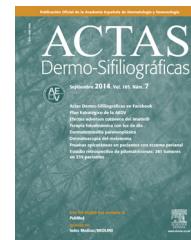


ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



HISTORIA Y HUMANIDADES EN DERMATOLOGÍA

La sífilis y la experimentación en humanos: perspectiva histórica y reflexiones éticas. De la Segunda Guerra Mundial a la actualidad



E. Cuerda-Galindo^{a,*}, X. Sierra-Valenti^b, E. González-López^c y F. López-Muñoz^d

^a Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

^b Institut Català de la Salut, Terrassa, Barcelona, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma, Madrid, España

^d Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, España

Recibido el 25 de abril de 2013; aceptado el 20 de agosto de 2013

Disponible en Internet el 22 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Sífilis;
Experimentos en
humanos;
Ética;
Historia

KEYWORDS

Syphilis;
Human
experimentation;
Ethics;
History

Resumen Incluso después de la promulgación del código de Nuremberg las investigaciones sobre sífilis continuaron alejándose en muchas ocasiones de los estándares éticos. En este artículo hemos revisado las investigaciones que sobre esta enfermedad tuvieron lugar después de la Segunda Guerra Mundial, centrándonos en los casos de Guatemala y de Tuskegee. En Guatemala durante los años 1946 a 1948 se inoculó deliberadamente a más de 1.000 adultos sífilis, chancroide y gonorrea, y se hicieron miles de serologías a poblaciones indígenas o a niños huérfanos. El experimento Tuskegee sobre sífilis fue realizado entre 1932 y 1972 por el Servicio Público de Salud de los Estados Unidos para estudiar la evolución natural de esta enfermedad en ausencia de tratamiento. Se realizó sobre un grupo de población rural de raza negra y no se interrumpió a pesar de la introducción de tratamientos eficaces para la resolución de la enfermedad durante estos años (1945).

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Syphilis and Human Experimentation From World War II to the Present: A Historical Perspective and Reflections on Ethics

Abstract Even after the Nuremberg code was published, research on syphilis often continued to fall far short of ethical standards. We review post-World War II research on this disease, focusing on the work carried out in Guatemala and Tuskegee. Over a thousand adults were deliberately inoculated with infectious material for syphilis, chancroid, and gonorrhea between 1946 and 1948 in Guatemala, and thousands of serologies were performed in individuals belonging to indigenous populations or sheltered in orphanages. The Tuskegee syphilis study, conducted by the US Public Health Service, took place between 1932 and 1972 with the aim

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esther.cuerda@urjc.es (E. Cuerda-Galindo).

of following the natural history of the disease when left untreated. The subjects belonged to a rural black population and the study was not halted when effective treatment for syphilis became available in 1945.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Los experimentos de Guatemala

En 2010 se publicó en la prensa el hallazgo de Susan Reverby acerca de los experimentos médicos sobre sífilis realizados en Guatemala durante 1946-1948, dirigidos y realizados por profesionales de la salud de Estados Unidos con asistencia del gobierno, de las administraciones y de médicos guatemaltecos. Los datos encontrados demostraban que durante más de 2 años se habían llevado a cabo experimentos en Guatemala con más de 1.000 personas (soldados, prisioneros, pacientes con alteraciones psiquiátricas y prostitutas) sin su consentimiento¹, inoculando de forma deliberada a 1.308 adultos sífilis, chancroide y gonorrea, y usando a las prostitutas infectadas como método de contagio a los prisioneros y soldados².

El origen de los experimentos de Guatemala

A pesar de que los investigadores habían demostrado ya en 1943 que la penicilina era efectiva en el tratamiento de la sífilis y la gonorrea, había dudas sobre la prevención y tratamiento de la enfermedad. Durante la Segunda Guerra Mundial las autoridades militares se dieron cuenta de que las ETS constituían un problema de salud de primer orden en la tropa. Durante décadas se habían utilizado los lavados uretrales poscoitales con una solución argéntica para prevenir la gonococia junto con la aplicación de una pomada en los genitales para prevenir la sífilis, pero estos métodos resultaban incómodos, dolorosos y poco eficaces³.

En Estados Unidos los médicos estaban realizando experimentos en la población reclusa, a cargo del doctor John Cutler⁴. Después de unos primeros trabajos en prisiones, los investigadores diseñaron un estudio más ambicioso: infectar a la población normal con prostitutas. Pero sabían que este era un experimento que no podía hacerse en Estados Unidos, ya que la opinión pública no lo toleraría si salía a la luz. En 1945 el doctor Juan Funes, un médico militar de Guatemala, estuvo trabajando en el *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) durante un año y ofreció a los estadounidenses llevar a cabo los estudios en su país⁵.

Los responsables del experimento

Las autoridades estadounidenses involucradas en el diseño y desarrollo de los experimentos fueron el VDRL, perteneciente al Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de Norteamérica (USPHS), el cual se transformó más tarde en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), en cooperación con investigadores guatemaltecos⁶ y la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP, siglas inglesas PASB), la organización antecesora de la actual Organización Panamericana de la Salud (OPS). La dirección de los experimentos estuvo a cargo de John C. Cutler, bajo la supervisión de los médicos R.C. Arnold y John F. Mahoney,

pertenecientes ambos al USPHS y al VDRL. En Guatemala contaban como colaborador con el médico Juan Funes, Jefe de la División de Control de Enfermedades Venéreas de la Dirección de Sanidad Pública de Guatemala, y con la colaboración de funcionarios de los Ministerios de Salud, de Gobernación y de la Defensa del Gobierno guatemalteco.

Lugares de experimentación

¿Por qué en Guatemala? Uno de los factores que influyó en la decisión fue que, según la legislación vigente en el país, la prostitución estaba permitida y se permitía en las cárceles. Todo lo relacionado con prostitución, contagios y tratamiento de pacientes infectados estaba a cargo de la División de Control de Enfermedades Venéreas, cuyo jefe era el doctor Funes, participante en el estudio. Se firmó un acuerdo mediante el cual cuando la Oficina Sanitaria Panamericana «dejara de tener interés» en el programa de investigación, todo el equipo y los laboratorios instalados en Guatemala para los experimentos pasarían a manos del Gobierno guatemalteco y el personal local asumiría la unidad como una actividad gubernamental.

Los experimentos se iniciaron en cárceles, pero no se obtuvieron resultados satisfactorios en la inoculación con prostitutas infectadas. Los presos, además, se resistían a la periódica extracción de sangre, lo cual determinaba un incompleto seguimiento serológico.

Por todo ello se cambió el diseño de los estudios y de población objeto: se utilizarían ahora enfermos mentales internados en el Hospital Nacional de Salud Mental. Estos pacientes presentaban la gran ventaja de que, por su condición mental, no se opondrían al experimento⁷. El Hospital Nacional de Salud Mental era una institución gubernamental con carencias notorias. Los científicos de Estados Unidos negociaron la cooperación con la institución prometiendo suministros y compensaciones para los pacientes en forma de cigarrillos^{8,9}.

El desarrollo de los experimentos

Cutler llegó a Guatemala en 1946 y comenzó con el experimento que incluía test serológicos, pruebas para determinar la eficacia real de la penicilina en el tratamiento y pruebas (fig. 1) para comprobar las distintas técnicas profilácticas¹⁰⁻¹².

Los USPHS querían probar una exposición «normal». Al principio trató de usar prostitutas infectadas para diseminar la gonococia entre los soldados y prisioneros, inoculando primero a las prostitutas gérmenes cultivados en conejo. Estadísticas del momento señalan que una prostituta podía tener sexo con 8 soldados en 71 min por lo que, en teoría, el contagio sería enorme¹³.

Como Cutler encontró que era difícil introducir la infección con métodos naturales decidió recurrir a la inoculación

Penitenciaría Central

35 años, ladino, soltero, originario de Capital de Guatemala, hijo de [redacted]

Fecha de salida - está pendiente.

Marzo 22, 1947.

Desde 5 años después de 15 y 8 años de haber sostenido relaciones sexuales con distintas mujeres la aparición de "chancro" doloroso en el surco balanopragmático, que tardó para curar pocos de un mes. Después ha tenido gonorrea en dos ocasiones.

Physical examination: Blood pressure 110/80. Pulse 72. Eyes: reaccionan a la luz y acomodación. Piel y membranas mucosas: negativas, pero boca sucia, dientes malos, piorrea alveolar. Cardio-respiratorio: sin alteraciones. Abdomen, genitalia, reflejos: superficiales y profundos normales. Ganglios linfáticos normales.

5-7-47 Sífilis latente

Dr. [redacted]

Prescripción: 20,000 U. p. h. 75, GSC 450,43001.

Exp. 4-46

Mano de [redacted]

Exposición de [redacted]

Figura 1 Ficha de recogida de datos de pacientes de la prisión de Guatemala procedentes de los archivos de John Cutler. Fuente: National Archives.

directa, eligiendo para ello el Hospital Psiquiátrico Nacional de Guatemala, donde los pacientes no se opondrían. Allí los científicos hacían heridas en el pene para aumentar las probabilidades de infección e inyectaron sífilis directamente en el líquido cefalorraquídeo¹³. Los microorganismos procedían de otros enfermos ya infectados o de cepas «callejeras»¹⁴. Por supuesto, los investigadores nunca obtuvieron el permiso de los participantes o de sus familiares, sino que estos permisos los obtuvieron de los oficiales militares o de prisioneros o de los propios médicos que trabajaban en el hospital psiquiátrico¹⁵. Hubo algunas muertes durante el estudio en el hospital mental, pero se relacionaron más probablemente con los altos índices de enfermedades subyacentes.

El estudio se concluyó en 1948, aunque algunos exámenes de laboratorio para seguimiento y otras pruebas, como obtención de muestras de tejido o autopsias, continuaron hasta años más tarde. Aún en el año 1958 hay estudios de autopsias de pacientes de los experimentos. En ningún momento se ocultó el estudio: algunos resultados obtenidos fueron presentados en el II Congreso Centroamericano de Venereología, ciudad de Guatemala, en abril de 1948 y publicados en la revista *Salubridad y Asistencia*, órgano divulgativo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Tomo II, N.º. 4-7 (abril-julio 1949)^{9,13}.

Uno de los problemas con los que se encontraban los científicos del momento era la serología; las técnicas habían sido recién descritas y también se incluyeron estudios sobre serologías en Guatemala en amplios sectores de la población,

en orfanatos o leproserías¹⁶. Los científicos norteamericanos habían impartido un curso a los científicos centroamericanos al cual acudieron guatemaltecos, salvadoreños, costarricenses y panameños. En verano de 1949 les solicitaron a todos los que habían participado en ese primer curso de formación en serología que les enviaran muestras de pacientes. La respuesta fue muy positiva: llegaron 1.073 de Guatemala, 1.007 de El Salvador, 1.295 de Costa Rica y 1.899 de Panamá¹³.

El final de los experimentos

Los archivos de Cutler referentes a los experimentos en Guatemala se encuentran en la Universidad de Pittsburgh y han sido recientemente desclasificados para su estudio. Incluyen extensos sumarios sobre los experimentos de sífilis y más breves sobre gonorrea y chancroide, correspondencia, registros experimentales y de datos clínicos de pacientes¹⁷.

A finales de 1948 el experimento concluyó por motivos desconocidos y no fue hasta 2010, con el hallazgo casual de los documentos, que estos experimentos salieron a la luz. A raíz de la desclasificación de los documentos y de su análisis posterior por diferentes comisiones de investigación se ha conseguido reconstruir de forma bastante fidedigna la cronología de los experimentos. Los médicos abusaron de su posición para experimentar con estratos desfavorecidos de la población, en este caso enfermos mentales, indígenas alistados en el ejército y prostitutas¹⁸.

El estudio Tuskegee sobre la sífilis

En mayo de 1997 el presidente Bill Clinton pidió perdón por el Estudio Tuskegee, un largo estudio no terapéutico para conocer la historia natural de la sífilis, y en el que se negó el acceso al correcto tratamiento de la enfermedad a un grupo de varios centenares de varones negros del estado de Alabama¹⁹⁻²². Según el presidente Clinton este estudio se había convertido en el símbolo del racismo en medicina, de lo que no ha de ser una investigación, de la arrogancia médica y de la opresión del Gobierno sobre la población negra²³.

El experimento Tuskegee sobre sífilis (también conocido como estudio Tuskegee sobre sífilis no tratada en varones negros) fue un estudio clínico realizado entre 1932 y 1972 por el Servicio Público de Salud de los Estados Unidos (U.S. Public Health Service [PHS]) para estudiar la evolución natural de esta enfermedad en ausencia de tratamiento. Se realizó sobre un grupo de población rural de raza negra de bajo nivel adquisitivo y cultural y no se interrumpió a pesar de la introducción de tratamientos eficaces (penicilina) para la resolución de la enfermedad durante estos años (1945).

El PHS, en colaboración con el Instituto Tuskegee, comenzó el estudio en 1932. Bajo varios supervisores el estudio continuó hasta 1972²⁴. Durante el dilatado período del estudio (40 años) muchos de sus integrantes murieron a causa de la sífilis y nacieron niños afectados de sífilis congénita, ante la impasibilidad terapéutica de los médicos que seguían el experimento. El estudio sobre sífilis de Tuskegee ha sido calificado como «posiblemente la más infame investigación biomédica de la historia de los Estados Unidos»^{25,26}; originó el informe Belmont²⁷ sobre Bioética y fue reprobado por diversos informes posteriores.



Figura 2 Exploración en el estudio de Tuskegee. Fuente: National Archives.

Antecedentes y planteamiento inicial del estudio

En la literatura médica del primer tercio del siglo xx era frecuente afirmar que la sífilis terciaria solía afectar más al sistema nervioso en los blancos, mientras que la afectación cardiovascular era más frecuente entre las personas de piel negra. Sin embargo, en 1928, Bruusgard había realizado una investigación en Oslo, estudiando las manifestaciones patológicas de la sífilis no tratada en centenares de hombres blancos, encontrando una mayor afectación cardiovascular, mientras que los casos con afectación neurológica eran escasos^{28,29}. En EE. UU. se decidió hacer un estudio prospectivo similar al de Oslo, estudiando la incidencia de la sífilis en una zona de Alabama con alta prevalencia de sífilis, donde el 35-40% de la población tenía serología positiva. La idea original partió al parecer de Taliaferro Clark, que propuso observar la evolución de enfermos de sífilis no tratados durante un período de 6-8 meses, pasando a continuación a tratarlos según los estándares de la época, que incluían Salvarsan³⁰ y bismuto³¹. Esta pauta terapéutica (habitual en aquel tiempo) era efectiva, aunque bastante tóxica.

Los investigadores tomaron un grupo de 600 individuos afroamericanos de Macon County (Alabama); 399 de ellos habían contraído la sífilis previamente y un grupo control de 201 hombres sanos (fig. 2). Los participantes en este estudio, en su mayoría analfabetos, recibían atención médica gratuita, una comida diaria y un seguro de 50 \$ para cubrir sus gastos de entierro, en caso de fallecimiento. No se les comunicó que tenían sífilis ni se les trató. La financiación de este y de otros estudios sobre la sífilis correría a cargo de la Fundación Julius Rosenwald, que costearía los gastos de tratamiento de los pacientes³². La crisis bursátil de 1929 provocó que se retirase el fondo Rosenwald.

Un estudio a largo plazo: cobayas humanas

Sin embargo, el estudio continuó. Al parecer algunos miembros del estudio plantearon efectuar una observación más larga, lo que motivó que Clark, que discrepaba, abandonara el estudio al año de su comienzo.

Los sujetos del estudio no fueron informados, recurriendo al engaño para conseguir su colaboración. Para asegurar la presencia de los sujetos en las punciones lumbares, Vonderlehr, uno de los supervisores, envió a los pacientes una engañosa carta titulada *Última oportunidad para un tratamiento especial y gratuito* (*Last Chance for Special Free Treatment*), solicitando además autorizar la autopsia tras la muerte, con la excusa de recibir el seguro que cubría los gastos del sepelio. Los investigadores estaban obsesionados con obtener datos para la ciencia, por encima de cualquier consideración ética³³. No era un estudio secreto, numerosos datos y artículos fueron publicados a lo largo de todo el experimento³³⁻³⁷.

Desarrollo de test no treponémicos

La mayor utilidad del experimento Tuskegee fue la de proveer de suero para desarrollar y estandarizar los test serológicos para el diagnóstico de la sífilis. Los primeros resultados obtenidos en Tuskegee fueron publicados en 1934 y 1935^{38,39}. Un año más tarde aparecía el primer estudio clínico comparativo entre grupos tratados y no tratados de sifilíticos, ya realizado con suero procedente de Tuskegee⁴⁰, y en el que se hacía especial hincapié en la incidencia de la afectación cardiovascular. A partir de 1942 el PHS usó suero de Tuskegee para desarrollar el test VDRL⁴¹.

El experimento Tuskegee se convirtió en un instrumento para la política sanitaria internacional del PHS. Las investigaciones serológicas y el lucrativo comercio de test diagnósticos permitió al PHS hacer frente a la investigación alemana, pionera en este campo y conquistar un lugar de privilegio en la OMS.

Introducción de la penicilina en el tratamiento de la sífilis

El descubrimiento preliminar de la penicilina había sido realizado por Fleming en 1928, y ya los médicos militares norteamericanos la usaron para tratar la sífilis en las tropas del Pacífico en diciembre 1943⁴². El éxito del tratamiento fue notable, y en 1947 la penicilina se había convertido ya en el tratamiento estándar para la sífilis. El éxito fue tal que a mediados de los años 50 la incidencia de la enfermedad bajó tan bruscamente que muchos creyeron estar ante una posible erradicación de la sífilis⁴³. Sin embargo, el experimento Tuskegee siguió adelante y el grupo participante en el estudio no fue ni tratado ni informado a este respecto, con el objetivo de continuar la investigación acerca de cómo la enfermedad progresa y mata al paciente. El tratamiento fue intencionadamente denegado a muchos de ellos, advirtiéndoles específicamente a los sujetos del estudio que evitaran el uso de penicilina.

A pesar de que el gobierno de los EE. UU. patrocinó campañas sanitarias para la erradicación de la sífilis, el grupo del estudio Tuskegee fue cuidadosamente evitado. Durante la segunda Guerra Mundial 250 hombres del experimento fueron llamados a filas y fueron diagnosticados de sífilis. En estos casos los médicos militares avisaban a los soldados enfermos de que requerían tratamiento, pero por orden del PHS estos avisos no llegaron a sus destinatarios. En 1951 el PHS insistía en que el experimento Tuskegee

constituía «una oportunidad única»²⁹ (p. 179) para la mejor comprensión de la evolución natural de la lúes.

Aparición de los códigos éticos

Ni el código de Nuremberg (1947), ni la postura de la Iglesia Católica (Pío XII, 1952), ni la posterior Declaración de Helsinki (1964)⁴⁴, que insistían en la necesidad de anteponer el bienestar del individuo frente a toda experimentación médica y en la necesidad de que los sujetos de un estudio lo hagan en total libertad y debidamente informados, fueron suficientes para detener el experimento de Tuskegee, que continuó impasible su camino, ajeno a todas las disposiciones éticas y a la creciente toma de conciencia que la sociedad y la ciencia tomaban con respecto a los planteamientos morales.

El final del estudio

El estudio continuó hasta 1972, cuando una filtración a la prensa condujo a su cancelación. En las fases tardías del experimento algunas voces alertaron sobre la falta de ética del mismo. El CDC reafirmó la necesidad de completar el estudio hasta que todos los pacientes hubieran muerto para poder realizar las autopsias.

Peter Buxtun finalmente acudió a la prensa a principios de los años 70. La noticia apareció por primera vez en el *Washington Star* (25 de julio de 1972) y al día siguiente en la portada del *New York Times*. El escándalo motivó que el senador Edward Kennedy organizara una vista en el Congreso y tras la enérgica protesta se creó un grupo consultor que determinó que el estudio no tenía justificación médica y se ordenó su fin. El estudio Tuskegee había durado 40 años y solo 74 sujetos estaban aún vivos. De los 399 participantes infectados 28 habían muerto de sífilis y otros 100 de complicaciones médicas relacionadas. Además, 40 mujeres de los sujetos resultaron infectadas y 19 niños nacieron con sífilis congénita.

Conclusiones y reflexiones éticas

La sífilis ha sido considerada durante siglos, por su forma de contagio, por su evolución y falta de tratamiento efectivo, una enfermedad especial y como tal ha sido objeto de investigación por parte de los científicos.

Algunos hechos históricos relacionados con la experimentación, a la luz de nuestras valoraciones éticas actuales, nos parecen abominables, pero hay que tener en cuenta que cada época tiene unos marcos de referencia. El ser humano, en su percepción y actuación, está sujeto a condicionantes sociales, culturales, jerárquicos, biológicos o antropológicos que constituyen los marcos de referencia y estos son muy variables desde el punto de vista histórico y cultural⁴⁵.

Sin duda se han hecho avances en la elaboración de códigos éticos que posteriormente han llevado al desarrollo de legislaciones en el campo de la experimentación. Desgraciadamente, estos códigos de buena conducta siempre han resultado de prácticas abominables como los experimentos nazis en los campos de concentración o de experimentos en poblaciones de riesgo como prisioneros, enfermos, prostitutas, indígenas... y de reacciones de opinión por parte de la población civil. Desde el

punto de vista de los experimentos con humanos se han identificado algunos colectivos más vulnerables: mujeres y embarazadas⁴⁶, minorías étnicas⁴⁷, económicamente desfavorecidos⁴⁸, discapacitados⁴⁹, niños⁵⁰, prisioneros, soldados o estudiantes⁵¹.

Pese a la legislación internacional y a los códigos éticos siguen planteándose casos de experimentación en humanos de dudosa ética. Es importante conocer la historia para no cometer los mismos errores del pasado. Muchos de los dermatólogos y científicos que realizaron estos experimentos en el pasado que hoy nos parecen terribles estaban convencidos de que estaban sirviendo a la ciencia y al bien común de la Humanidad. También se aprovecharon de su posición en aras de obtener un beneficio personal: profesional, científico o económico.

Por todo ello la experimentación en la sífilis constituye un ejemplo acerca de la necesidad de insistir en la enseñanza y transmisión de los valores profesionales que han de atesorar los médicos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Semenik I. A shocking discovery. *Nature*. 2010;467:645.
2. Tanne JH. President Obama apologises to Guatemala over 1940 syphilis study. *BMJ*. 2010;341:c5494.
3. Comisión presidencial para el esclarecimiento de los experimentos en humanos en Guatemala. Documento publicado por las autoridades guatemaltecas como resultado de la investigación sobre los experimentos de sífilis en Guatemala. [consultado 22 Dic 2013]. Disponible en www.colmedegua.org/download/178/
4. Walter M. Human experiments: First, do harm. *Nature*. 2012;482:148–52.
5. Cohen IG, Adashi EY. In the wake of Guatemala: The case for voluntary compensation and remediation. *Am J Public Health*. 2012;102:e4–6.
6. Frieden TR, Collins FS. Intentional infection of vulnerable populations in 1946–1948: Another tragic history lesson. *JAMA*. 2010;304:2063–4.

7. Lynch HF. The rights and wrongs of intentional exposure research: contextualising the Guatemala STD inoculation study. *J Med Ethics*. 2012;38:513–5.
8. Reverby SM. Normal exposure and inoculation syphilis: A PHS Tuskegee doctor in Guatemala: 1946–1948. *J Policy Hist*. 2011;23:6–28.
9. Referencia del Center for Diseases Control sobre los experimentos de sífilis en Guatemala. [consultado 22 Dic 2013]. Disponible en <http://www.hhs.gov/1946inoculationstudy/findings.html>
10. Funes JM, Cutler JC, Levitan S, Portnoy J, Funes R. Estudios serológicos y clínicos con referencia a la sífilis en Guatemala, Centro América. Observaciones efectuadas en un grupo de niños en el puerto de San José. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1953;14–8.
11. Levitan S, Aragon HA, Cutler JC, Funes JM, Portnoy J, Paredes-Luna A. Clinical and serologic studies with reference to syphilis in Guatemala Central America I. Studies of comparative performance of the Kahn, Kolmer, Mazzini, and VDRL slide tests as carried out in the national orphanage. *Am J Syph Gonorrhea Vener Dis*. 1952;36:379–87.
12. Cutler JC, Levitan S, Arnold RC, Portnoy J. Studies on the comparative behavior of various serologic tests for syphilis II. A report on an observed pattern of entrance into seroreactivity among patients with untreated primary syphilis. *Am J Syph Gonorrhea Vener Dis*. 1952;36:533–44.
13. Investigación archivística sobre experimentos practicados en seres humanos en Guatemala 1947–1948. Documento sobre la investigación realizada en los archivos sobre los experimentos de inoculación de sífilis en Guatemala. [consultado 22 Dic 2013]. Disponible en www.colmedegua.org/download/177/
14. Adashi EY. International human subject research: Taking stock in the wake of the Guatemala affair. *Contemp Clin Trials*. 2011;32:605–7.
15. Stout GW, Cutler JC. Serologic problems (syphilis) in Central America. *J Venereal Dis Inf*. 1951;9:237–41.
16. Portnoy J, Gálvez R, Cutler JC. Clinical and serologic studies with reference to syphilis in Guatemala, Central America III. Studies of comparative performance of the Kahn, Kolmer, Mazzini, and VDRL slide tests among leprosy patients. *Am J Syph Gonorrhea Vener Dis*. 1952;36:566–70.
17. Archivos de John Cutler. [consultado el 20 Mar 2013]. Disponible en: www.archives.gov/research/health/cdc-cutler-records
18. Onyemelukwe C. Research in poor countries: The Guatemalan trials. *Indian J Med Ethics*. 2011;8:128.
19. Harter LM, Stephens RJ, Japp PM. President Clinton's apology for the Tuskegee syphilis experiment: A narrative of remembrance, redefinition, and reconciliation. *Howard J Comm*. 2000;11:19–34.
20. Remarks by the President in apology for study done in Tuskegee. Press Release, the White House, Office of the Press Secretary, Washington. 16 May 1997.
21. Reverby SM. History of an apology: From Tuskegee to the White House. *Res Nurse*. 1997;3:1–9.
22. Carmack HJ, Bates BR, Harter IM. Narrative constructions of health care issues and policies: The case of President Clinton's apology-by-proxy for the Tuskegee syphilis experiment. *J Med Humanit*. 2008;29:89–109.
23. Gamble VN. Under the shadow of Tuskegee: African Americans and health care. *Am J Pub Health*. 1997;87:1773–8.
24. Heller J. (1972-07-26). Syphilis victims in U.S. Study went untreated for 40 years; syphilis victims got no therapy. *New York Times*. Associated Press. Retrieved 2008-12-04.
25. Artículo de prensa sobre el experimento de Tuskegee. [consultado 22 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/1997/05/12/us/families-emerge-as-silent-victims-of-tuskegee-syphilis-experiment.html?pagewanted=all&src=pm>
26. Katz RV, Kegeles SS, Kressin NR, Green BL, Wang MQ, James SA, et al. The Tuskegee Legacy Project: Willingness of minorities to participate in biomedical research. *J Health Care Poor Under-served*. 2006;17:698–715.
27. Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación. [consultado 21 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
28. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis: An epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta DermVenereol*. 1955;35 Suppl:3–368.
29. Jones JH. *Bad Blood The Tuskegee Syphilis Experiment. A Tragedy of Race and Medicine*. New York, NY: The Free Press; 1981.
30. Ehrlich P, Hata S. *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen (Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Fambösie)*. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1910.
31. Sierra X. Historia de las enfermedades de transmisión sexual. En: Vilata JJ, editor. *Enfermedades de transmisión sexual*. Barcelona: Prous editores; 1993. p. 1–18.
32. Thomas SB, Queen SC. The Tuskegee Syphilis Study, 1932 to 1972: Implications for HIV Education and AIDS risk education program in the black community. *Am J Pub Health*. 1991;81:1498–505.
33. Jean Heller (Associated Press). Syphilis Victims in the U.S. Study went untreated for 40 years. *New York Times*, July 26, 1972:1, 8.
34. Olansky S, Simpson L, Schumann SH. Environmental factors in the Tuskegee study of untreated syphilis. *Public Health Rep*. 1954;69:691–8.
35. Schuman SH, Olansky S, Rivers E, Smith CA, Rambo DS. Untreated syphilis in the male negro; background and current status of patients in the Tuskegee study. *J Chronic Dis*. 1955;2:543–58.
36. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. *Arch Intern Med*. 1964;114:792–8.
37. Caldwell JG, Price EV, Schroeter AL, Fletcher GF. Aortic regurgitation in the Tuskegee study of untreated syphilis. *J Chronic Dis*. 1973;26:187–94.
38. Cumming HS, Hazen HH, Sanford AH, Senear FE, Simpson WM, Vonderlehr RA. The evaluation of serodiagnostic tests for syphilis in the United States. *JAMA*. 1934;103:1705–7.
39. Cumming HS, Hazen HH, Sanford AH, Senear FE, Simpson WM, Vonderlehr RA. The evaluation of serodiagnostic tests for syphilis in the United States. Report of results. *JAMA*. 1935;104:2083–7.
40. Vonderlehr RA, Clark T, Wenger OC, Heller JR. Untreated syphilis in the male negro. A comparative study of treated and untreated cases. *JAMA*. 1936;107:856–60.
41. Roy B. The Tuskegee syphilis experiment: Biotechnology and the administrative data. *J Natl Med Assoc*. 1995;85:56–7.
42. Mahoney JF, Arnold RC, Harris AD. Penicillin treatment of early syphilis: A preliminary report. *J Vener Dis Inf*. 1943;24:355–7.
43. Quézel C. *Le mal de Naples: Histoire de la syphilis*. Paris: Ed. Seghers; 1986.
44. Sierra X. Ética e investigación médica en humanos: perspectiva histórica. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:395–401.
45. Neitzel S, Welzer H. *Soldados del tercer Reich*. Barcelona: Ed. Crítica; 2012. p. 15–39.
46. Denny C, Grady C. Research involving women. En: Emmanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editores. *The Oxford textbook of clinical research ethics*. Nueva York: Oxford University Press; 2008.
47. Lo B, Garan N. Research with ethnic and minority populations. En: Emmanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editores. *The Oxford textbook of clinical research ethics*. Nueva York: Oxford University Press; 2008.

48. Levine C. Research involving economically disadvantaged participants. En: Emmanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editores. The Oxford textbook of clinical research ethics. Nueva York:Oxford University Press; 2008.
49. Rosenstein DL, Miller FG. Research involving those at risk for impaired decision-making capacity. En: Ed. Emmanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editores. The Oxford textbook of clinical research ethics. Nueva York:Oxford University Press; 2008.
50. Fleischman AR, Collogon LK. Research with children. En: Ed. Emmanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editores. The Oxford textbook of clinical research ethics. Nueva York:Oxford University Press; 2008.
51. Bonham VH, Moreno JD. Research with captive populations: prisoners, students and soldiers. En: Emmanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editores. The Oxford textbook of clinical research ethics. Nueva York:Oxford University Press; 2008.