

IN MEMORIAM DE LA VIRUELA Y LA VACUNA. PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN EL 34º ANIVERSARIO DE LA ERRADICACIÓN DE LA VIRUELA

JOSÉ MIRA GUTIÉRREZ
(Universidad de Cádiz, España)

Resumen: La erradicación de la viruela en 1980 abrió un futuro para obtener nuevos éxitos en el control de las enfermedades infecciosas epidémicas, con nuevas vacunas eficientes. Desde otra perspectiva, muchos profesionales de la medicina resucitaron la historia desde los orígenes de la viruela y de la vacuna, hasta nuestros días. La Expedición Filantrópica de vacunación de Balmis, organizada y ejecutada por España, fue un acontecimiento internacional del que se puede hablar en todos los países vacunados. Otros expertos investigan utilizar los *Poxvirus* vacunales como *carriers* para sintetizar nuevas vacunas, por su capacidad de aceptar numerosos epítomos inmunógenos específicos diferentes, como un recombinante vacunal polivalente. Y como futuro, aunque la viruela está erradicada, no así el virus variólico, encerrado en laboratorios biológicos de alta seguridad. El temor de utilizarse en una guerra biológica es tenido en cuenta, pues es uno de los tres primeros agentes biológicos estudiados con este fin.

Palabras clave: Viruela humana; smallpox; viruela vacuna; cowpox; variolización; vaccinia; poxvirus; Edward Jenner; Francisco Balmis.

Abstract: The eradication of smallpox in 1980 opened a future to be successful again in the control of epidemiological infectious diseases, with new efficient vaccinations.

From another point of view, lots of medical professionals rescued the history from the origins of smallpox and the vaccination against it up to the present day. The Balmis Filantropic vaccination Expedition, organized and carried out in Spain, has been an international event which it is possible to talk about in all the vaccinated countries.

Today research on the use of the vaccine poxvirus as carriers is being carried out to sintetize new vaccines that can accept different specific inmunoegen epitopes, as a polyvalent vaccine.

And as a future, although smallpox is eradicated, this is not the case for variolavirus which is shut in high security laboratories. The fear of being used in a biological war is taken into account. It is one of the first three biological agents studied with this aim.

Key words: human smallpox, cowpox, vaccination, poxvirus, Francisco Balmis, Edward Jenner.

HISTORIA DE LA VACUNA

La viruela es la primera enfermedad infecciosa de naturaleza vírica y de distribución mundial, endémica, epidémica y pandémica y de alta letalidad que es erradicada de la faz de la tierra, sobre cuyas poblaciones humanas había actuado fatalmente durante siglos o milenios. A ella debemos grandes trastornos demográficos y, al mismo tiempo, la búsqueda de recursos de prevención para aminorar las pérdidas masivas de humanos durante las epidemias. Hablamos de la llamada cuarentena, de cuarenta días de aislamiento de pueblos o ciudades, mediante murallas y puertas de entrada y salida custodiadas militarmente, para no recibir enfermos o personas en periodo de incubación, o procedentes de otros lugares ya infectados; ni dejar salir a sanos ni enfermos, para evitar la diseminación a otras poblaciones aún no afectadas. Más tarde, la observación médica nos descubrirá el fenómeno de la inmunidad, y con él, el recurso de la ‘vacunación’, en diversas formas de aplicación, hasta nuestros días, en que se proclama la ‘erradicación’ que ahora comentamos.

No hablaremos aquí de los *poxvirus*, agentes causales, ni de la enfermedad y su sintomatología, ni de los remedios curativos que pudieron utilizarse sin efectos positivos en la historia; mencionaremos cronológicamente los recursos preventivos que han llevado a la erradicación, concretamente la ‘vacuna’ y la ‘expedición Balmis’, su desarrollo y sus resultados.

La viruela ha afectado a la humanidad del antiguo continente, desde la China hasta la costa del Atlántico europeo y africano. Y en tiempos del conquistador de México, Hernando Cortés, invadirá el Nuevo Continente, a partir de Nueva España, introducida en Tierra Firme por un negro de la expedición de Pánfilo de Narváez en su persecución de Cortés.

Previamente, en la historia de esta enfermedad, hay conocimiento de ella y de las prácticas de prevención utilizadas en las tierras endemiadas, curiosamente con técnicas inmunitarias, sugeridas por la observación de un fenómeno natural como la inmunidad, cuya intimidad científica tendrá que esperar a los siglos XIX y XX.

La viruela en China se expande al final de la Dinastía Han (206 a. C. a 220 d. C.) y la variolización se iniciará en la Dinastía Song del Norte (960-1127). Así, la valorización al estilo chino, la más antigua, por inhalación de polvo de costras variólicas, era igualmente una práctica empírica, aunque posiblemente con un mayor riesgo que la circasiana, más tardía.

Voltaire (François-Marie Arouet; París, 1694- *id.*, 1778), el famoso escritor francés, en 1727, en la “11ª carta filosófica”, expone en estos términos las más antiguas investigaciones virológicas, que comentará el microbiólogo francés R. Fasquelle¹:

Las mujeres de Circasia son, desde tiempo inmemorial, en el uso de dar la *petit vérole* (pequeña viruela; viruela humana) a sus niños, aun a la edad de seis meses, haciéndoles una incisión en el brazo, insertando en esta pequeña incisión una pústula, que han obtenido cuidadosamente del cuerpo de otro niño. Esta pústula hace, en el brazo, el efecto de la levadura en un trozo de masa; fermenta y difunde en la masa de sangre las cualidades de las cuales ella está impregnada. Las pústulas del niño al que se le ha dado esta "petit vérole" artificial sirven para llevar la misma enfermedad a otros.

¹ R. Fasquelle, *Éléments de Virologie médicale*. Éditions Médicales Flammarion. París, 1958. Capítulos 1 y 2, págs. 11-37.

Esta práctica, según Voltaire, se debía a dos objetivos importantes: a la prevención de la vida de los hijos y, secundariamente, de la belleza de sus hijas, famosas en los harenes musulmanes del entorno, lo que representaba una fuente de ingresos por su venta. Las pérdidas económicas por muerte, lesiones cutáneas o ceguera representaban un riesgo grande para los padres de estas niñas, a las que habían educado durante años en el arte de proporcionar placeres sexuales a sus dueños. Aquí se está describiendo la ‘vacunación brazo a brazo’, que garantizaría la vida y la belleza de las niñas circasianas, muy estimadas en los harenes del Oriente Próximo.

La observación de los circasianos de que, entre enfermos de viruela en una nueva epidemia, ninguno había padecido una viruela previa, les indujo a inocular pústulas de viruelas leves o *minor*, con la intención de correr un riesgo que condujera a un gran beneficio.

Los turcos adoptaron rápidamente este procedimiento, que empíricamente se había mostrado con un elevado porcentaje de eficacia.

Lady (o Madame de) Wortley-Montagu, esposa del Embajador inglés en Constantinopla, aplica esta técnica a su propio hijo y, al retorno a Inglaterra, informa a la reina de este recurso preventivo, la cual, después de comprobar sus riesgos en cuatro criminales condenados a muerte, la aplicará también a sus hijos, y la población sigue su ejemplo. Esta *variolización*, aunque peligrosa, fue practicada por la nobleza durante el s. XVIII.

Voltaire proporciona una interesante estadística: de cada cien personas en el mundo de aquel tiempo, sesenta, al menos, han padecido la viruela. De estos sesenta, diez mueren en los años más hermosos, y otros diez conservarán las feas lesiones cutáneas u otros daños peores durante toda la vida. Un proverbio o sentencia de la época decía: “una madre no tiene hijo hasta que éste pasa la viruela”. Y el Conde de la Condamine aporta una frase semejante: “no man dared to count his children as his own until they had had disease”.

Edward Jenner (1749-1823), médico del Condado de Gloucester, introduce un nuevo procedimiento de prevención a partir de una observación hecha durante su práctica asistencial, cuando una joven vaquera le dice que ella no necesita variolizarse porque había tenido ya la ‘viruela de la vaca’, el *cowpox*, y no podía tener la ‘viruela de hombre’, o *small pox*. Nos referimos a la histórica vaquera y ordeñadora Sarah Nelmes.

Jenner comprueba la confirmación de que los vaqueros y ordeñadores adquieren una lesión autolimitada en los pliegues de la mano al contagiarse con la viruela de la vaca que radica en las ubres, y era de observación profesional, que este padecimiento discreto y rápido era incompatible con el contagio de la viruela humana, aun en grandes epidemias.

Un 14 de mayo de 1796, Edward Jenner observa una pápula-pústula en la mano de una ordeñadora de granja. Jenner, médico variolizador en Berkeley, ha observado que la variolización no prende en los afectados previamente por la viruela de la vaca o *cowpox*, que será desde entonces la vacuna antivariólica, lo que ocurre con frecuencia en las granjas, especialmente en los ordeñadores. Él piensa que el *cowpox* protege frente a la viruela, y que podría sustituirse la linfa de la viruela humana, a veces con riesgos graves, por la linfa de la

vaca, demostradamente inocua. Aquella mañana, Jenner ha ido a obtener con su lanceta linfa del dedo de la vaquera Sarah Nelmes, para inocularla en el brazo del joven James Phips.

Al cabo de diez días, en el punto de la inoculación sobre el brazo del joven, se desarrolla una pústula, comparable en todo a la de la ordeñadora. Algunos meses más tarde, Jenner varioliza al niño, y la viruela no prende. Se confirma que la viruela de la vaca protege frente a la viruela humana.



I. VACUNACIÓN “BRAZO A BRAZO” Y “TERNERA-BRAZO”

Desde 1796, la vacunación jenneriana "brazo a brazo" se ha generalizado y popularizado en Francia y Napoleón ha sido su principal promotor, haciendo vacunar solemnemente a su heredero, le Roi de Rôme, en 1811. Veinte años después, una matrona vacunadora, al no disponer de un niño con pústula vacunal para transferir la vacuna a otros niños, utilizó a un zuavo de la legión extranjera recién vacunado, con la consecuencia inesperada de que cuarenta de los vacunados de esta fuente fueron infectados de sífilis. Este riesgo prácticamente hizo decaer la vacunación "brazo a brazo" por la alarma producida con los casos de sífilis. Pero durante más de 60 años, la vacunación fue transmitida brazo a brazo con un cierto riesgo de transmisión de esta enfermedad.

En Nápoles, desde 1801, se estaba utilizando una nueva técnica de vacunación conocida como 'vacuna animal', que se basaba en mantener y extender la pústula vacunal en los flancos rasurados de terneras jóvenes, que recorrían los pueblos vacunando de ternera a brazo. No

siendo el ganado vacuno susceptible a la sífilis, pareció el método de elección para vacunar poblaciones humanas.

En 1864, se expuso el problema de la sífilis en la Academia de Medicina de París por Depaul, y se trató también en el Congreso de Medicina de Lyon. Un estudiante de Medicina de París, Ernest Chambon, al conocer el método napolitano, decidió implantarlo en Francia y junto con un discípulo, Lanoix, reúnen sus recursos económicos y sortean quién viajará a Nápoles para conocer la técnica. El afortunado es Lanoix, que llega a Nápoles en noviembre de 1864, compra una ternera que es inoculada por Negri, y por ferrocarril retorna a Francia, haciendo un alto en Lyon, donde es recibido por el Congreso de Medicina el 6 de diciembre de 1864. Y finalmente, Lanoix y su ternera llegan el 7 de diciembre a París, y la ternera es alojada en la casa de Chambon, en Saint Mandé. Desde entonces, con terneras recorrerá los hospitales de París. En 1880, la Assistance Publique le confía la organización de la vacunación.

Desde 1864, la vacuna fue fundamentalmente producida sobre el virus vacuno para evitar riesgos de sífilis.

En Francia, se promulga la Loi de 1902 sobre la vacunación antivariólica *génisse a bras* (ternera a brazo). No obstante, este proceder tuvo también sus inconvenientes, como la transmisión de tuberculosis bovina y otras enzootias trasmisibles al hombre, normalmente por bacterias.

Finalmente la técnica evolucionó preparando la linfa vacunal de los terneros mediante la adición de antisépticos, la conservación en frío en pequeños tubos de cristal y la utilización de terneras libres de enfermedades. Y así hasta 1980.

Fueron dos las formas de preparación de estas vacunas. Una de ellas fue la ‘vacuna glicerizada’, que se obtenía “moliendo” la pulpa del rascado de las lesiones cutáneas de la ternera, con glicerina al 50%.

La vacuna seca se obtuvo por liofilización del triturado de la linfa, y envasada en pequeñas ampollas al vacío. Esta forma de presentación permite vacunar en países calidos o tropicales, pues a la virulencia le afecta el calor. Se reconstituye en el momento del empleo. Este procedimiento fue adoptado en Francia.

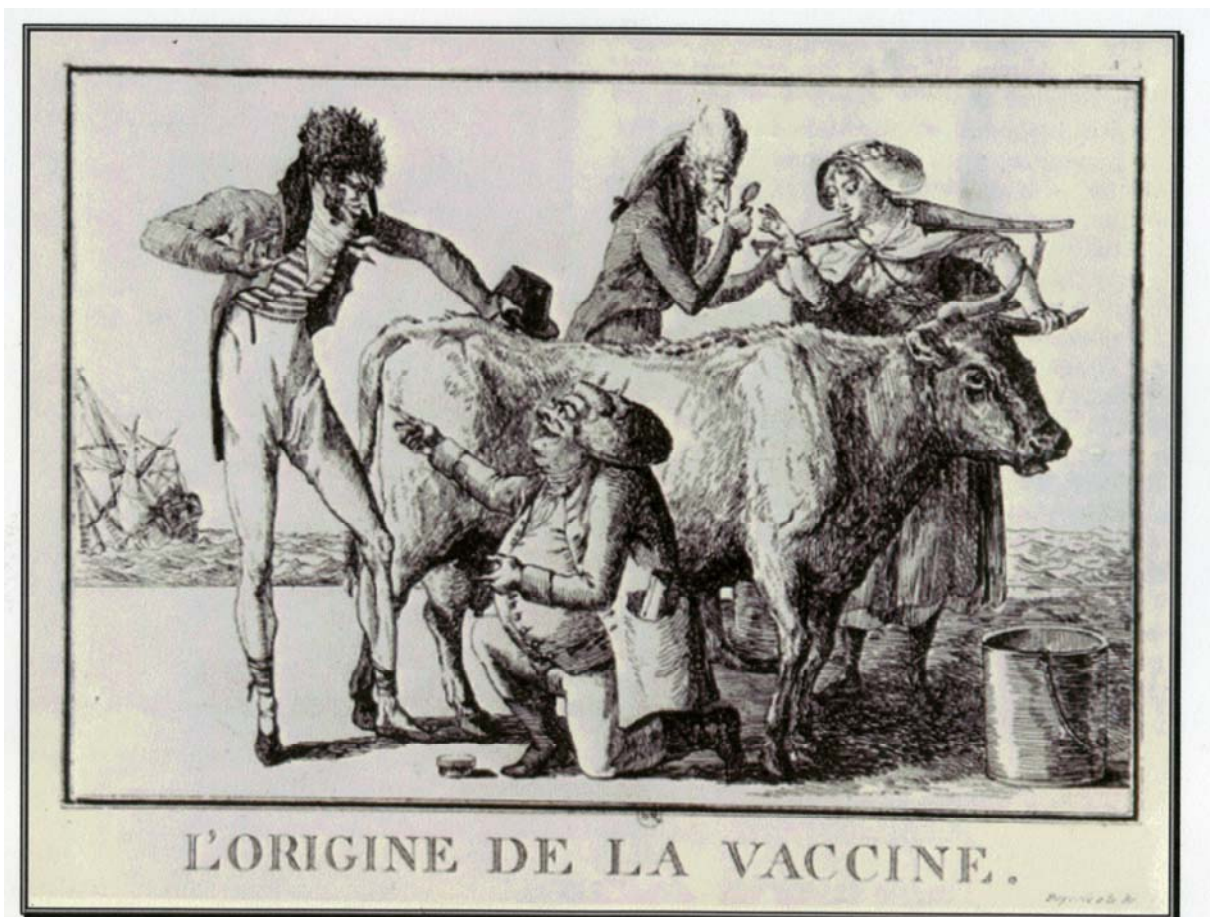
Todo este proceso dará lugar a dos grandes acontecimientos que cambiarán la epidemiología de la viruela a nivel internacional: el primero, por la vacunación sistemática de las poblaciones humanas en amplios territorios; y el segundo, por el estricto control de los casos de viruela y vacunación obligatoria hasta la erradicación de esta enfermedad.

Así hacemos mención del 30 de Noviembre de 1803, día en que zarpa de La Coruña (España) la Expedición Filantrópica de Balmis a bordo de la embarcación María Pita para vacunar brazo a brazo en las colonias de Hispanoamérica, las Islas Filipinas y todos los territorios de oriente que solicitaron vacunación hasta el regreso a Lisboa (Portugal) en 1806. En 1980 se declara la erradicación de la viruela.

Ambos acontecimientos darán lugar en España a la exaltación de Balmis por la Expedición Filantrópica de la vacunación en el Antiguo y el Nuevo Continente y, en el mundo

actual, por la “erradicación”, que ha dado lugar a una serie de conferencias, hitos históricos, alabanzas médicas y sanitarias para celebrar por la constancia y decisión del hombre científico de acabar con la terrible plaga de la viruela.

La ‘vacuna’, término tan difundido en la Medicina Preventiva, casi ha perdido su significado de vaca y vacuno, que se refiere a las vacas que inicialmente utilizó Jenner a través de la vaquera ordeñadora para vacunar contra la viruela a las poblaciones.



EL COWPOX DE LA ORDEÑADORA OBSERVADO POR EDWARD JENNER

II. LAS VACUNAS

La vacunación, aplicada específicamente a muchas enfermedades infecciosas, había hecho realidad la utopía del nuevo concepto epidemiológico de la "erradicación", ejemplo a seguir en el control definitivo de muchas enfermedades de potencial pandémico, como la gripe, y otras como peste, el cólera, el tifus exantemático, incluso cuarentenarias de declaración internacional, así como intentar erradicar la infección por virus HIV y su consecuencia, el SIDA.

En España, se utilizaría la vacuna durante el Reinado de Carlos III, y Carlos IV hizo vacunar a toda la familia real en 1800, y en 1805 decretó la obligatoriedad de la vacunación en toda la población.

Solo habían transcurrido 7 años y medio desde la primera inoculación de Jenner, cuando Balmis inicia su viaje de vacunación internacional “circunnavegando” el Mundo.

El 8 de mayo de 1980, recordamos que la 33ª Asamblea Mundial de la Salud certificó la erradicación de la viruela.

En el mapa de gran formato que en su día editó la antigua Dirección General de Sanidad, una leyenda al pie dice: “REINANDO EN ESPAÑA S. M. CARLOS IV, EL DOCTOR BALMIS DIFUNDIÓ LA VACUNA ANTIVARIÓLICA CIRCUNNAVEGANDO EL MUNDO Y REALIZANDO LA PRIMERA CAMPAÑA SANITARIA INTERNACIONAL”.

Y decimos esto para resaltar lo de “Primera Campaña Sanitaria Internacional”, que en el lenguaje de nuestra época es una terminología más demostrativa de lo que este acontecimiento representó en su tiempo, más que la de otras denominaciones menos certeras como “la primera gran misión humanitaria de la historia”. La propia denominación de origen, “Real Expedición Filantrópica de la Vacuna” tampoco da la dimensión de la gesta sanitaria llevada a cabo por un grupo de españoles, una española y unos niños vacuníferos, que emularon a Cortés y a Pizarro en la conquista de la salud en territorios inmensos y sus poblaciones, y un buque con el nombre de una heroína española, María Pita, nacida en Galicia.

María Maior Fernández de Cameral Pita fue la heroica defensora de la Coruña en 1589, frente al corsario/almirante Drake, que estaba al frente de la Armada inglesa que intentaba invadir las costas gallegas los días 4 y 5 de mayo de 1589. Allí defiende y mata al oficial líder del asalto de la muralla y consigue rechazar el asedio. Fue premiada por Felipe II con una paga de alférez. La plaza estaba defendida por Juan de Padilla, Marqués de Cerralbo.

El Segundo Centenario de la Expedición de Balmis a la América Hispana y las Filipinas para la vacunación antivariólica, así como el preludio también de la proximidad del 25º aniversario de la erradicación de la viruela, objetivo final de las campañas de vacunación antivariólica en todas las poblaciones del mundo, incitó a recordar el pasado, el presente y el futuro de una enfermedad erradicada, la viruela, y de un *smallpox* virus, secuestrado en la actualidad.

III. “REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA”

La Coruña [30 octubre 1803] – Portugal–Lisboa [14 de agosto 1906] - Madrid [7 septiembre 1806]

A principios del siglo XIX, unos años antes de la Guerra de la Independencia, España llevaría a cabo una de las misiones filantrópicas más importantes de la historia al llevar al Nuevo Mundo la vacuna de una enfermedad por entonces mortal: la viruela.

Francisco Balmis, cirujano militar con gran experiencia previa en América, que ya había descrito la técnica vacunal en su traducción del *Tratado histórico y práctico de la vacuna*, del médico francés Jacques Louis Moreau de la Sarthe., será designado para una expedición internacional de la vacuna *cowpox*.

En 1802, seis años después del descubrimiento de la vacuna y dos años después de que fuese conocida en España, una terrible epidemia de viruela brota en Santa Fe de Bogotá y las autoridades piden ayuda al monarca español, Carlos IV. El Rey propone a Balmis para que organice una expedición a la América española para vacunar a las poblaciones en riesgo o afectadas. Balmis pensó en una “cadena humana” que iría traspasando la vacuna brazo a brazo, para mantener siempre en plenitud la linfa vacunal de sus facultades curativas. A pesar de las ofertas de promoción de los niños que formarían parte de la expedición, ninguna madre ofreció a su hijo para la tarea, por lo que hubo que alistar forzosamente a los huérfanos.

El 30 de octubre de 1803, partía del puerto de La Coruña la Expedición Filantrópica de la Vacuna a bordo de la corbeta María Pita. Comandaba la expedición el doctor Francisco Balmis, siendo su segundo José Salvany y Lleopart, y con ellos viajaban dos ayudantes, dos practicantes, cuatro enfermeros y la Rectora del Hospicio, casa de expósitos de La Coruña, Isabel Sendales, junto con veintidós niños huérfanos de entre tres y ocho años, y su propio hijo. Sendales, la única mujer de la expedición, fue como una madre para aquellos jovencitos y su presencia fue vital para el éxito final de la expedición. La corbeta con nombre de heroína, María Pita, fue su casa y hogar. Sus méritos fueron muchos, aunque quizá no bien reconocidos por Balmis. Se la considera como la “primera enfermera” en la historia de la medicina española y de la marina comercial.

Esta expedición fue patrocinada por el erario público de España que sufragaba todos los gastos de la vacunación y el adiestramiento de todos los médicos de la América Hispana en cuanto a la administración de vacuna, la preparación de la linfa y su conservación, para mantener la vacunación una vez terminada la expedición.

Francisco Xavier de Balmis (1753-1819), de familia de cirujanos-barberos de Alicante, a los 17 años ingresa en el Hospital Militar de Alicante, alcanzando la licenciatura en Cirugía. Su carrera médica comienza como Ayudante Segundo del Cuerpo de Sanidad Militar. En México, fue cirujano del Hospital del Amor de Dios. Carlos IV le nombra Cirujano de Cámara. Y es, además, divulgador de la obra de Edward Jenner.

Traduce la obra de Louis-Jacques Moreau de la Sarthe, un médico-cirujano, nacido en Montfort-le-Rotrou, el 24 de enero de 1771, que cursa los estudios de cirujano militar en París y es autor de numerosos libros de materia médica y promotor de instituciones académicas, siendo en su tiempo prócer de las ciencias médicas.

La organización de Balmis como director de la llamada “Real Expedición Filantrópica de la vacuna” pretendía vacunar, brazo a brazo, con la viruela-vacuna de Jenner en todos los territorios del Imperio Español de ultramar y en las colonias próximas no españolas que lo aceptaran o pidieran durante esta campaña sin precedente.

La siguiente escala fue en Venezuela, donde se realizaron vacunaciones en masa dividiéndose después la misión en dos grupos: uno, al mando de Balmis, zarpó a Cuba; y el otro, comandado por Salvany, descendió por el continente. El médico catalán dedicaría el resto de su vida a esta misión, pasando por Cartagena de Indias, Panamá, Colombia, Bolivia,

Perú, Chile y Ecuador, y fallecería cinco años después tratando de llevar la vacuna a Buenos Aires. La expedición de Balmis terminará en Lisboa el 14 de agosto de 1806.

Una de las consecuencias de la vacunación, además de la prevención de los vacunados, fue la creación de una organización estable de tipo asistencial en todas las poblaciones para mantener permanentemente la conservación de la vacuna y la vacunación. Esto dará lugar a la creación de una Junta Central de la Vacuna y Juntas Subalternas Dependientes.

Ensayadas en Tenerife, fue Modelo Americano en Caracas, y tenían la función de conservar la linfa vacunal, controlar su eficacia, disponer de niños para la transferencia, mantener la cadena de vacunación y crear registros de personas vacunadas. Fueron el germen de la red sanitaria.

Un Decreto de Carlos IV de España, del 3 de septiembre de 1803, ordena que la expedición de Balmis continúe a las Islas Filipinas.

Balmis, por su parte, pasaría por Cuba, México y Guatemala, partiendo en febrero de 1805 a Filipinas, donde llegaría tras una travesía llena de complicaciones, acompañado de 25 niños mexicanos para continuar las vacunaciones. De Filipinas, Balmis partiría a Macao y Cantón, introduciendo por primera vez la vacuna en el continente asiático. Agradecido por su labor filantrópica, el gobernador de Macao, por entonces colonia portuguesa, premió a Balmis y sus hombres con un pasaje a Lisboa.

Para realizar este trabajo, Balmis embarca en Acapulco el 8 de febrero de 1805, con los niños mexicanos que fueron para mantener la vacunación brazo a brazo. El 16 de mayo de 1805, Balmis propone la creación de una Comisión de vacunación en Manila, para la producción, conservación, y distribución de la linfa, y abre un centro de vacunación para vacunar a todos los residentes en Manila.

El 14 de agosto de 1806, tres años después de haber partido de La Coruña y después de circunnavegar el globo, el doctor Balmis atracaba en Lisboa y se desplazaba después a Madrid en transporte oficial. Había vacunado a 250.000 personas, en su mayoría niños. Otras tantas serían vacunadas en los años posteriores a su llegada, gracias a los conocimientos que él dejó. Aquí llegó cansado de tres años dedicados a la erradicación de la viruela.

Los terneros del vacuno autóctono, los búfalos de agua o carabos fueron usados para producir la vacuna, que fue transportada a las provincias en glicerina, protegida por láminas de vidrio selladas con parafina, en tubos capilares o en pequeños botes.

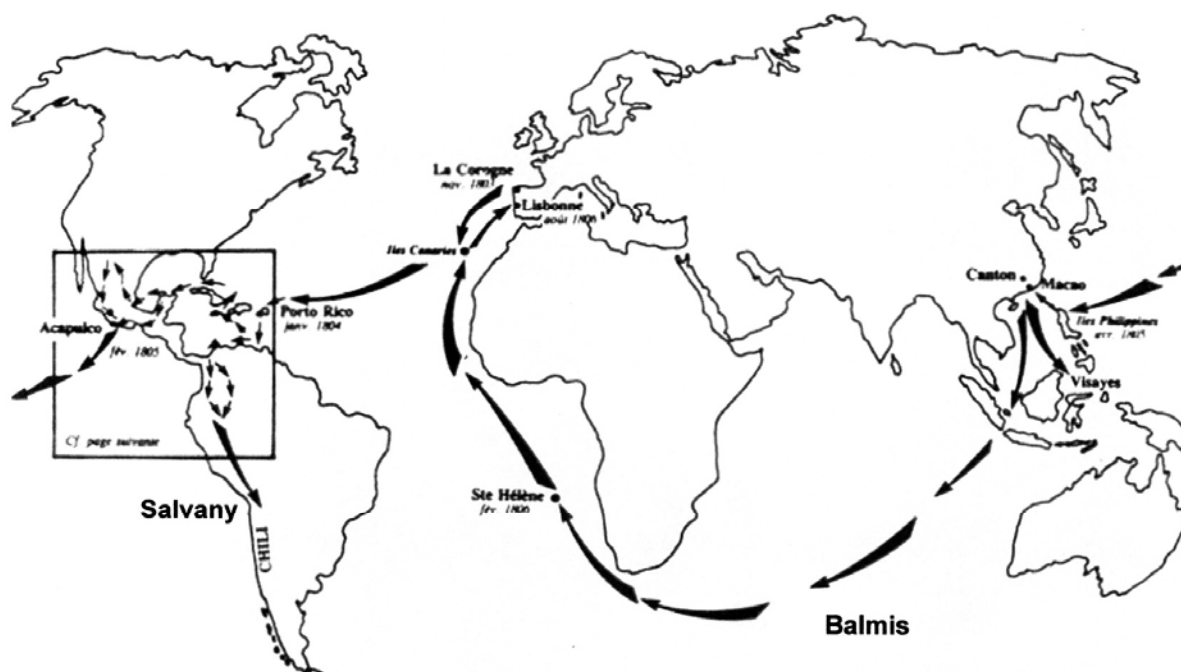
El 2 de diciembre de 1805, los británicos establecen un centro de vacunación en Cantón con la linfa de la Expedición de Balmis.

La Corona Portuguesa desea hacer algo semejante en el Brasil, y Filiberto Caldeira Brant Pontes, Marqués de Barbecena (1772-1841), envía un grupo de niños esclavos de Bahía a Lisboa en 1804, para devolverlos inoculados y hacer travesía de retorno manteniendo la linfa brazo a brazo. El 1 de junio de 1804 se habían vacunado ya en Bahía 1335 personas. En el viaje de regreso a España, Balmis introduce la vacunación en la Isla de Santa Helena.

Y mientras Balmis arribaba a Madrid en septiembre de 1806, el subdirector de la expedición Josep Salvany i Lleopart (1774-1810), agobiado de enfermedades y cansancio, fallecía en Cochabamba el 21 de julio de 1810, sin disfrutar de sus merecidos elogios por la preparación de la expedición y de sus éxitos. El 7 de septiembre de 1806, se presentó Balmis a S. M., que le felicitó y encumbró por todo lo hecho en la expedición. Salvany, a su vez, fue elogiado por su padrino de doctorado, José Hipólito Unanue, en Lima, un 30 de noviembre de 1806².

Balmis aún hubo de volver a México, Nueva España, para evaluar y mantener los resultados de su primera expedición, esta vez con residencia, desde 1810 a 1813. Diez años después de su descubrimiento, la vacunación había viajado el mundo, desde Europa al Nuevo Mundo y Asia.

EXPEDICIÓN DE BALMIS Y SALVANY DE LA VACUNA ANTIVARIÓLICA



Balmis. La Coruña 30 de Noviembre de 1803 – Lisboa 15 de Julio 1806

Fernández del Castillo³, en 1954, relata la llegada de Balmis a los Zacatecas, y evalúa los resultados de esta expedición en América. Entre 1953 y 1973, se produjeron en Europa y Norteamérica cincuenta y un casos importados.

² J. Tuells, J. Duro Torrijos, *La segunda expedición de Balmis, revolución y vacuna*, Gaceta Médica de México. 2013, 149, 377-384.

³ F. Fernández del Castillo, *Arrival of Francisco Xavier de Balmis at the city of Zacatecas*, Gac. Med. Mex., 1954a, 84, 4, págs. 313-519.

F. Fernández del Castillo, *Don Francisco Xavier de Balmis and the results of his vaccination expedition to America*, Gac. Med. Mex. 1954b, 84, 1, págs. 75-85.

En 1959, a moción de la URSS, la OMS decide desarrollar un programa mundial de erradicación, que podría llevarse a cabo con éxito con la colaboración de todos los países, personal adiestrado y financiación necesaria.

En 1966, la OMS inicia la campaña mundial de vacunación para la erradicación. En 1966, la viruela era endémica en más de treinta países. En los países del Este/orientales, el plan incluía la vigilancia de los casos, el premio por comunicar casos ocultos, la vacunación en anillos o círculos, aislamientos de casos y contactos. Los hospitales tuvieron relevancia en el control de brotes de viruela.

En mayo de 1980, la Asamblea Mundial de la OMS en Ginebra anuncia de forma solemne la erradicación mundial de la viruela, y se dan recomendaciones para mantener los recursos activos y la vigilancia hasta confirmar definitivamente la eliminación de todo riesgo.

IV.SUPERVIVENCIA DEL *POXVIRUS VARIOLAE*

Mientras tanto, el virus de la viruela, erradicado públicamente en todo el mundo, es en realidad un “virus durmiente” prisionero de algunos estados en laboratorios de alta seguridad, al amparo de fines científicos y como respeto a destruir un ser vivo irrepetible. Desde 1980, nadie sabe si se ha seguido estudiando su estructura, sus antígenos o su genoma, o si todo quedó congelado en aquel histórico 8 de mayo de 1980. Pero sí se sabe que se ha citado numerosas veces como una posible, y quizá inevitable, arma biológica estratégica, pues el virus ariólico está clasificado, junto con *Bacillus anthracis*, como el agente más adecuado para ser utilizado como arma biológica. Ambos son altamente letales: del 80% en el caso del carbunco sin tratamiento; y del 30% en los no vacunados con la antivariólica.

Ambos son estables en la aplicación por aerosol y fáciles de producir en grandes cantidades. La viruela sería aún peor por su capacidad de transmisión persona a persona, de tal manera que un solo caso podría dar lugar a diez o veinte. La vacunación masiva de las poblaciones en situación bélica debería ser para peste, carbunco y viruela.

Después de los actuales 34 años sin vacunar a las nuevas generaciones, la población actual está inerme ante el despertar terrorista de un virus que podría diezmar con eficacia grandes grupos de población antes de que diera tiempo a preparar miles de millones de dosis vacunales a partir de la viruela vacuna.

Al mismo tiempo, la ingeniería genética ha hablado también del “virus vacunal” como un vector de reconocida inmunogenicidad para implantarle antígenos específicos de otros agentes infecciosos, para conseguir vacunaciones duraderas, específicas y polivalentes y así controlar masivamente otras infecciones reticentes a desaparecer por recursos farmacológicos.

Paralelamente, el “virus vacunal” parece estar, afortunadamente, disponible y tan eficiente como siempre frente a la viruela. Y es objeto de recombinantes genéticas con Ags de difícil disponibilidad, como los protectores de la Hepatitis B, por ejemplo, actuando como portador o *carrier* vivo, o como potenciador de la respuesta inmune específica y adoptada.

V. DE LA LINFAS VACUNAL. *SMALL POX*, *COWPOX* Y CEPA VACUNAL

Huygelen⁴ (1996) ha recopilado información sobre las vacunas variólicas, que en el momento actual es conveniente ir aclarando con la perspectiva de la investigación y el conocimiento adquirido hasta nuestros días.

En primer lugar, debe desterrarse el término ‘*cowpox*’ para referirse al virus vacunal, pues sabemos que no es ese el virus que se ha empleado en la vacunación, sino un virus contaminante conocido como ‘*vaccinia*’, un virus de roedores que solo ocasionalmente infecta al vacuno u otras especies, especialmente a gatos. La *vaccinia* originaria parece proceder del *horsepox*. El propio Jenner estaba convencido de que estaba trabajando con un virus equino, ocasionalmente transmitido del caballo al vacuno por los propios granjeros. Actualmente, el *horsepox* ha desaparecido completamente.

En los tiempos siguientes a la vacunación de Jenner, la confusión fue en aumento, pues se identificaron lesiones muy parecidas en las ubres de las vacas, que recibieron nombres como “spourios cowpox”. Hoy estas lesiones podrían deberse a virus como el de la “estomatitis papular”, “pseudo cowpox” o “para-vaccinia” (“milker’s nodules”), papilomatosis y otros sobre cuyas lesiones asientan también infecciones bacterianas.

La vacunación se continuó efectuando durante los primeros 8 años de Jenner por la técnica brazo a brazo, en gran parte por el miedo a la “bestialización” por el uso de material procedente de animales.

La práctica del brazo a brazo dio lugar a casos de viruela, de sífilis y de hepatitis, y los casos de tuberculosis fueron invocados por los médicos antivacunales como riesgo por la práctica vacunal. Varicela y sarampión fueron igualmente transmitidos, amén de infecciones estafilo y estreptocócicas. Sin embargo, el número de infecciones colaterales fue discreto en comparación con los cientos de miles de vacunaciones aplicadas.

Otro problema era la duración de la inmunidad, que no fue la misma que la de la variolización, prácticamente *quod vitam*, por lo que se decidió la práctica de la revacunación. En el último tercio del siglo XIX, la linfa de las pústulas humanas utilizadas en el brazo a brazo se sustituye por la linfa obtenida de la inoculación a terneras en los afeitados de los flancos infectados con el *cowpox*, de donde se vacuna a los niños. La sífilis es una de las causas de este cambio. El riesgo de atenuación por los interminables pases por el vacuno llevó a producir pases intermedios por humanos, conejos, burros y otros animales.

En la historia de la virología, en su aspecto preventivo, las vacunas inmunizantes han sido tradicionalmente vacunas de virus atenuados, o vacunas de virus inactivados, y algunas de las obtenidas han sido motivo de Premio Nobel, por ejemplo, Max Theiler (30/1/1899 - 11/8/1972), Premio Nobel de Medicina en 1951, por la vacuna contra la plaga de la “fiebre amarilla”. Más recientemente, se abrió la vía de las recombinantes genéticas, de frutos prometedores.

⁴ C. Huygelen, *Jenner's cowpox vaccine in light of current vaccinology*, Verh K Acad Geneeskld Belg. 1996, 58, 5, 479-536; discussion 537-8.

Las vacunas vivas de virus atenuados o no patógenos para el hombre han tenido especial significación en la viruela, erradicada a expensas del virus vacunal, “vaccinia virus” o del *cowpox* o “viruela del ganado vacuno”.

La selección de cepas atenuadas se ha conseguido por pases reiterados en cultivos celulares, cuya masiva replicación fortuitamente conlleva, al mismo, tiempo una disminución o pérdida de la virulencia para su huésped natural.

Este procedimiento es empírico y laborioso, y los virus que han sobrepasado la prueba final no son muy numerosos. Las propiedades finales para su aceptación deberían ser mantener su capacidad de replicación, a expensas de una patología banal de escasa sintomatología.

Los genes de atenuación no son bien conocidos, y la disociación virulencia-replicación, tampoco. Por ejemplo, en los poliovirus atenuados, la replicación se produce en el intestino, pero el virus no es capaz de acercarse a las células nerviosas motoras, que son su diana final, y causa de las parálisis de la poliomielitis.

La investigación en este tema ha sido designada como la “ruleta genética”, por la aleatoria pérdida de virulencia y el mantenimiento de la replicación y de la inmunidad específica.

Las vacunas termosensibles y mutantes adaptadas al frío (t. s. mutantes) son cepas que crecen a temperaturas inferiores a la normal del humano y suelen utilizarse para vacunas por inhalación, de manera que pueden replicarse en las fosas nasales, pero no en estructuras más bajas del aparato respiratorio, que tiene permanentemente una temperatura en torno a los 37° C. Estas mutantes t-dependientes sirven también para incorporarles antígenos de otros virus, como las nuevas Hemaglutininas de los virus gripales y/o de las Neuraminidasas de las variaciones y derivas antigénicas de los Ortomyxovirus. Las mutantes portadoras se denominan *master strains*.

Otra técnica es la de delección de la virulencia, eliminando genes relacionados con la patogenicidad, e incluso sintetizando la secuencias de estos genes, lo que llevará a sintetizar vacunas específicas a partir de un virus al que se le codifican la síntesis de los Ags protectores.

VI. RECOMBINANTES INMUNÓGENAS CON *VIRUS VACCINAE*

La declaración de la OMS de erradicación de la viruela dio lugar casi inmediatamente a encontrar alguna aplicación al virus vacunal, al amparo del éxito del mismo en la vacunación antivariólica y su escaso riesgo en la vacunación.

El fundamento es introducir el gen de las proteínas de superficie de un virus en el genoma de un virus inocuo y efectivo como vacuna, el cual es el caso del “virus vaccinia”. La aplicación de este virus vacuna porta un gen extraño que codifica una proteína inmunógena incluida en un *carrier* o portador vivo de gran eficacia inmunógena: es una garantía de inmunización para la proteína extraña.

Esto ha sido probado con los Ags de superficie del HBsAg - Hepatitis B - flanqueado por el gen vacunal no esencial para la timidina kinasa (TK), y su promotor se inserta con un plásmido bacteriano. El cultivo en células permite la recombinación del gen extraño en el gen del virus vacunal y la expresión del HbsAg, que es seleccionado de otras recombinantes.

Otro recombinante de “virus vaccinia” lo es con el virus rábico, que protege a los zorros y *racoons* (*Procyon lotor*; mapache boreal, zorra manglera) frente a la rabia cuando se incorpora en gotas en el aire.

El genoma del virus vacunal es lo suficientemente grande para permitir el enganche de al menos diez genes extraños que codifiquen Ags víricos o bacterianos. Una cuestión a tener en cuenta es que la vacuna con “vaccinia virus” puede ser peligrosa en casos de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o genética, pero esto se compensa con cepas de delección, que solo afectan trivialmente a estas personas.



VII. COMENTARIOS RECIENTES A LA EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA

La declaración de la OMS de la erradicación de la viruela dio lugar a la satisfacción de todos los estados del mundo y a la oportunidad de numerosos médicos de redactar notas históricas, desde los orígenes de la viruela hasta su erradicación, referidos a sus territorios o a acontecimientos médicos y preventivos registrados en el bicentenario de la vacunación.

Riera y Jiménez Muñoz⁵ (1974) se refieren a la aplicación de la vacuna de Jenner en Valladolid (España) en 1801. Rodríguez⁶ (1975) comenta la erradicación de la viruela o *smallpox* en las Américas. Stoiber⁷ (1975) recuerda que, en Baviera, la vacunación es introducida por el Dr Giel en 1809, reinando Maximiliano de Baviera, pero hubo muchas dificultades con el suero vacunal, que perdió su eficacia inmunizante, al parecer, por su reiterado paso brazo a brazo y por inadecuada conservación.

Hopkins y Berce⁸ (1985) han relacionado los libros monográficos sobre el pasado histórico de la viruela y la vacuna antivariolosa.

Concretamente: *Smallpox* por C. W. Dixon, 1962 (Ed. J. and A. Churchill Ltd., London); *Princes and Peasants, Smallpox in History* por Donald R. Hopkins, 1983 (Ed. U.S.A); en Francia, por Yves-Marie Berce, titulado *Le Caudron et la Lancette, Croyances Populaires et Medecine Preventive, 1798-1830* (Universidad de Reims, 1984). Y nosotros agregamos otros cinco:

-FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, Francisco, *Los viajes de Don Francisco Xavier de Balmis: notas para la historia de la expedición vacunal de España a América y Filipinas (1803-1806)*, Sociedad Médica Hispano Mexicana, 1985, 301 págs.

-FENNER, Frank, *Smallpox and its eradication*, Partes 1-14, World Health Organization, 1988, 1460 págs.

-TUCKER, Jonathan B., *Scourge: The Once and Future Threat of Smallpox*, Grove Press, 2002, 304 págs.

-HENDERSON, D. A., *Smallpox: The Death of a Disease: The Inside Story of Eradicating a Worldwide Killer*. Prometheus Books, Publishers, 2009, 334 págs.

-HOROWITZ, Leonard G., *Death in the Air: Globalism, Terrorism and Toxic Warfare*, Tetrahedron Publishing LLC, 2001, 526 págs.

-DÍAZ DE IRAOLA, G., *La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 2003.

Feery⁹ (1976) insiste, como todos los autores próximos a la erradicación de la viruela, que esta era una plaga incomparable a las otras conocidas, por su alta letalidad, por desfigurar la cara en los que sobreviven y por otras complicaciones graves. Es la primera enfermedad transmisible que es evitada por inmunización, aunque este fenómeno fisiológico era desconocido, pero bien interpretado por Edward Jenner en 1796, usando como antígeno el virus *cowpox* de las ubres del ganado vacuno. Este es el comienzo de la erradicación.

Baxby y Bennett¹⁰ (1997) consideran el *cowpox* humano como una rara pero relativamente grave infección de interés médico, por su relación con Jenner y la introducción de la vacuna frente a la viruela y, más recientemente, por la reevaluación de la epidemiología de la infección. Esta indica que el *cowpox* no es enzoótico en el vacuno, relega el *cowpox* a un

⁵ J. Riera, J. M. Jiménez Muñoz, *Vacuna Jenner en Valladolid (1801)*, An. Esp. pediatr., 1974, 7, 2, págs. 186-189.

⁶ B. A. Rodríguez, *Smallpox eradication in the Americas*. Bull. Pan. Am. Health Organ. 1975, 9, 1, págs. 53-68.

⁷ M. Stoiber, *History of vaccination in Bavaria*, M.M.W. Munch Med. Wochenschr. 1975, 117, 7, págs. 259-262.

⁸ D. R. Hopkins, Y. M. Berce, *The spread of Jenner's vaccine: social mobilization in the early nineteenth century*, Assignment Child. 1985, págs. 69-72; 225-30.

⁹ B. J. Feery, *The conquest of smallpox*, Aust. Fam. Physician. 1976, 5, 6, págs. 720-733.

¹⁰ D. Baxby, M. Bennett, *Cowpox: a re-evaluation of the risks of human cowpox based on new epidemiological information*, Arch. Virol. Suppl., 1997, 13, págs. 1-12.

papel menor, y enfatiza la importancia del *cowpox* felino como una fuente de infección humana y como reservorios de virus en la vida salvaje. La evidencia disponible sugiere que el virus es de baja infectividad para el humano y podría no llegar a ser un problema en creciente, a pesar del abandono de la vacunación antivariólica y el creciente número de individuos inmuno comprometidos.

Kyle y Shampo¹¹ (1979) comentan a Edward Jenner. Dittmann¹² (1980) reconoce que la implantación obligatoria de la vacunación antivariólica llevó a la eliminación de la viruela en Europa y Norteamérica. Sin embargo, en los años 60, en los países en desarrollo de Asia, África, Sudamérica y Centroamérica, morían de viruela millones de personas. Bowers¹³ (1985) relata la expedición de Balmis para la vacunación antivariólica en torno al mundo, cuyo texto hemos resumido en los siguientes términos: Francisco Xavier Balmis (1753-1819), un médico español, viaja alrededor del mundo durante tres años, vacunando en Sudamérica, Filipinas, China. Conduce la “Real Expedición Marítima de la Vacuna” (sic), patrocinada por el Rey Carlos IV de Borbón.

Su éxito se basa en la transferencia brazo a brazo de la linfa vacunal sobre huérfanos durante el largo viaje a través del Océano Atlántico y Pacífico. Venezuela fue el primer país en el que Balmis introduce la vacuna. Aquí divide la expedición con su adjunto Salvany, que vacuna en el Virreinato del Perú, mientras Balmis lo hace en el Virreinato de Nueva España y en las distantes Islas Filipinas. El establecimiento de equipos o Consejos centrales para regular la vacunación fue una de las principales preocupaciones de Balmis. El consejo que crea en Venezuela fue el modelo para aquellos otros que Salvany establecería más tarde.

Stettler¹⁴ (1991) rememora la importancia del descubrimiento en el siglo XIX de los agentes microbianos causantes de epidemias y las aportaciones preventivas, como la cuarentena, y curativas que este conocimiento etiológico supuso. Con la variolización y con el *smallpox*, desde 1730, aporta la primera ayuda, hasta que Jenner descubre, en 1798, la exitosa inmunidad cruzada de la vacunación. La higiene individual, el tratamiento de las aguas de consumo, el exterminio de piojos, antisépticos para heridas y educación de salud, entre otros, favorecen el descenso progresivo de las enfermedades infecciosas.

Tadjbakhsh¹⁵ (1994) recuerda la práctica ancestral en Irán y Beluchistán para prevenir la viruela, usando polvo de lesiones secas de viruela humana. En Beluchistán, los niños eran incitados a jugar con las ubres de las vacas afectadas por el *cowpox*, lo que será el descubrimiento de Jenner muchos siglos después. También utilizaron el *camelpox* para la vacunación de humanos.

Manders y Manders¹⁶ (1996), en su revisión histórica, comenta:

¹¹ R. A. Kyle, M. A. Shampo, *Edward Jenner*, JAMA. 1979, 242, 15, 1616.

¹² Dittmann, *The world is free of pox - implementation and success of grandiose program*, Z. Gesamte Inn. Med. 1980, 35, 24, págs. 858-863.

¹³ J. Z. Bowers, J. Z., *The warm chain*, Assignment Child. 1985, 69, 72, págs. 231-233.

¹⁴ A. Stettler, *Changes in prevention of infection: a historic retrospect*, Ther Umsch. 1991, 48, 4, 205-209.

¹⁵ H. Tadjbakhsh, *Traditional methods used for controlling animal diseases in Iran*. Rev. Sci. Tech. 1994, 13, 2, 599-614. [PMID: 8038455].

¹⁶ E. C. Manders, E. K. Manders, *Academic surgeons, take heart: the story of a student, his mentor, and the discovery of the etiology of angina pectoris*, Am. Surg. 1996, 62, 12, 1076-1079.

Eduard Jenner fue un cirujano, anatomista y naturalista, siendo su maestro, en parte, John Hunter, el padre de la cirugía científica. Jenner fue el primero que adscribe la angina e infarto de miocardio a la arteriosclerosis coronaria, como se demostraría en la autopsia de Hunter, fallecido por causa cardíaca.

Huygelen¹⁷ (1996) refiere la inoculación a James Phipps. Han transcurrido 208 años desde que Jenner vacunó a la primera persona en 1796, y 184 años desde esa misma fecha a la actual en que se procede a la erradicación de la viruela en 1980.

Baxby¹⁸ (1996) recuerda, en la conmemoración del bicentenario de la vacunación jenneriana, la difusión tan rápida como amplia a la que dio lugar controlando por primera vez las epidemias de viruela.

Kumate-Rodríguez¹⁹ (1996) hace comentarios sobre la vacunación y erradicación de la viruela, como el programa internacional de cooperación y sus resultados.

Theves (1997), en su revisión histórica de la vacuna-viruela, se refiere a la antigua China e India, donde era conocida la viruela, y la práctica preventiva de fricción de material infeccioso de variólicos en la piel escarificada de los niños.

Willis²⁰ (1997) señala la importancia del descubrimiento de Jenner y sus estudios posteriores de él y otros científicos sobre la inmunidad y la consecución de la erradicación de la viruela en 1980.

Barquet y Domingo²¹ (1997) celebran en el bicentenario el éxito de la vacunación de Jenner, y rememora que los niños morían en grandes cantidades o quedaban desfigurados si sobrevivían. Se utilizó el aislamiento. Más tarde la variolización con más o menos éxito, y finalmente, la vacunación propuesta por Jenner. Dice que éste no fue el descubridor de la vacunación, pero sí el que demostró su eficacia y su inocuidad para el hombre, y aplicable en cualquier lugar del mundo. Sería también el disparo de partida para reproducir experimentalmente el fenómeno de la inmunización.

Hochstein-Mintzel²² (1977) sigue la evolución de las vacunas desde el punto de vista de su práctica y de su preparación desde Jenner, en 1778. En este caso, la 'materia' fue mantenida por el pase brazo a brazo. Una mejora en la técnica fue la producción de materia (o linfa vacunal) por la escarificación de los flancos depilados de terneras e inoculación con la linfa vacunal de origen humano o vacuno, y la recolección por rascado de grandes cantidades

¹⁷ C. Huygelen, *Jenner's cowpox vaccine in light of current vaccinology*, Verh K Acad Geneesk Belg. 1996, 58, 5, 479-536; discussion 537-8.

¹⁸ D. Baxby, *The Jenner bicentenary: the introduction and early distribution of smallpox vaccine*, FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1996, 16, 1, 1-10.

¹⁹ J. Kumate-Rodríguez, *Bicentennial of smallpox vaccine: experiences and lessons*, Salud Publica Mex. 1996, 38, 5, 379-385.

²⁰ N. J. Willis, *Edward Jenner and the eradication of smallpox*, Scott. Med. J., 1997, 42, 4, 118-121.

²¹ N. Barquet, P. Domingo, *Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death*, Ann. Intern. Med. 1997, 127 (8 Pt 1), 635-642.

²² V. Hochstein-Mintzel, *Smallpox vaccine, then and now. From the "cow lymph" to the cell-culture vaccine*, Fortschr. Med. 1977, 95, 2, 79-84.

de vacuna, a expensas de aportar abundantes contaminantes, como proteínas extrañas, agentes infecciosos bacterianos y víricos concomitantes, además de otros riesgos.

El cultivo de tejidos y células *in vitro* facilita la preparación de vacunas víricas como la polio o la rabia, con gran rendimiento, así como la eliminación casi absoluta de proteínas extrañas. Y la esterilidad estaba garantizada. La única excepción, aun en este momento, es la vacuna antivariólica.

Los primeros intentos en cultivos de tejidos se hacen en Inglaterra, Holanda y Yugoslavia. En el Estado de Bavaria, se adoptó como vacuna la obtenida con la cepa Elstree en cultivos primarios de fibroblastos de embrión de pollo, cultivados en tubos rotatorios, que reemplazaron totalmente a la vieja *calf lymph*, "linfa de ternera", una forma de preparación de la vacuna antivariólica, comercializada desde 1805 hasta 1898 en Italia, siendo la vacuna estándar en U. K. Su difusión fue propiciada por la Lyon Medical Conference de 1864, que hace esta técnica conocida en todo el mundo (Didgeon²³, 1963).

Arita²⁴ (1979) considera las diversas etapas vacunales antivariólicas en su libro *Farewell to smallpox vaccination (Adiós a la vacunación antivariólica)*; desde la variolización milenaria y la vacunación centenaria de Jenner, la vacuna ha sido elaborada de una forma elemental, hasta una producción muy vigilada en los años correspondientes a la práctica masiva y coetánea de todos los pueblos para la erradicación. Solo en algunas poblaciones europeas se utilizó, en los dos o tres últimos años previos a 1980, una vacuna preparada en fibroblastos de embrión de pollo.

Gross y Sepkowitz²⁵ (1998) reseñan el descubrimiento de Jenner como un gran paso que lo ha situado en la historia de la Medicina en una situación excepcional de privilegio. No obstante, los autores consideran que no fue el primero en vacunar, sino que 20 años antes de la vacunación de Jenner ya se vacunaba con el *cowpox*, y quizá él mismo fue vacunado así de niño. Los autores no creen históricamente justo que se considere a Jenner el descubridor sin precedentes de este recurso protector.

Baxby²⁶ (1999a,b) se refiere al desconocimiento del público, aún especializado, del famoso juicio de Jenner, publicado 200 años después. En ella se valoró sus méritos y faltas. Las reclamaciones de Jenner se basaban en precarias evidencias experimentales, con documentación incompleta o confusa. No obstante su papel en descubrir y promover la vacunación dio lugar a que otros analizaran posteriormente el fenómeno con más rigor científico.

Dogan²⁷ (1999), al considerar la actuación de Jenner, recuerda que posiblemente el primer inmunólogo o inmunoterapeuta de la antigüedad fue Mitridates Eupatom (132-63 a.

²³J. A. Didgeon, *Development of Smallpox Vaccine in England in the Eighteenth Nineteenth Centuries*, Br. Med. J., 1963, 1 (5342): 1367-1372.

²⁴I. Arita, *Farewell to smallpox vaccination*, Dev. Biol. Stand. 1979,43, 283-296.

²⁵C. P. Gross, K. A. Sepkowitz, *The myth of the medical breakthrough: smallpox, vaccination and Jenner reconsidered*, Int. J. Infect. Dis. 1998, 3, 1, 54-60.

²⁶D. Baxby, *The origins of vaccinia virus - an even shorter rejoinder*, Soc. Hist. Med., 1999a, 12, 1, 139.

D. Baxby, *Edward Jenner's unpublished cowpox inquiry and de Royal Society: Everard Home's report to Sir Joseph Banks*, Med. Hist., 1999b, 43, 1, 108-110.

²⁷H. Dogan, *Evaluation of the last 50 years of the progress in immunology in our country*, Tip Tarihi Arastirmalari, 1999, 9, 229-235. [14598838].

C), que, temeroso obsesivo de que fuese envenenado, administraba dosis pequeñas y reiteradas de venenos a prisioneros para ver si adquirían inmunidad dándoles dosis altas después de una prolongada preparación, y así lo hacía él mismo. En nuestro tiempo, la intuición y desarrollo de la inmunología científica la atribuye Dogan a Jenner y a Pasteur, y nosotros añadimos a Paul Ehrlich (1854- 1915). (Mira²⁸, 2009).

Vigni²⁹ (2001) sugiere que la vacunación de Jenner tuvo dificultades en su expansión en los primeros años por la dificultad de disponer de linfa vacunal de lesiones humanas y por la escasa credibilidad de las autoridades sanitarias sobre el procedimiento. En la región de Siena, es Elisa Bonaparte la que ejemplifica la inoculación, vacunando personalmente a sus propios hijos.

Darmon³⁰ (2001) estudia históricamente la significación de la viruela en Francia entre los años 1800-1850. En el s. XVIII, la viruela mataba cada año de 50.000 a 80.000 personas en Francia y de 25.000 a 30.000 en Inglaterra.

En 1796, E. Jenner descubre la propiedad inmunizante específica del *cowpox* frente a la viruela. En Francia, entre 1800-1850, unos cientos de vacunadores recorren los pueblos y villas, con la aprobación del pueblo o el rechazo de los viejos y los curas. Durante el S. XIX, la mortalidad de la viruela era del 90%.

Micheli-Serra³¹ (2002) recuerda el bicentenario de la vacunación antivariólica con algunas consideraciones históricas, terminológicas y biográficas de interés. Por ejemplo, el término “inoculación de *smallpox*” es debido a Emanuele Timone, nativo de la isla de Quíos, graduado por las Universidades de Padua y Oxford, que profundiza estos estudios en Constantinopla.

Este procedimiento fue introducido en Norte América durante la Gran Epidemia de 1721, por los ciudadanos de Boston Cotton Mather y Zabdiel Boylston, y el médico francés Henri Etienne Morel en Nueva España durante la epidemia de 1779.

Sin embargo, es en 1798, cuando el médico inglés E. Jenner publica el resultado de sus observaciones relativas a la *vaccination* en su libro *Inquirí into the cause and effects of the “variolae vaccinae”* (*Información sobre la causa y efectos de la variolae vaccine*).

Tras algunas dudas, el método penetra en Europa. La publicación por Jenner, en 1798, de sus éxitos con la vacuna *cowpox* pone en evidencia los riesgos de la “*variolae vaccinae*”, y señala la llegada a España en 1801, que posteriormente fue transferida a la América española y las Islas Filipinas en la expedición dirigida por el médico español Francisco Xavier Balmis y su colaborador, Salvany, con la modalidad de la vacunación brazo a brazo. Ambos, Jenner y Balmis, son dignos de ser recordados como grandes benefactores de la humanidad.

²⁸ J. Mira Gutiérrez, *Paul Ehrlich, Premio Nobel de Medicina 1908*, Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz (España). 2008, 2ª Época, vol. XXXI, Nº 1, 71-84.

²⁹ Vigni, L., *Smallpox vaccination in Siena during the Napoleonic era*, Infez. Med. 2001, 9, 2, 115-118.

³⁰ P. Darmon, *The beginnings of vaccine diffusion in France (1800-1850)*, Bul. Acad. Natl. Med., 2001, 185, 4, 767-776.

³¹ A. De Micheli-Serra, *200 years of the smallpox vaccine*, Gac. Med. Mex. 2002, 138, 1, 83-87.

Plaut y Tinkle³² (2003) recapitulan los riesgos de la vacunación antivariolosa: 200 años después de Jenner.

VIII. VACUNAS PREVENTIVAS DE SÍNTESIS

Pastoret y Vanderplasschen³³ (2003) comentan que, a pesar de la erradicación de la viruela, el *virus vaccinia* ha adquirido un relevante interés por varios motivos: uno, por la posibilidad de integrar genes de Ags de otros virus para utilizar el conjunto como un Ag vacunal polivalente y muy específico; y otro, por la posibilidad de prevención de la viruela como posible agente de guerra biológica.

La vacunas vectoriales, con núcleo central de la *vaccinia*, son las vacunas antirrábicas utilizadas en la Europa del Este para erradicar o controlar la rabia animal y humana y, más recientemente, en los U.S.A. En segunda alternativa, vectores como el *avipox* virus, que no replican en el humano u otra especie salvo cuando se utiliza sobre especies aviarias. Son llamados vectores “suicidas” cuando se usan en especies no aviarias.

³² M. Plaut, S. S. Tinkle, *Risks of smallpox vaccination: 200 years after Jenner. J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 112, 4, 683-685.

³³ P. P. Pastoret, A. Vanderplasschen, *Poxviruses as vaccine vectors*, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2003, 26(5-6):343-55.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARITA, I., *Farewell to smallpox vaccination*, Dev. Biol. Stand. 1979,43, 283-296. [PMID: 520675].
2. BARQUET, N., DOMINGO, P., *Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death*, Ann. Intern. Med. 1997, 127 (8 Pt 1), 635-642. [PMID: 9341063].
3. BAXBY, D., *The Jenner bicentenary: the introduction and early distribution of smallpox vaccine*, FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1996, 16, 1, 1-10. [PMID: 8954347].
4. BAXBY, D., *The origins of vaccinia virus - an even shorter rejoinder*, Soc. Hist. Med., 1999a, 12, 1, 139. [PMID: 11623805].
5. BAXBY, D. *Edward Jenner's unpublished cowpox inquiry and de Royal Society: Everard Home's report to Sir Joseph Banks*, Med. Hist., 1999b, 43, 1, 108-110. [PMID: 10885136].
6. BAXBY, D., BENNETT, M., *Cowpox: a re-evaluation of the risks of human cowpox based on new epidemiological information*, Arch. Virol. Suppl., 1997, 13, 1-12. [PMID: 9413521].
7. BOWERS, J. Z., *The warm chain*, Assignment Child. 1985, 69, 72, :231-233. [PMID: 12340730].
8. DARMON, P., *The beginnings of vaccine diffusion in France (1800-1850)*, Bul. Acad. Natl. Med., 2001, 185, 4, 767-776. [PMID: 11503362].
9. MICHELI-SERRA, A. De, *200 years of the smallpox vaccine*, Gac. Med. Mex. 2002, 138, 1, 83-87. [PMID:11885133].
10. DIDGEON, J. A., *Development of Smallpox Vaccine in England in the Eighteenth Nineteenth Centuries*, Br. Med. J., 1963, 1 (5342): 1367-1372[PMID: 20789814].
11. DITTMANN, *The world is free of pox - implementation and success of grandiose program*, Z. Gesamte Inn. Med. 1980, 35, 24, 858-863. [PMID: 7013291].
12. DOGAN, H., *Evaluation of the last 50 years of the progress in immunology in our country*, Tip Tarihi Arastirmalari, 1999, 9, 229-235. [PMID:14598838].
13. FASQUELLE, R., *Éléments de Virologie médicale. Éditions Médicales Flammarion*, París, 1958. Chapitres 1, 2, págs. 11-37.
14. FEERY, B. J., *The conquest of smallpox*, Aust. Fam. Physician. 1976, 5, 6, 720-733. [PMID: 63281].
15. FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, F., *Arrival of Francisco Xavier de Balmis at the city of Zacatecas*, Gac. Med. Mex., 1954a, 84, 4, 313-519. [PMID: 13232140].

16. FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, F., *Don Francisco Xavier de Balmis and the results of his vaccination expedition to America*, Gac. Med. Mex. 1954b, 84, 1, 75-85. [PMID: 13173792].
17. GARCÍA LUACES, Pedro, *Expedición Balmis, la primera misión filantrópica de la historia*, 30/08/2013 - [www]
18. GROSS, C. P., SEPKOWITZ, K. A., *The myth of the medical breakthrough: smallpox, vaccination and Jenner reconsidered*, Int. J. Infect. Dis. 1998, 3, 1, 54-60 [PMID: 9831677].
19. HOCHSTEIN-MINTZEL, V., *Smallpox vaccine, then and now. From the "cow lymph" to the cell-culture vaccine*, Fortschr. Med. 1977, 95, 2, 79-84. [PMID: 13033]
20. HOPKINS, D. R., BERCE, Y. M., *The spread of Jenner's vaccine: social mobilization in the early nineteenth century*, Assignment Child. 1985, 69-72:225-30. [PMID: 12280457]
21. HUYGELEN, C., *Jenner's cowpox vaccine in light of current vaccinology*, Verh K Acad Geneeskd Belg. 1996, 58, 5, 479-536; discussion 537-8. [PMID: 9027132].
22. KYLE, R. A., SHAMPO, M. A., *Edward Jenner*, JAMA. 1979, 242, 15, 1616. [PMID:384033].
23. KUMATE-RODRÍGUEZ, J., *Bicentennial of smallpox vaccine: experiences and lessons*, Salud Publica Mex. 1996, 38, 5, 379-385. [PMID: 9092091].
24. MANDERS, E. C., MANDERS, E. K., *Academic surgeons, take heart: the story of a student, his mentor, and the discovery of the etiology of angina pectoris*, Am. Surg. 1996, 62, 12, 1076-1079. [PMID: 8955234].
25. MIRA GUTIÉRREZ, J., *Paul Ehrlich, Premio Nobel de Medicina 1908*, Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz (España). 2008, 2ª Época, vol. XXXI, Nº 1, 71-84.
26. PASTORET, P. P., VANDERPLASSCHEN, A., *Poxviruses as vaccine vectors*, Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 2003, 26(5-6):343-55. [PMID: 12818621].
27. PLAUT, M., TINKLE, S. S., *Risks of smallpox vaccination: 200 years after Jenner. J, Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 112, 4, 683-685. [PMID: 14564344].
28. RIERA, J., JIMÉNEZ MUÑOZ, J. M., *Vacuna Jenner en Valladolid (1801)*, An. Esp. pediatr., 1974, 7, 2, 186-189. [PMID:4603956]
29. RODRÍGUEZ, B. A. *Smallpox eradication in the Americas*. Bull. Pan. Am. Health Organ. 1975, 9, 1, 53-68. [PMID: 167890].
30. STETTLER, A., *Changes in prevention of infection: a historic retrospect*, Ther Umsch. 1991, 48, 4, 205-209. [PMID:1858060].

31. STOIBER, M., *History of vaccination in Bavaria*, M.M.W. Munch Med. Wochenschr. 1975, 117, 7, 259-262. [PMID: 804107].
32. TADJBAKSHH, H. *Traditional methods used for controlling animal diseases in Iran*. Rev. Sci. Tech. 1994, 13, 2, 599-614. [PMID: 8038455].
33. TUELLS, J., DURO TORRIJOS, J., *La segunda expedición de Balmis, revolución y vacuna*, Gaceta Médica de México. 2013, 149, 377-384.
34. THEVES, G., *Smallpox: an historical review*, Bull. Soc. Sci. Med., Grand Duche Luxemb., 1997, 134, 1, 31-51. [PMID: 9303824].
35. VIGNI, L., *Smallpox vaccination in Siena during the Napoleonic era*, Infez. Med. 2001, 9, 2, 115-118. [PMID: 12698026].
36. WILLIS, N. J., *Edward Jenner and the eradication of smallpox*, Scott. Med. J., 1997, 42, 4, 118-121. [PMID: 9507590].