolina. No pudieron llegar a ninguna conclusión respecto a la duración de acción del M&B 9105A. (23).

AUTO-EXPERIMENTACIÓN. RELAJANTES NEUROMUSCULARES E INDICE BIESPECTRAL SIGLO XXI

Un auto-experimento publicado recientemente, en el año 2003, tiene por objetivo el estudio del efecto de los fármacos bloqueantes neuromusculares en el índice biespectral (BIS). Fue realizado en los Departamentos de Anestesiología y Neurocirugía de la Universidad Friedrich-Alexander en Erlangen-Nuremberg y el de Anestesiología de Frankwaldklinik, Kronach ambos en Alemania. Los anesthesiólogos M. Messner, U. Beese, y K. Tschaikowsky participaron voluntariamente en la investigación clínica, después de ser aprobado el protocolo por el comité ético del hospital. Ellos son tres de los cinco firmantes del artículo original. En el apartado de métodos del artículo se afirma que no existió ningún tipo de coacción o presión para participar voluntariamente en el estudio. La investigación tiene por objetivo dilucidar si el BIS mide la hipnosis y si la actividad espontánea electromiográfica del musculo facial es un artefacto que origina aumentos falsos del BIS o es un componente del algoritmo del mismo. Los anesthesiólogos se monitorizaron, además de la monitorización básica, el electromiograma con seis electrodos de aguja en los músculos frontal, nasal y orbicular y el índice biespectral. Después de un registro de ambos monitores durante cinco minutos y con una oxigenación adecuada se administraron 2 mg de alcuronio y con posterioridad, a los dos minutos, 1,5 mg/kg de peso de succinilcolina. Este mismo protocolo se repitió con 1 mg/kg de peso de succinilcolina y también sin registro del electromiograma. Los voluntarios estaban conscientes y ventilados con una mascarilla facial. Los valores del BIS descendieron con la relajación neuromuscular y volvieron a los valores basales cuando reapareció la actividad del electromiograma. La conclusión del estudio señala que en los pacientes paralizados la monitorización del BIS puede que no sea fiable. (24). En este mismo sentido, otro grupo investigador liderado por P.J. Schuller en voluntarios no pagados del Departamento de Anestesia de Cairns, Australia, realizó un protocolo similar con bromuro de rocuronio y succinilcolina. Las conclusiones sugieren que el monitor BIS precisa de la actividad muscular además del electroencefalograma para prevenir el despertar intra-operatorio. (25).

A lo largo de este artículo hemos comprobado como los anestesiólogos en múltiples ocasiones fueron los primeros seres humanos en investigar los efectos y la seguridad de los fármacos y de las técnicas anestésicas. La confianza en sus conocimientos, su compromiso con los enfermos y sus valores éticos han permitido hacer posible el progreso de la ciencia anestesiológica

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Altman LK. Who goes first? The story of self-experimentation in medicine. New York: Random House; 1987.
- 2- Altman LK. ¿Quién va primero? Historia de la autoexperimentación en medicina. Editorial Labor S.A. Barcelona 1990. (Traducción al español)
- 3- Fiks AP. Self-experimenters: sources for study. Westport (CT): Praeger Publishers; 2003.
- 4- Weisse AB. Self-experimentation and its role in medical research. *Tex Heart Inst J.* 2012; 39(1):51-4.
- 5- Martinelli PT, Czelusta A, Peterson SR. Self-experimentation in medicine: heroes or fools? Part I: Pathogens. *Clin Dermatol.* 2008; 26:570-3.
- 6- Martinelli PT, Czelusta A, Peterson SR. Self-experimentation in medicine: heroes or fools? Part II: Anesthesia, surgery, therapeutics, vaccinations, and vitamin C. *Clin Dermatol.* 2008;26: 657-661.
- 7- Kerridge I. Altruism or reckless curiosity? A brief history of self experimentation in medicine. *Intern Med J* 2003; 33:203-7.
- 8- Burchell HB. The investigator as volunteer subject. *Mayo Clin Proc.* 1982; 57 (suppl); 28-33.
- 9- van Everdingen JJE, Cohen AF. Self-experimentation by doctors. *Lancet* 1990; 336:1448.
- 10- Ocampo Martínez J. Bioética y autoexperimentación. *An Med (Mex).*2009; 53(·):176-184.
- 11- Editorial. The doctor as the guinea-pig. *Med J Aust.* 1962; 2(2):65-66.
- 12- Altman LK. Self-experimentation: An unappreciated tradition in medical science. *New Engl J Med.* 1972; 286(7):346-352.
- 13- Prescott F, Organe G, Rowbotham S. Tubocurarine as an adjunct to anaesthesia. Report on 180 cases. *Lancet* 1946;2:80-4.

- 14- Barnes H. Use of curare for direct oral intubation. *Lancet*. 1943; i: 478.
- 15- Smith SM, Brown HO, Toman JEP, Goodman LS. The lack of cerebral effects of d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1947;8(1):1-14.
- 16- McIntyre AR. Curare. Its History, Nature, and Clinical Use. The University of Chicago Press. Chicago. 1947.
- 17- Unna KR, Pelikan EW, MacFarlane DW, Cazort RJ, Sadove MS, Nelson JT, Druker AP. Evaluation of curarizing drugs in man. I. Potency, duration of action, and effects on vital capacity of D-Tubocurarine, Dimethyl-D-Tubocurarine, and Decamethylene-Bis (Trimethylammonium Bromide). *J Pharmacol Exp Ther*. 1950; 98(3):318-329.
- 18- Pelikan EW, Unna KR, MacFarlane DW, Cazort RJ, Sadove MS, Nelson JT. Evaluation of curarizing drugs in man II. Analysis of response curves and effects of repeated administration of D-Tubocurarine, Dimethyl-D-Tubocurarine and Decamethylene-Bis (Trimethylammonium Bromide). *J Pharmacol Exp Ther*. 1950;99(2):215-225.
- 19- MacFarlane DW, Unna KR, Pelikan EW, Cazort RJ, Sadove MS, Nelson JT. Evaluation of curarizing drugs in man III. Antagonism to curarizing effects of D-Tubocurarine and Decamethylene-Bis (Trimethylammonium Bromide). *J Pharmacol Exp Ther*. 1950;99(2):226-233.
- 20- Unna KR, Pelikan EW, MacFarlane DW, Sadove MS. Evaluation of curarizing drugs in man IV. Tri-(Diethylaminoethoxy)-1,2,2-Benzene (Flaxedil). *J Pharmacol Exp Ther*. 1950; 100(2):201-209.
- 21-Mayrhofer O. Self – experiments with succinyl choline chloride. A new ultra short acting muscle relaxant. *Br Med J*. 1952;2: 1332-1334.
- 22- Bodman RI. Some observations on the assaying of muscle relaxant in conscious volunteers. *Anaesthesia*. 1952;9:5-13.
- 23- Mushin WW, Mapleson WW. Relaxant action in man of dypyrandium chloride. *Br J Anaesth* 1964; 36:761-768
- 24-Messner M, Beese U, Romstöck J, Dinkel M, Tschaikowsky K. The Bispectral Index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Anal* 2003;97:488-91.
- 25- Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth*. 2015; 115(suppl 1):i95-i103.