

Ética de la Investigación científica: la fiebre amarilla, la Comisión Reed y el origen del consentimiento informado

Ethics in scientific research: yellow fever, the Reed Commission and the origin of informed consent

Fernando Suárez-Obando¹, Adriana Ordoñez²

Resumen

Durante el siglo XIX las investigaciones en infectología y microbiología, confirmaron la teoría "contagionista" de la enfermedad, descartando la teoría miasmática, fomentando el desarrollo de técnicas para aislar los microorganismos causantes de las infecciones y descubriendo los mecanismos de transmisión de la enfermedad. Ante la dificultad de tener modelos animales para varios grupos de enfermedades, la experimentación en seres humanos se hizo necesaria, incluyendo la autoinoculación de los investigadores.

La historia de las investigaciones sobre la fiebre amarilla en Cuba es una experiencia paradigmática y fundamental de la salud pública y ejemplo del triunfo del planteamiento de la infectología. Sin embargo, las circunstancias subyacentes a los triunfos científicos sobre la peste americana relatan una historia menos conocida, caracterizada

por el sacrificio y el heroísmo, de la cual surgen los fundamentos de la ética en la investigación científica y el origen del moderno consentimiento informado.

Mucho antes del Código de Nuremberg, las investigaciones de Walter Reed y las teorías de Carlos Finlay interactuaron para establecer un hito histórico que derivó en el triunfo de la medicina científica, y en el origen de la documentación y formalización estricta del respeto a la integridad de los voluntarios que participan en la investigación.

Palabras clave: fiebre amarilla, consentimiento informado, historia, ética

Abstract

During the Nineteenth Century, research on infectious diseases and microbiology confirmed the disease's contagionist theory, thus ruling out the miasma theory and

1 Médico genetista y especialista en Bioética; profesor asistente, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

2 Bacterióloga, máster en Genética Humana y en Filosofía de la Ciencia; profesora asociada, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia:

Fernando Suárez-Obando, Carrera 7 N° 40-62, edificio 32, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, código postal 110231, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: 320-8320, extensiones 2787 y 2797; fax: extensión 2794. fernando.suarez@javeriana.edu.co

Recibido: 07/02/2010; Aceptado: 30/07/2010

promoting the development of techniques to isolate the microorganisms that cause infections and the discovery of mechanisms for the disease's transmission. Given the difficulty for having animal models for several disease groups, experimentation with humans, including the researchers' self-inoculation, became necessary. The history of yellow fever research in Cuba is a Public Health's fundamental and paradigmatic experience and an example of the approach to infectious diseases' triumph. However, the circumstances underlying the scientific triumphs in the fight against the American Plague tell a less known story, marked by sacrifice and heroism, which generated the foundations for Scientific Research Ethics and the origin of modern Informed Consent. Long before the Nuremberg Code, Walter Reed's research and Carlos Finlay's theories interacted to establish a milestone that led to the triumph of scientific medicine and to the origin of respect for strict documentation related to the integrity of volunteers involved in research.

Key Words: Yellow Fever. Informed Consent. History. Ethics.

La fiebre amarilla: peste americana

La primera descripción documentada de la fiebre amarilla data de 1648, cuando el padre Diego López de Cogolludo¹ la detalló en su libro *Historia de Yucatán*; la peste americana, como la denominó el cronista español, azotó en la época todas las villas, desde Campeche hasta Mérida, afectando tanto a los colonos europeos como a los indígenas. Cogolludo describió la sintomatología de manera inequívoca:

"las víctimas de la peste sufrían de severos dolores en la cabeza y en todos los huesos, tan intensos que el dolor parecía dislocarlos como en una prensa, la enfermedad se

acompañaba de una fiebre vehemente, los verdaderamente desafortunados vomitaban sangre putrefacta y eran pocos los que sobrevivían, la mayoría moría al quinto día" ⁽¹⁾.

Durante los siguientes doscientos cincuenta años las ciudades costeras norteamericanas y del Caribe sufrieron el azote de la enfermedad. A ésta se le denominó "mal de Siam" cuando se presentó en Martinica, en el año de 1690, luego de que atracara en la isla un barco proveniente de Oriente. Sin embargo, dado que la enfermedad jamás ha sido descrita en Asia, es posible que el origen del mal de Siam fuera Brasil, escala previa de la nave antes de arribar a Martinica. En 1693, Boston fue la primera colonia británica en Norteamérica en ser golpeada por la fiebre amarilla. Se culpó al Almirante Joseph Wheeler de traer la enfermedad luego de su viaje por las indias orientales. Al igual que el mal de Siam, su origen debió ser americano y no asiático, posiblemente originado en escalas previas de la nave de Wheeler en las Antillas. Filadelfia y Charleston fueron afectadas en 1699, y ambas ciudades perdieron entre el 7 y el 10 por ciento de su población ⁽²⁾. La fiebre amarilla azotó repetidamente a Nueva York desde 1702 hasta 1822 ⁽³⁾; la enfermedad dejó su huella mortífera en la más devastadora epidemia de fiebre amarilla que afectara a una ciudad norteamericana: la epidemia de Filadelfia de 1793, en donde fallecieron 5.000 personas, es decir, la décima parte de la población; la mortandad se extendió cuando, en 1797, perecieron en la ciudad 1.500 personas; otras 3.500 fallecieron en 1798 y 1.000 más murieron en 1799 ⁽⁴⁾.

El vómito negro, la denominación española de la enfermedad, se extendía a medida que el comercio progresaba y las ciudades costeras crecían; desde Nueva Orleans hasta Dominica, la peste americana arremetía contra ciudadanos e inmigrantes. El

problema de la fiebre amarilla era de tales dimensiones que, cuando Estados Unidos le declaró la guerra a España en 1898, luego del hundimiento del acorazado Maine, los oficiales estadounidenses temían más a las bajas por fiebre amarilla que a las bajas por el combate. De hecho, alrededor de 400 militares norteamericanos murieron en las acciones militares en Cuba, mientras que más de 2.000 cayeron víctimas de la fiebre amarilla, obligando a la retirada de la mayoría de las tropas de Cuba ⁽⁵⁾. Por lo tanto, encontrar el modo de transmisión de la enfermedad era una prioridad para el gobierno norteamericano.

Giuseppe Sanarelli y Carlos Finlay: propuestas opuestas

Los signos y síntomas de la enfermedad eran bien conocidos, pero las causas de la enfermedad permanecían ocultas. Aunque Humboldt había descrito que la malaria y la fiebre amarilla se originaban en miasmas producidos en condiciones particulares de humedad, temperatura y vegetación ⁽⁶⁾, la teoría miasmática de la enfermedad entraba en decadencia ante el nuevo paradigma etiológico de la enfermedad: G. H. Hansen había descubierto el agente causal de la lepra en 1873 ⁽⁷⁾ y los trabajos de H. H. R. Koch con *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae* y *Mycobacterium tuberculosis*, entre 1876 y 1882, despejaban el camino para que la fiebre amarilla fuese la siguiente enfermedad en donde encontrar a un microorganismo causal ⁽⁸⁾.

Siguiendo la línea "contagionista", el profesor Giuseppe Sanarelli, higienista italiano que estudió en Siena con Golgi y en París con Pasteur ⁽⁹⁾, era el director del Instituto de Higiene Experimental de la Universidad de Montevideo, cuando aisló un bacilo en más de la mitad de las autopsias de un grupo de personas fallecidas por fiebre amarilla ⁽¹⁰⁾. Sanarelli lo denominó *Bacillus icteroides*

y, para probar que era el agente causal de la fiebre amarilla, procedió a inocular cultivos del bacilo inicialmente en animales y luego a cinco personas, obteniendo según él, un modelo animal de la enfermedad y la demostración de que la fiebre amarilla en seres humanos era producida por la acción del microorganismo por él aislado ⁽¹¹⁾. Los resultados de Sanarelli causaron conmoción por dos razones: la imposibilidad de reproducir sus resultados por parte de otros investigadores y el uso de sujetos sanos en la experimentación. Investigadores que trabajaban en la fiebre amarilla localizados en Nueva Orleans, La Habana, Brasil y México, no pudieron encontrar *B. icteroides* ni en pacientes vivos ni en los cadáveres afectados por la enfermedad ⁽¹²⁾. El experimento en humanos de Sanarelli consistió en inocular cultivos del bacilo a cinco personas en el hospital de Montevideo, y llevó a tres sujetos a la muerte.

William Osler, el primer profesor de Medicina de *Johns Hopkins University* y padre de la medicina moderna, calificó el experimento de Sanarelli con estas palabras: "inyectar deliberadamente un veneno de conocida virulencia a un ser humano, sin obtener el permiso del sujeto, no es solo ridículo, es criminal" ⁽¹³⁾. La falta de sustento científico y los cuestionamientos éticos sobre los experimentos de Sanarelli, orientaron la investigación sobre la fiebre amarilla en otra dirección.

El *General Surgeon* del ejército norteamericano, general George M. Sternberg, era uno de los principales críticos de Sanarelli. Sternberg, considerado el padre de la bacteriología estadounidense, deseaba investigar la posibilidad de que existiera un huésped intermediario en la transmisión de la enfermedad ⁽¹⁴⁾, posibilidad que había sido planteada inicialmente por el médico cubano Carlos Finlay.

Finlay, hijo de un médico escocés, había desarrollado un interés especial por la fiebre amarilla y durante gran parte de su carrera había atribuido la causa de la enfermedad a la alcalinidad del aire, idea que giraba en torno a reminiscencias miasmáticas de la medicina humboldtiana. Sin embargo, en 1881, Finlay planteaba una posibilidad radicalmente diferente. Durante la Conferencia Sanitaria Internacional que se celebró en Washington, D.C., Finlay expuso sobre las posibles causas de la fiebre amarilla, sin mencionar el papel de los mosquitos, pero proponiendo: "la presencia de un agente causal cuya existencia sea independiente de la enfermedad y del enfermo" ⁽¹⁵⁾.

A mediados de 1881, Finlay comenzó una serie de experimentos para probar sus teorías. Mantenía mosquitos en cautiverio, permitiendo que se alimentaran de la sangre de enfermos con fiebre amarilla, en los estadios más tempranos de la enfermedad; luego exponía a voluntarios sanos a los mosquitos supuestamente infectados. Finlay utilizó inicialmente 20 soldados españoles voluntarios, recién llegados a la isla de Cuba, es decir, sin exposición previa a la enfermedad ni a los mosquitos. Cinco soldados fueron inoculados. De éstos, tres presentaron diversos grados de fiebre amarilla y uno sufrió solamente de fiebre y cefalea. Finlay supuso, de estos tempranos experimentos, que una sola picadura no era suficiente para causar un ataque fatal.

Encontró, entonces, un nuevo grupo de voluntarios, entre los jesuitas españoles recién aclimatados que vivían en la hacienda San José en las afueras de la Habana. Finlay acumuló un total de 104 registros de inoculaciones, pero la mayoría de los sujetos desarrollaron formas frustradas de fiebre amarilla; sólo cuatro sujetos desarrollaron el cuadro completo, con dos casos fatales. Sin embargo, los experimentos de Finlay se-

guían siendo poco conclusivos ⁽¹⁶⁾. El caso 71 de su lista de voluntarios era el padre Gutiérrez Lanza, a quien Finlay relató los detalles del momento de inspiración cuando nació su idea sobre la transmisión de la enfermedad: sucedió mientras Finlay se encontraba junto a su cama rezando el rosario y fue interrumpido por un mosquito. Así concibió la idea que a nadie más se la había ocurrido, y era involucrar a un insecto en el modo de transmisión. Infortunadamente, los primeros experimentos, publicaciones y exposiciones de Finlay sobre la fiebre amarilla sólo le valieron, por parte de sus críticos, el mote de "el hombre mosquito" ⁽¹⁷⁾.

Aunque los resultados de Finlay no eran definitivos, indicaban que la participación de un vector era posible; en agosto de 1881, frente a la Academia de Ciencias de Cuba, Finlay presentó su memorable teoría sobre la transmisión de la fiebre amarilla por el mosquito *Culex* o *Stegomyia fasciatus* (posteriormente, *A. aegypti*) ⁽¹⁸⁾. En ese trabajo, Finlay afirmó que eran necesarias tres condiciones para la propagación de la enfermedad: primero, la existencia de un enfermo de fiebre amarilla, en cuyos capilares el mosquito pudiera clavar sus lancetas e impregnarlas de partículas virulentas en el periodo adecuado de la enfermedad; segundo, la prolongación de la vida del mosquito entre la picadura hecha al enfermo y la picadura hecha a un segundo sujeto al que transmitiría la enfermedad, y, tercero, la coincidencia de que el segundo sujeto fuera una persona propensa a contraer la fiebre amarilla ⁽¹⁹⁾.

A finales del siglo XIX, la fiebre amarilla seguía azotando al Caribe y amenazando a los Estados Unidos, y las conclusiones de Sarrelli y Finlay no habían sido definitivamente confirmadas ni descartadas. En 1879, se estableció la Comisión de La Habana para la fiebre amarilla, con George Sternberg

como secretario y con la participación de médicos cubanos, entre ellos, Carlos Finlay. Esta comisión, según las instrucciones de Sternberg, se centró en encontrar al agente causal en la sangre de los enfermos, analizando extendidos con el microscopio. Aunque la comisión no tuvo éxito, consolidó la fama de Sternberg como experto en la fiebre amarilla, le quitó fuerza al papel de *B. icteroides* y señaló la teoría de Finlay como la más probable ⁽²⁰⁾.

Entre 1898 y 1899, Grassi, Bignami y Ross habían descubierto que el mosquito *Anopheles* transmitía la malaria, por lo tanto, un vector transmisor de la fiebre amarilla era muy factible. Sin embargo, el mismo Sternberg aún no descartaba la posibilidad de que la transmisión de la enfermedad persona a persona se diera a través del contacto directo o a través de fómites en la ropa o sábanas utilizadas por los enfermos. Para 1900 eran un misterio el agente etiológico y el modo de transmisión de la enfermedad; miasmas de Humboldt, fómites de Sternberg y mosquitos de Finlay, debían someterse al poder del experimento y, sin modelos animales, los sujetos de investigación debían ser necesariamente seres humanos.

El experimento

En 1900, Sternberg formó una comisión del ejército para el estudio de la fiebre amarilla (*The Army Yellow Fever Commission*) con el propósito de terminar con la controversia científica y encontrar el modo de transmisión de la enfermedad. La comisión estaba comandada por Walter Reed, antiguo colaborador de Sternberg en las investigaciones pioneras sobre la vacuna de la viruela, por James Carroll asistente de Walter Reed en los laboratorios de patología del *Johns Hopkins Hospital*, por Aristides Agramonte de origen cubano y médico de la *New York University* y por Jesse W. Lazear, experto en malaria, pupilo de William Osler y pionero en las técnicas de tinción de parásitos ⁽²¹⁾.

El 25 de junio de 1900, el equipo de Reed se reunió por primera vez en el campamento Columbia, en Quemados, Cuba, en donde una epidemia de fiebre amarilla había afectado a 50 soldados norteamericanos ⁽¹⁵⁾. Los miembros de la comisión iniciaron su trabajo, evaluando la postura de Sanarelli, realizando la autopsia a 11 pacientes que fallecieron por fiebre amarilla, sin encontrar evidencia de *B. icteroides* en cultivos de sangre, hígado, bazo, riñón, vesícula o intestino delgado.

Descartando a Sanarelli, la comisión inició sus estudios con los mosquitos que el mismo Finlay le proveía al grupo. Siguiendo el mismo procedimiento de Finlay, infectando e incubando los mosquitos, Lazear permitió que nueve voluntarios americanos fueran picados por el mosquito, pero ninguno desarrolló la fiebre.

En agosto de 1900, Carroll aceptó ser el siguiente voluntario. En un experimento dirigido por Lazear, se colocó un mosquito en el brazo de Carroll, para observar los efectos. Carroll desarrolló un episodio de fiebre amarilla que casi lo conduce a la muerte. Un segundo voluntario, el soldado William Dean, también mostró signos de fiebre amarilla. Lazear notó que los mosquitos de Carroll y Dean habían picado a los enfermos antes del tercer día de la enfermedad y habían tenido, al menos, 10 días de incubación, hasta que inocularon a los dos voluntarios. Ese periodo específico de incubación proveía la clave, lo que Finlay había pasado por alto ⁽²²⁾. En septiembre de 1900, Jesse Lazear, en circunstancias aún no claras, desarrolló un fuerte ataque de fiebre amarilla; al respecto, se especula sobre una autoinoculación o una picadura accidental. De cualquier forma, Lazear falleció el 25 de septiembre en el hospital de las barracas del campamento Columbia, siendo el primer mártir oficial de la Comisión Reed ⁽²³⁾.

Aunque Reed estaba desolado con la muerte de Lazear, se sentía obligado a continuar su tarea. Reed se entrevistó con el general Leonard Wood, gobernador general de Cuba, con el fin de solicitar permiso al consulado español para reclutar nuevos voluntarios recién llegados de Europa, que ingresaran a los estudios. Wood accedió y además donó dinero para que los experimentos continuaran. Reed y su equipo establecieron una estación experimental en un campo fuera de La Habana al que bautizaron Campo Lazear, en honor al desaparecido médico ⁽²⁴⁾. La comisión diseñó experimentos para probar el papel de los mosquitos transmisores frente al papel de otras partículas transmisoras. Aunque el planteamiento de Finlay estaba casi comprobado, la propuesta de Sternberg sobre los fómites aún no había sido descartada. Reed hizo construir dos edificios en el Campo Lazear, con puertas y ventanas herméticas, que aseguraran que los mosquitos no entraran ni salieran de los cuartos: un edificio se destinaría para probar la propuesta de los fómites, el otro para probar el planteamiento de los mosquitos.

En esta tercera etapa de los experimentos, se desarrollaron varias experiencias. En un experimento, tres norteamericanos no inmunizados, un asistente de cirugía y dos soldados, entraron en el llamado cuarto infectado, en donde se encontraban cajas con sábanas, almohadas, fundas y manteles humedecidos con abundantes cantidades de vómito negro, orina y materia fecal de pacientes afectados por fiebre amarilla. Los voluntarios permanecieron en el recinto por 20 días, manteniendo contacto directo con la lencería contaminada. En otro experimento de fómites, el soldado James Hildebrand de la infantería de Alabama, permaneció 20 días en el cuarto infectado, durmiendo sobre una toalla humedecida con la sangre de un paciente afectado por fiebre amarilla. La serie de experimentos con los fómites

demostró que la enfermedad no se transmitía de esta manera. Con Sanarelli fuera del juego y habiendo despejado las dudas de Sternberg sobre los fómites, quedaba por demostrar categóricamente el planteamiento de Finlay. Los investigadores Reed, Agramonte y Carroll deseaban demostrar que la fiebre amarilla era una enfermedad de la sangre, y procedieron a experimentar con los mosquitos y con inyecciones con sangre de pacientes con la enfermedad activa.

Teniendo en cuenta la observación de Lazear sobre los periodos de incubación, los mosquitos inocularon a voluntarios que nunca habían tenido fiebre amarilla. El edificio de mosquitos tenía dos cuartos, uno de los cuales tenía mosquitos infectados y el otro estaba libre de los insectos; a cada cuarto ingresaban los voluntarios, siendo el cuarto libre de mosquitos el control negativo del experimento.

El soldado John R. Kissinger, quien fue el primero en ingresar al estudio, desarrolló la enfermedad después de ser picado por varios mosquitos infectados. Warren Janergan, soldado del hospital, salió del cuarto de fómites para ingresar al edificio de mosquitos infectados. Janergan no desarrolló la enfermedad por picadura, sino que la padeció después de haber sido inyectado con la sangre contaminada de un paciente con fiebre amarilla. John Moran, un civil que trabajaba para los militares, desarrolló la enfermedad cuatro días después de haberse recluso en el edificio de mosquitos y de ser picado por 15 *Aedes* infectados.

En total, 18 voluntarios americanos (2 civiles, 15 soldados y un oficial), junto con 18 inmigrantes españoles, participaron como voluntarios en diversos experimentos, ya sea de exposición a mosquitos contaminados o de inyecciones subcutáneas con sangre de pacientes. Como resultado, se obtuvo que

seis españoles desarrollaron la enfermedad después de ser picados por el mosquito y el español Manuel Gutiérrez Morán y el soldado Janergan desarrollaron la enfermedad después de haber recibido la inyección subcutánea. Todos los inmigrantes y voluntarios sobrevivieron a la experiencia.

Para finales de septiembre de 1900, la Comisión Reed había demostrado inequívocamente que el mosquito *Aedes* era el vector de la fiebre amarilla y que existía un intervalo de 12 días entre el momento en que el mosquito se contaminaba y el momento en que transmitía la enfermedad; además, había demostrado que la enfermedad se transmitía por transfusiones sanguíneas (25). Seis meses después de los experimentos del Campo Lazear, Carroll regresó a Cuba para conducir más investigaciones en el Hospital Las Ánimas de La Habana. Reprodujo la fiebre amarilla en voluntarios, a los cuales les había inyectado sangre infectada que había sido pasada previamente por un filtro Berkefeld. El misterio del porqué no había sido posible identificar el agente causal estaba resuelto: el germen era filtrable o ultramicroscópico (26). La teoría del agente filtrable de Carroll condujo al aislamiento del virus y al desarrollo de la vacuna 17D en 1937 (27).

Contrato y consentimiento

Una característica inusual de los experimentos de la Comisión Reed fue la introducción de un documento escrito que delineaba los riesgos involucrados en participar en el estudio y aclaraba que no existía un tratamiento efectivo para tratar la enfermedad. El documento estaba disponible tanto en inglés como en español, y describía cómo el contratante consentía en participar en experimentos conducidos por el Secretario de Guerra de los Estados Unidos y en aceptar los riesgos:

“El abajo firmante comprende perfectamente bien que en caso de desarrollar la fiebre amarilla pone en peligro su vida, pero siendo totalmente imposible evitar la enfermedad durante su estadía en la isla, el voluntario prefiere correr el riesgo de contraer la enfermedad intencionalmente, convencido de que recibirá los cuidados más prolijos y la asistencia médica más esmerada” (28).

En el encabezado del documento, se aseguraba que el voluntario fuera mayor de 25 años y se inscribía el nombre de los padres del sujeto de investigación.

En otra sección del documento se describía el pago de dinero, \$100 en oro estadounidense para un voluntario por dos meses como sujeto de experimentación y \$100 adicionales si el sujeto desarrollaba la enfermedad. El documento explícitamente explicaba el riesgo de muerte y definía que los \$100 adicionales se destinarían a la familia del sujeto, en el evento de su muerte. El registro de los experimentos sugiere que Reed y sus colegas hicieron suficientes esfuerzos para que los voluntarios comprendieran el riesgo a que se estaban sometiendo; de igual forma, el registro experimental sugiere que los voluntarios podían retirarse del estudio cuando consideraran que el riesgo de enfermar o morir durante el experimento fuera muy alto (29).

Aunque el documento es pionero en desarrollar el concepto del consentimiento informado, es un documento más parecido a un contrato. Al final de documento se lee:

“El infrascrito se compromete a no salir de los límites de este Campamento durante el período de los experimentos y perderá todo derecho a los beneficios de este contrato si rompiese este compromiso”.

El documento firmado por el voluntario Antonio Benigno termina así: “Y para su constancia firma ésta por duplicado, en el

Campamento Experimental, cerca de los Quemados, Cuba, el día 26 de noviembre de mil novecientos". Luego, la firma del señor Benigno y la firma de Reed ⁽³⁰⁾.

La razón precisa por la cual Reed instituyó la práctica de estos contratos es materia de especulación. Sternberg conocía de cerca las críticas que había recibido Sanarelli, tanto las provenientes de Osler como las de varios médicos prominentes de los Estados Unidos. Sternberg, Reed, Agramonte y Carroll también estaban al tanto de que el uso de inmigrantes españoles podría convertirse en un asunto político. En el Congreso Médico Panamericano realizado en La Habana en 1901, algunos médicos cubanos criticaron el uso de sujetos humanos en experimentos peligrosos. La crítica hizo eco en la prensa local, que denunció a los médicos americanos por inyectar venenos en inmigrantes desprevénidos y pedía al consulado español iniciar una investigación ⁽¹³⁾. Como medida preventiva, Reed, Carroll y Agramonte contactaron al oficial español en la isla y le mostraron los documentos firmados por los voluntarios; ante esto, Agramonte anotó lo siguiente:

"Siendo el oficial español un hombre inteligente, instó a los investigadores a seguir adelante y a no molestarse por cualquier protesta que los periódicos pudieran hacer" ⁽³¹⁾.

Reed y sus colegas adoptaron los contratos escritos por muchas razones; aunque las declaraciones escritas de los voluntarios servían para compartir la responsabilidad moral por poner vidas en riesgo, los riesgos seguían siendo reales y aunque, a excepción de Lazear, ninguno de los voluntarios de la Comisión Reed murió, el riesgo de padecer una enfermedad grave y potencialmente letal seguía siendo la sombra de los experimentos de la comisión. Cuando Carroll llevó a cabo sus experimentos en el Hospital de las Ánimas, diversos estudios se pusieron en marcha.

Para entonces, la enfermera norteamericana Clara Louise Maass se ofreció como voluntaria en los experimentos dirigidos por Juan Guiteras, en el mismo hospital. Guiteras esperaba en sus experimentos que, al producir la fiebre amarilla en un ambiente controlado, se desarrollaran formas leves de la enfermedad que otorgarían inmunidad de por vida. Infortunadamente, varios voluntarios presentaron formas graves de la enfermedad, entre ellos la enfermera Maass. La muerte de Maass el 24 de agosto de 1901, levantó una fuerte polémica entre el público, lo cual terminó con la experimentación de la fiebre amarilla en humanos ⁽³²⁾.

El legado de Reed

Walter Reed murió en 1902 por complicaciones secundarias a una apendicetomía; su muerte forjó el ingreso del médico, militar e investigador al panteón de los héroes americanos, pero también, representó la pérdida de las aspiraciones norteamericanas de ganar el recién creado premio nobel.

El nombre de Reed se recuerda más por su papel como líder de la Comisión de la Fiebre Amarilla en Cuba; sin embargo, su nombre se debe asociar a varias de las consecuencias importantes de su trabajo. La Comisión Reed complementó científicamente los conceptos de Finlay sobre el papel de *A. aegypti*, dando a los médicos cubanos herramientas específicas de saneamiento que hicieron desaparecer la enfermedad de La Habana en apenas ocho meses. Las mismas medidas se adoptaron en las ciudades americanas y luego permitieron la construcción del canal de Panamá. Cuando William Crawford Gorgas, después de su entrenamiento en Cuba, impuso las medidas de saneamiento para el control de enfermedades por artrópodos en el canal, las mismas medidas que eran efectivas para la fiebre amarilla eran efectivas para la malaria ⁽³³⁾.

A Carlos Finlay se le recuerda cada 3 de diciembre cuando, al conmemorar un año más de su natalicio, se celebra el Día Panamericano del Médico ⁽³⁴⁾; si existiera el Día del Consentimiento Informado, debería celebrarse entonces cada 13 de septiembre, día del nacimiento de Reed. El uso del temprano documento del consentimiento informado diseñado por Reed y sus colaboradores, superaba a predecesores legendarios como Jenner y Pasteur, quienes no dudaron en usar, como sujetos de investigación, a niños huérfanos o en condiciones claras de predisposición o desamparo ^(35,36). Reed definió, mediante documento escrito y firmado, la voluntariedad del sujeto y la comprensión de los riesgos de la experimentación, así como la compensación económica ante eventos adversos fatales; una representación precursora del moderno consentimiento informado, 48 años antes del Código de Nuremberg.

El modo de proceder de Reed tiene varios antecedentes de gran importancia, también originados en el estudio de las enfermedades infecciosas. El primero es la llamada "Primera directriz prusiana sobre investigación" de 1891, en la cual se regulaba la investigación en prisioneros. Esta directriz surgió a raíz de los experimentos que se llevaron cabo sobre la tuberculina y su eventual capacidad protectora contra la tuberculosis. En esta directriz, emitida en enero de 1891, el ministerio prusiano del interior permitía la investigación en prisioneros, sólo si la cárcel tenía enfermería, si el médico investigador pertenecía a la enfermería de la cárcel y conocía de la tuberculina, si el caso de tuberculosis era reciente y si el prisionero consentía con el tratamiento ⁽³⁷⁾. Esta primera directriz fue complementada con la "Segunda directiva prusiana sobre investigación" de 1900, la cual se promulgó luego del escándalo suscitado por los experimentos de Albert Neisser, quien inoculó mediante engaño a varias mujeres con sífilis, con el fin de comprobar la eficacia de la

terapia con suero; la segunda directriz, promulgada esta vez por el ministerio prusiano de religión, educación y asuntos médicos, prohibía cualquier intervención médica con fines diferentes al diagnóstico, tratamiento o inmunización, si el sujeto era menor de edad o incompetente mentalmente, si el sujeto no había consentido voluntariamente con la intervención o no conocía todos los riesgos a que se exponía ⁽³⁸⁾.

Se desconoce si Reed estaba al tanto de los avances alemanes sobre ética de la investigación. Sin embargo, cabe destacar que la voluntariedad de los sujetos era un aspecto primordial en las directivas prusianas, mismo aspecto que fue documentado por la Comisión Reed. Las "Regulaciones sobre nuevas terapias y experimentación en humanos de la República Alemana" promulgadas en 1931, desarrollaron aún más el tema de la regulación y la voluntariedad del sujeto en la investigación pero, a pesar de haber sido incluso adoptadas por el régimen nazi, su cumplimiento nunca estuvo presente en la medicina experimental alemana de la segunda guerra mundial ⁽³⁹⁾.

Entonces, si uno de los principales legados de Reed fue haber sido el precursor del moderno consentimiento informado en la investigación biomédica, ¿por qué es prácticamente desconocido este aporte?

En primer lugar, los experimentos de la Comisión Reed fueron calificados como éticamente problemáticos por Henry R. Beecher, en la década de los 60. Beecher, profesor de Anestesiología de *Harvard University*, había conducido varios experimentos clínicos con opiáceos y analgésicos, y había escrito una serie de artículos en donde cuestionaba la conducción de la investigación médica en los Estados Unidos, mencionando ejemplos específicos de experimentos éticamente problemáticos ⁽⁴⁰⁾.

Los artículos de Beecher le valieron una posición privilegiada en el desarrollo de la ética clínica, de tal modo que sus conceptos han sido considerados de gran relevancia en el campo de la bioética aplicada a la investigación ⁽⁴¹⁾. Cuando Beecher analizó el caso de la experimentación en voluntarios militares, ironizó diciendo que los experimentos de Reed sobre la fiebre amarilla no hubieran sido posibles bajo las regulaciones especiales adoptadas por el ejército norteamericano de 1949 y apuntó que, bajo esas normas, el triunfo de Walter Reed no hubiera sido posible ⁽⁴²⁾. Las normas del ejército incluían, por supuesto, el consentimiento informado. Beecher probablemente no estaba informado de los contratos escritos utilizados por Reed, de tal modo que su crítica encasilló los experimentos del Campo Lazear como experiencias problemáticas para la ética de la investigación.

En segundo lugar, ni Beecher ni casi ningún historiador de la medicina, habían dado relevancia al trabajo de Reed en relación con la ética y al consentimiento. Sólo en 1974, el profesor William Bean, editor e investigador, mencionó por primera vez los documentos de Reed y la fiebre amarilla en la *Fielding H. Garrison Lecture* de 1976, conferencia periódica ofrecida en la *American Association for the History of Medicine* ⁽²⁵⁾.

El señalamiento equívoco de Beecher y el descubrimiento tardío de Bean mantuvieron a la Comisión Reed alejada del debate histórico de la ética en la investigación científica. Cuatro años después de la revelación del estudio de la sífilis de Tuskegee y dos años después de la promulgación del *National Research Act* de los Estados Unidos, Bean invocaba a Reed como un ejemplo de la relación del médico investigador con el sujeto y el paciente. Bean describió el con-

trato de Reed como un documento científico sagrado, que le dio substancia y símbolo al acuerdo escrito, para convertirlo en el consentimiento informado.

El complejo legado de Reed está compuesto por un justificado interés científico, hechos de heroísmo, de mártires y de prohombres de la medicina, y por una genuina preocupación por quienes arriesgaron sus vidas en los experimentos de la fiebre amarilla. Los documentos escritos que Reed empleó para que los sujetos reconocieran el riesgo de su participación en los estudios, ilustran lo que los científicos enfrentan al utilizar personas en los experimentos clínicos. El legado de Reed consiste en que cada investigador debe reconocer el momento en que intervienen aspectos morales, éticos y políticos en el desarrollo de la ciencia médica, aspectos que permanecerán presentes mientras los seres humanos sean parte esencial del proceso experimental.

Bibliografía

1. López de Cogolludo D. Historia de Yucatán. En: Carter HR. Yellow fever: an epidemiological and historical study of its place of origin, p. 148. Citado por: Pierce J, Writer J. Yellow jack: how yellow fever ravaged America and Walter Reed discovered its deadly secrets. Hoboken: Wiley; 2005.
2. Pierce J, Writer J. Yellow jack: how yellow fever ravaged America and Walter Reed discovered its deadly secrets. Hoboken: Wiley; 2005.
3. Hardie J. An account of the yellow fever, which occurred in the city of New York. New York: Samuel Marks; 1822.
4. Forrester W. The great pestilence in Virginia. Philadelphia: J.B. Lippincott & Co.; 1856.
5. Cirillo V. Bullets and Bacilli: The Spanish-American War and military medicine. New Brunswick: Rutgers University Press; 2003.
6. Rupke N. Humboldtian medicine. Medical History. 1996;40: 293-310.
7. Vogelsang T. Gerhard Henrik Armauer Hansen 1841-1912. The discoverer of the leprosy bacillus. His life and his work. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1978;46:257-332.
8. Schwartz M. Dr. Jekyll and Mr. Hyde: a short history of anthrax. Mol Aspects Med. 2009;30:347-55.

9. Rolleston JD. Prof. Guiseppe Sanarelli. *Nature*. 1940;146:54-5.
10. Volcy C. Dogma de la bacteriología y otros eventos como puntas de lanza de la virología. *Iatreia*. 2009;22:397-406.
11. Sanarelli G. A lecture on yellow fever. With a description of the *Bacillus Icteroides*: Delivered before the University of Montevideo on June 10th, 1897. *Br Med J*. 1897;2:7-11.
12. Reed W. Recent researches concerning the etiology, propagation and prevention of yellow fever by the United States Army Commission. *Journal of Hygiene*. 1902;2:101-19.
13. Lederer S. Subjected to Science: Human experimentation in America before the Second World War. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1997.
14. Sternberg G. The *Bacillus Icteroides* of Sanarelli. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1897;114:303-23.
15. López J. Contribución de Jesse Lazear a la confirmación de la teoría finlaista. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2006;32: 183-8.
16. Adams J. Insect potpourri: adventures in entomology. Gainesville: The Sandhill Crane Press; 1992.
17. OPS. El álbum de familia de la OPS: 100 años de salud pública. *Perspectivas de Salud*. 2002;7: 8-15.
18. Finlay C. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. En: Finlay CJ. Obras completas. La Habana: Academia de Ciencias de Cuba / Museo Histórico de las Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay"; 1965. p. 247-61.
19. Gómez-Dantés O. Clásicos en Salud Pública. *Salud Pública Méx*. 1992;34:471-3.
20. Sternberg G. The transmission of yellow fever by mosquitoes. *Popular Science Monthly*. 1901;49:225-41.
21. Caldwell M. The American plague: The untold story of yellow fever, the epidemic that shaped our history. New York: Berkley Books; 2007.
22. Reed W, Carroll J, Agramonte A, Lazear J. The etiology of yellow fever-a preliminary note. *Public Health Pap Rep*. 1900;26:37-53.
23. Osler W, Paton S, Thayer W. Jesse William Lazear Memorial. *Science*. 1901;14:225.
24. Del Regato J. Jesse William Lazear: The successful experimental transmission of yellow fever by the mosquito. *Med Herit*. 1986;2:443-52.
25. Bean W. The Fielding H. Garrison lecture: Walter Reed and the ordeal of human experiments. *Bull Hist Med*. 1977;57: 75-92.
26. Baxby D. Walter Reed and yellow fever Reed W. *J Hyg*. 1902;2:101-19. *Epidemiology and Infection*, 2005;133:57-8.
27. Ahmed N, Gottschalk S. How to design effective vaccines: Lessons from an old success story. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:543-6.
28. University of Virginia Health System. Claude Moore Health Sciences Library. [sede Web]. Charlottesville, The University; actualización: 8 de agosto de 2008. The United States Army Yellow Fever Commission (1900-1901) Informed consent [aproximadamente, 5 pantallas]. Fecha de consulta: 19 de diciembre de 2010. Disponible en: <http://yellowfever.lib.virginia.edu/reed/commission.html#ic>.
29. Rosenbaum J, Sepkowitz K. Infectious disease experimentation involving human volunteers. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 963-71.
30. University of Virginia Health System. Claude Moore Health Sciences Library. [sede Web]. Charlottesville, The University; [actualizado 8 de agosto de 2008; acceso 19 de diciembre de 2010]. The United States Army Yellow Fever Commission (1900-1901) Informed Consent [aproximadamente, 1 pantalla]. Fecha de consulta: 19 de diciembre de 2010. Disponible en: <http://yellowfever.lib.virginia.edu/reed/data/2233dc27895148605d7190b0f59e4ce1.html>.
31. Agramonte A. The inside history of a great medical discovery. 1915. *Mil Med*. 2001;166(Suppl.1):68-78.
32. Kyle R, Shampo M. Clara Louise Maass. *JAMA*. 1980;244:75.
33. Cashman T. William Crawford Gorgas. He set the standard of military preventive medicine. *Hawaii Med J*. 1988;57: 377-80.
34. Llanos G. Carlos Finlay y el Día panamericano del médico. *Colombia Médica*. 2004;35:172.
35. Geison G. Pasteur's work on rabies: Reexamining the ethical issues. *The Hastings Center Report*. 1978;8:26-33.
36. Davies H. Ethical reflections on Edward Jenner's experimental treatment. *J Med Ethics*. 2007;33:174-6.
37. Kerpel-Fronius S. Influence of the Nuremberg physicians' trials--beginning a new era in the ethical judging of human experiments. *Orv Hetil*. 2008;149:195-201.
38. Vollmann J, Winau R. The Prussian regulation of 1900: Early ethical standards for human experimentation in Germany. *IRB: Ethics and Human Research*. 1996;18:9-11.
39. Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ*. 1996;313: 1445-7.
40. Beecher H. Ethics and clinical research. *N Engl J Med*. 1966;274:1354-60.
41. Mashour G. From LSD to the IRB: Henry Beecher's psychedelic research and the foundation of clinical ethics. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45:105-11.
42. Beecher H. Research and the individual: Human studies. London Little: Brown; 1970.

(Footnotes)

- 1 Diego López de Cogolludo: (Alcalá de Henares, España, 1613 – ibíd., 1665). Escritor e historiador de la península de Yucatán, perteneció a la orden de San Francisco. Escribió el libro *Historia de Yucatán*, obra inspirada en los manuscritos de Diego de Landa (Cifuentes, España, 1524 - Mérida, Yucatán, 1579). Los escritos de Diego de Landa también son conocidos como: *Relación de las cosas de Yucatán*, publicado en 1556.